

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 2, 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



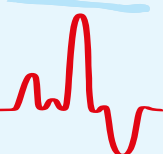
РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru



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, WoS, EBSCO
Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 2,803
импакт-фактор (2014) 1,053

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

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

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

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

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

Издательство:
ООО "Силица-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 и 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 16 2'2017 / Vol.16 2'2017

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)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галлявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко 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. (Газiantep, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва),

Иванова А. Е. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Editor-In-Chief

Ogonov 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)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyakht E. V. (St-Petersburg)

Batyrallyev 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: ogonov@gnicpm.ru; www.rosccardio.ru

Содержание

Передовая статья

Верткин А. Л.
Образование поликлинического врача — в центре
треугольника проблем

4

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Скорятин И. А., Медведев И. Н., Завалишина С. Ю.
Дезагрегационный контроль сосудов над
основными форменными элементами крови у лиц
с артериальной гипертензией и дислипидемией,
получавших комплексное лечение

8

Завалишина С. Ю., Медведев И. Н.
Сравнительная оценка терапевтических
возможностей двух лечебных комплексов в плане
коррекции сосудистого гемостаза у больных
артериальной гипертензией при метаболическом
синдроме

15

Саковская А. В., Невзорова В. А., Исаева М. П.,
Гузев К. В.
Полиморфизм генов матриксных
металлопротеиназ 2 и 9 и показатели аортальной
жесткости у лиц молодого и среднего возрастов
с артериальной гипертензией

22

Инфаркт миокарда

Киреев К. А., Фокин А. А., Крамник Г. Е.
Частота курения среди пациентов с острым
инфарктом миокарда, угрожаемых
по преждевременной смерти

28

Аритмии сердца

Степина Е. В., Лукьянов М. М., Бичурина М. А.,
Белова Е. Н., Кудряшов Е. В., Юзков Ю. В.,
Бойцов С. А.
Назначение медикаментозной терапии, влияющей
на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий
в сочетании с артериальной гипертензией,
ишемической болезнью сердца, хронической
сердечной недостаточностью по данным регистра
РЕКВАЗА-КЛИНИКА

33

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю.
Неблагоприятные прогностические факторы
эффективности катетерной изоляции устьев
легочных вен у больных с пароксизмальной
формой фибрилляции предсердий
без органической патологии сердца
(исследование ПРУФ)

39

Трегубов В. Г., Еремина М. А., Канорский С. Г.,
Покровский В. М.
Сравнение эффективности терапии у пациентов
с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

46

Острый коронарный синдром

Тарасов Р. С., Неверова Ю. Н., Ганюков В. И.,
Иванов С. В., Нагирняк О. А., Барбараш О. Л.,
Барбараш Л. С.
Результаты реваскуляризации миокарда
у пациентов с острым коронарным синдромом
без подъема сегмента ST при многососудистом
коронарном атеросклерозе

52

Contents

Editorial

Vertkin A. L.
Polyclinics physician education — in the center
of a problematic triangle

Original articles

Arterial hypertension

Skorjatina I. A., Medvedev I. N., Zavalishina S. Yu.
Antiplatelet control of vessels over the main blood cells
in hypertensives with dyslipidemia in complex therapy

Zavalishina S. Yu., Medvedev I. N.
Comparison of opportunities from two therapeutical
complexes for correction of vascular hemostasis
in hypertensives with metabolic syndrome

Sakovskaya A. V., Nevzorova V. A., Isaeva M. P.,
Guzev K. V.
Polymorphism of the matrix metalloproteases
2 and 9 and aortic stiffness in adults with arterial
hypertension

Myocardial infarction

Kireev K. A., Fokin A. A., Kramnik G. E.
Smoking prevalence in acute myocardial infarction
patients with sudden death risk

Arrhythmias

Stepina E. V., Lukyanov M. M., Bichurina M. A.,
Belova E. N., Kudryashov E. V., Yuzkov Yu. V.,
Boytsov S. A.
Prescription of medications influencing prognosis
in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary
heart disease, chronic heart failure, by the registry
REKVAZA-CLINIC

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu.
Adverse prognostic factors for the catheter isolation
of pulmonary veins ostia efficacy in paroxysmal atrial
fibrillation with no organic heart pathology
(the PRUF study)

Tregubov V. G., Eremina M. A., Kanorsky S. G.,
Pokrovsky V. M.
Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial
fibrillation

Acute coronary syndrome

Tarasov R. S., Neverova Yu. N., Ganyukov V. I.,
Ivanov S. V., Nagirnyak O. A., Barbarash O. L.,
Barbarash L. S.
The results of myocardial revascularization in non-
ST-elevation acute coronary syndrome patients
and multivessel disease

Сахарный диабет

Курданов Х. А., Эльбаев А. Д., Эльбаева А. Д., Эльбаева Р. И.

Новые подходы к неинвазивному определению уровня глюкозы в крови

Мехдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н.
Выявление эректильной дисфункции и ее связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа

Клинический случай

Бадтиева В. А., Шарыкин А. С., Павлов В. И., Пачина А. В.

Ложноположительный диагноз инфаркта миокарда при синдроме ранней реполяризации желудочков у спортсмена

Мнение по проблеме

Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Елиашевич С. О.
Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Волеь Б. А.

К вопросу о классификации психических расстройств в кардиологии (дискуссионные аспекты статьи Дробизева М. Ю., Кикты С. В., Мачильской О. В. "Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода")

Дробизев М. Ю.

Кардиопсихиатрия. Столкновение мнений

Информация

Diabetes mellitus

Kurdanov Kh. A., Elbaev A. D., Elbaeva A. D., Elbaeva R. I.

Novel approaches to non-invasive blood glucose measurement

Mekhdiev S. Kh., Mustafaev I. I., Mamedov M. N.
Erectile dysfunction screening and its relation with the risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetes

Clinical study

Badtieva V. A., Sharykin A. S., Pavlov V. I., Pachina A. V.

False positive diagnosis of myocardial infarction in early repolarization syndrome

Opinion on a problem

Drapkina O. M., Dubolazova Yu. V., Eliashevich S. O.
The role of diet and physical activity in therapy of cardiovascular patients with normal ejection fraction

Volel B. A.

Towards a classification issue of psychiatric disorders in cardiology (disputable aspects of the article by Drobizhev M. Yu., Kikta S. V., Machilsky O. V., "Cardiopsychiatry. Problems of translation")

Drobizhev M. Yu.

Cardiopsychiatry. A clash of opinions

Information

Образование поликлинического врача — в центре треугольника проблем

Верткин А. Л.

ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва, Россия

Врач общей практики — ключевая фигура, с которой происходит первый контакт подавляющего большинства пациентов. Временные рамки приема в поликлинике диктуют необходимость быстрой диагностики и постановки “диагноза в дверях” с использованием алгоритмов диагностирования наиболее распространенных социально-значимых заболеваний.

Ключевые слова: диагностический круг, от цирроза до атеросклероза с остановкой на онкологию.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-4-7>

Поступила 30/03-2017

Принята к публикации 10/04-2017

Polyclinics physician education — in the center of a problematic triangle

Vertkin A. L.

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

Primary care physician is a key figure performing first contact with the most patients. Timelines for polyclinics office visits demand rapid diagnostics and making a diagnosis “at doorkside” using strict algorithms of diagnostics of the most prevalent socially impactful disorders.

Key words: diagnostical circle, from cirrhosis to atherosclerosis with a stop for oncology.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-4-7>

Россия, которая всегда славилась богатствами, сейчас попала в список стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Со стороны это можно представить как нахождение в некоем “бермудском треугольнике”, по сторонам которого система здравоохранения, врач поликлиники и непосредственно пациент.

Бермудский треугольник — район в Атлантике, в котором якобы происходят таинственные исчезновения кораблей, самолетов и др., подобно современной действительности — высокая заболеваемость и неутешительные исходы. Те, кто придерживается мнения, что загадочные исчезновения действительно происходят, выдвигают различные гипотезы для их объяснения, хотя намного эффективнее было бы найти выход из создавшейся ситуации.

И вот перспектива появилась: с 2017г станет обязательным направление всех выпускников-лечебников медицинских высших учебных заведений (ВУЗов) в поликлиники на 3 года для работы врачом — участковым терапевтом или врачом общей практики. Это обеспечит амбулатории новыми вра-

чебными кадрами. При этом параллельно развивается система непрерывного медицинского образования, которая подразумевает, что врач, закончивший медицинский ВУЗ, будет и дальше повышать свой профессиональный уровень, посещая лекции, обучаясь на циклах тематического усовершенствования, регистрируясь на сайтах, собирая в свою “копилку знаний” баллы (кредиты) за обучение. Правда, есть и другая сторона медали: выпускники ВУЗов, впервые приходящие работать в поликлинику, столкнутся с отсутствием опыта, в т.ч. ведения непосредственно амбулаторных пациентов и медицинской документации.

При этом следует понимать, что в поликлинику обращается в числе прочих определенный контингент пациентов с особенностью психологического и когнитивного статуса, ограниченных социальных возможностей и др. Как правило, основной контингент пациентов, посещающих поликлинику, — пожилые люди с множественной коморбидной патологией, требующие, помимо внимания, еще и достижения комплаенса. Существенным является ограничение времени на прием

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 969-47-02

e-mail: kafedrakf@mail.ru

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

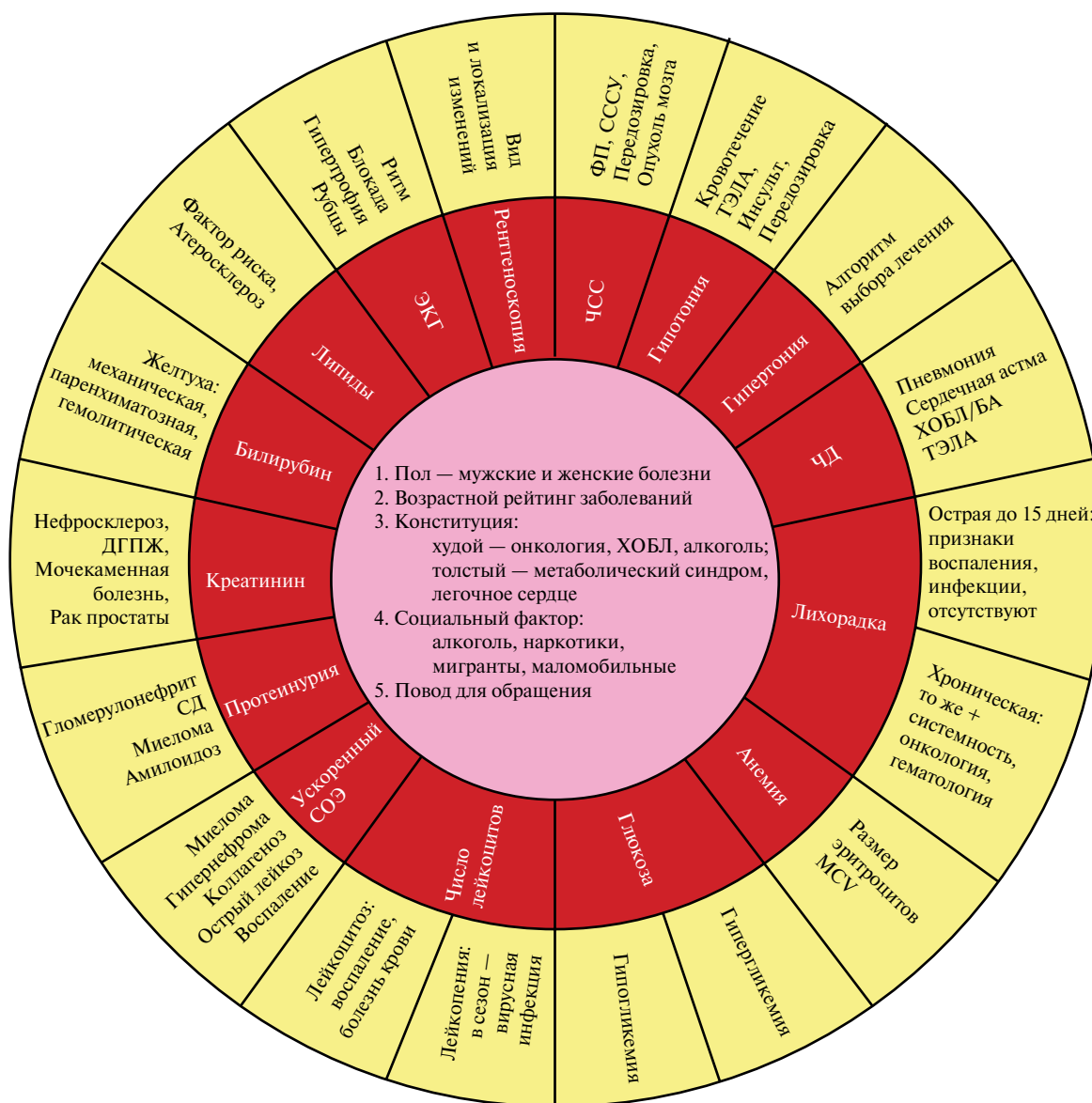


Рис. 1 Алгоритм постановки диагноза: круг.

Примечание: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, СД — сахарный диабет, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СССУ — синдром слабого синусового узла, ТЕЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ/БА — хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, MCV — Mean Cell Volume, средний объем эритроцитов, расчетная величина.

все тех же пациентов и риторический вопрос: возможно ли все-таки качественно посмотреть пациента за 12-15 мин, поставить правильный диагноз и назначить лечение?

Известно, что образование врача включает не только обучение в ВУЗе, повышение квалификации, но, в первую очередь, воспитание будущего специалиста в великих традициях русской медицинской школы. В отличие от современного написания историй болезни и амбулаторных карт, где часто присутствуют короткие, обрубленные фразы и словосочетания, учителя русской медицинской школы использовали великий и могучий, а главное, понятный литературный язык. Только благодаря им

можно научиться настоящему клиническому мышлению. А фразу Тареева Е. М. — “Всякое непоказанное лекарство есть противопоказанное” — можно применить во всех областях медицинской науки. Поэтому воспоминания об учителях, их жизни, творчестве, широком кругозоре, филигранном умении обучать должны быть основополагающими в подготовке молодого специалиста. К сожалению, этот тренд в образовании утерян; насколько безвозвратно, обсудим несколько позже.

Вторым немаловажным моментом является, так называемое, “первое впечатление” о больном или “диагноз в дверях”. Как только пациент появляется на пороге кабинета, врач уже по внешним

признакам может сформировать свое представление о пациенте: возраст, пол, толстый или худой, внешний вид, ухоженность ногтей и волос или, наоборот, небрежность в одежде, запах духов или сигарет, и, конечно, повод для обращения.

С этой целью предлагаем некий алгоритм действий врача, так называемый диагностический “круг” (рисунок 1).

Основа круга — наиболее часто встречающиеся нозологии, которые на потоке, от них инвалидизируются и, к сожалению, умирают. Это: сердечно-сосудистые заболевания, онкология, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и болезни костей и суставов.

Следуя алгоритму, половая принадлежность уже формирует “мужские” и “женские” болезни. В “рейтинге” ведущих причин смерти у женщин в многопрофильном стационаре основным диагно-

зом чаще является ишемическая болезнь сердца (37%), на втором месте — ишемия головного мозга (25%), онкологические заболевания (15,6%).

Необходимым элементом служит градация по возрасту. У лиц более молодого возраста ведущими причинами смерти являются болезни печени, связанные с приемом алкоголя, и онкология. Впоследствии присоединяются возрастные атеросклеротические заболевания. Словом, предлагаем новый термин для диагностики наиболее частых заболеваний на амбулаторном приеме: от цирроза до атеросклероза с остановкой на онкологию (рисунок 2).

Следующим важным фактором диагностики является конституция: худой или толстый. Наличие ожирения ассоциировано со следующими состояниями:

- Инсулинорезистентность
- Сахарный диабет 2 типа
- Дислипидемия
- Подагра
- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Инсульт
- Некоторые виды рака

Всякий раз вне зависимости от повода для визита к врачу необходим скрининг тех 5 групп заболеваний, которые приводили выше. Несколько правильно заданных вопросов позволяют заподозрить диагноз — сахарный диабет:

- Вы стали больше пить воды?
- Ставите ли Вы на ночь около кровати стакан с водой/бутылку воды?

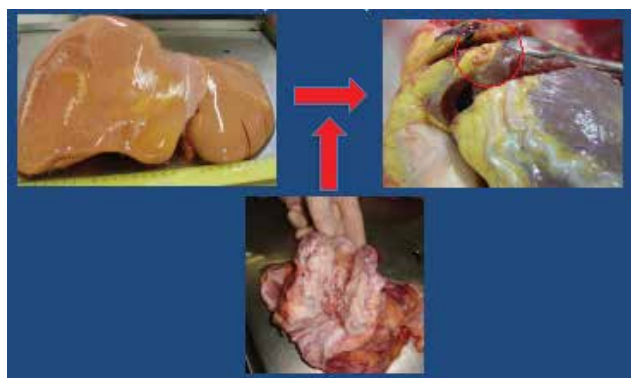


Рис. 2 Фото аутопсий “От цирроза до атеросклероза с остановкой на онкологию”.

1. Локализация в области грудины, сердца 2. Связь боли с физической нагрузкой 3. Иррадиация в левое плечо, левую руку, под левую лопатку 4. Кратковременный характер болей (секунды, минуты) 5. Хороший купированный эффект нитратов	Снижение массы тела Нарушение аппетита Отвращение к некоторым продуктам питания Беспричинная общая слабость Утомляемость Лихорадка Снижение трудоспособности Депрессия Утрата интереса к окружающему миру
1. Вы стали больше пить воды? 2. Ставите ли Вы на ночь около кровати стакан с водой/бутылку воды? 3. Вы стали больше мочиться в течение суток? 4. Вы замечали повышение аппетита?	Постепенная нарастающая боль (сначала возникает периодически, имеет тупой или ноющий характер, со временем усиливается, становится острой, постоянной, а в поздний период — невыносимой).
	Какая боль по характеру? Симметричная ли боль?
	Укажите место максимальной болезненности и очертите площадь ее распространения?
	Боль куда-нибудь отдает?
	Давление на сустав усиливает или ослабевает боль?
	Боль связана с движением сустава?
	Есть ли у Вас скованность суставов утром?
	Боль в покое или боль более сильная в начале движения, чем в конце?
1. Какой кашель: сухой или с отделением мокроты? 2. Какой по длительности кашель в течение суток: постоянный или приступообразный? 3. Какой по глубине кашель: поверхностный или глубокий? 4. Какой по тембру кашель?	При движении боль усиливается или ослабевает? Какова длительность боли? В какое время суток боль в суставе сильнее?

Рис. 3 Необходимые вопросы врача общей практики пришедшему на прием пациенту.

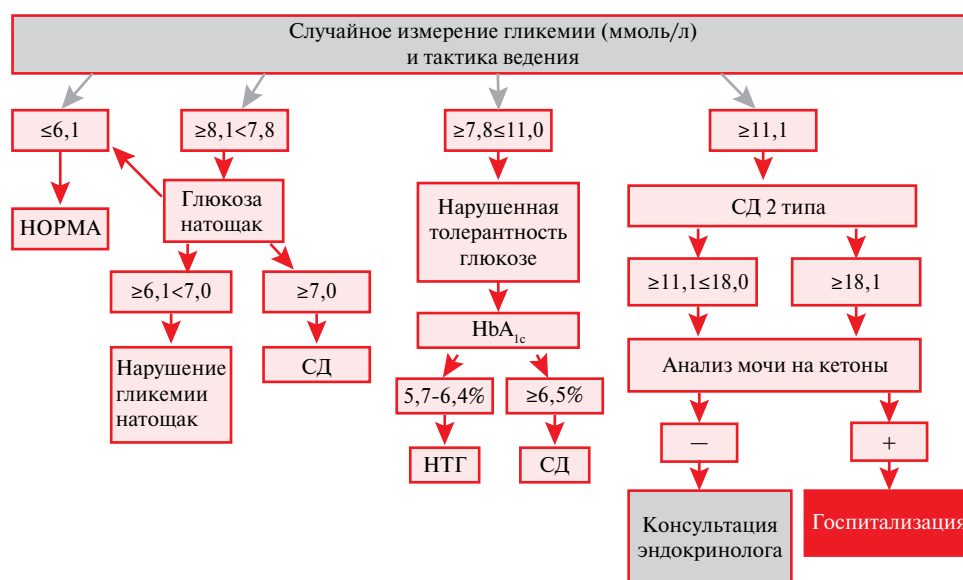


Рис. 4 Алгоритм действий врача при повышении уровня глюкозы крови.

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

- Вы стали больше мочиться в течение суток?
- Вы заметили повышение аппетита?

Каждому входящему пациенту врач должен не забыть задать вопросы о возможных болях в груди (рисунок 3):

- Локализация в области грудины, сердца
- Связь боли с физической нагрузкой
- Иррадиация в левое плечо, левую руку, под левую лопатку
- Кратковременный характер болей (сек., мин)
- Хороший купирующий эффект нитратов

Социальный статус — следующий фактор, который необходимо оценить. Прежде всего, это употребление алкоголя, наркотических веществ, образование, социальная среда. Врач должен обращать внимание на известные “стигмы” злоупотребления алкоголем и признаки алкогольной поливисцеропатии. Другие болезни, в т.ч. туберкулез, вирус иммунодефицита человека, встречаются у мигрантов за счет скученности и особенности места жительства, работы (на рынке, на стройке и др.), а употребление наркотиков оставляет свои “метки”, прежде всего, на лице наркомана.

Таким образом, оценив пол, возраст, конституцию, социальный статус и повод для обращения, врач приступает к следующему этапу диагностики. В качестве помощи он должен применить соответствующий диагностический алгоритм. Примером такого алгоритма может служить последовательность действий при впервые выявленном повышении уровня глюкозы крови (рисунок 4).

От применения данного алгоритма зависит и вся последующая тактика ведения пациента: правильная постановка диагноза, необходимость госпитализации, направление к узким специалистам, в данном случае, к эндокринологу.

Важным этапом для дальнейшей тактики ведения пациентов является оценка рисков. Наибольшее значение это имеет для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых планируется кардиохирургическое пособие, а у пациентов с фибрилляцией предсердий — при назначении антикоагулянтов. Увеличивает риски наличие одновременно нескольких заболеваний у одного пациента.

Учитывая все вышеперечисленное, амбулаторный врач должен выполнить следующее для правильной диагностики:

- Знать распространенность и самые часто встречающиеся заболевания
- Учитывать пол, возраст пациента
- Оценить социальный статус
- Оценить индекс массы тела (ожирение, сниженная масса тела)
- Определить ведущий повод для обращения
- По алгоритму поставить диагноз
- Правильно назначить лечение и оценить факторы риска и прогноз заболевания.

Выполнение этих задач поможет быстро сориентироваться в “море” заболеваний и фармакотерапии, снизит количество врачебных ошибок и поможет решить проблему диспансеризации.

Дезагрегационный контроль сосудов над основными форменными элементами крови у лиц с артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших комплексное лечение

Скорятин И. А., Медведев И. Н., Завалишина С. Ю.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Курск, Россия

Серьезным прогрессом в терапии дислипидемии (ДЛП), в т.ч. в случае сочетания с артериальной гипертонией (АГ), стало начало применения в широкой клинической практике статинов. У этой категории пациентов, ранее не было оценено воздействие наиболее активных статинов, в т.ч. розувастатина (Рс) в сочетании с немедикаментозной терапией, на состояние антиагрегационных свойств сосудов в отношении основных форменных элементов крови.

Цель. Оценить у пациентов с АГ и ДЛП возможности терапевтического воздействия сочетания Рс, гиполипидемической диеты и посильных физических нагрузок на антиагрегационные свойства стенки сосудов в отношении эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Материал и методы. Обследован 61 больной АГ 1-2 степеней, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. Группу контроля составили 26 здоровых людей аналогичного возраста. В работе применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования.

Результаты. Усиление у больных АГ с ДЛП агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов во многом наступает вследствие снижения дезагрегационного контроля сосудистой стенки на фоне нарушений в липидном обмене, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы, понижения синтеза в ней

оксида азота и простациклина. В результате 6-недельного применения комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного состава и процессов ПОЛ в плазме при наступлении через 12 нед. воздействия полной нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки с сохранением достигнутого уровня учитываемых показателей, как минимум, в течение последующих 92 нед. наблюдения в случае продолжения терапии.

Заключение. Вследствие 1,5-месячного применения комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного состава и процессов ПОЛ в плазме. Полная нормализация антиагрегационных возможностей сосудистой стенки была достигнута через 3 мес. воздействия с сохранением оптимального уровня учитываемых показателей до конца наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, сосудистая стенка, антиагрегация, розувастатин, немедикаментозное лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 8–14
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-8-14>

Поступила 28/12-2015

Принята к публикации 11/02-2016

Antiplatelet control of vessels over the main blood cells in hypertensives with dyslipidemia in complex therapy

Skorjatina I. A., Medvedev I. N., Zavalishina S. Yu.

Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University. Kursk, Russia

The serious progress in dyslipidemia treatment (DL), incl. the cases of arterial hypertension (AH) comorbidity, has been statins introduction. It was found that the level of statins therapeutical effect grade significantly improves if there are hypolipidemic diet and tolerable exercises. However in this category of patients there was no assessment of the influence of the most active statins, including rosuvastatin (Rs) in combination with non-medication treatment, on the influence of antiaggregation properties of the vessels on the main blood cells.

Aim. To assess in AH and DL patients, the opportunity of medical usage of the combination Rs with hypolipidemic diet and tolerable exercises, on antiplatelet properties of the vascular wall influence on erythrocytes, thrombocytes and neutrophils.

Material and methods. Totally, 61 patients studied, with AH of 1-2 grades, risk 3, DL type IIb, middle age. Controls were 26 healthy persons of the same age. In the study, we used biochemical, hematological and statistical methods.

Results. The enhancement of DL and AH patients aggregation of erythrocytes, thrombocytes and neutrophils, is mostly due to decreased antiplatelet control of vessel wall due to disorders of lipid metabolism, lipid peroxidation processes activation in plasma, decreased synthesis of nitric oxide and prostacyclin. As a result of the 6-month complex treatment, in AH with DL patients there is optimization of lipid content and of lipid peroxidation in plasma, with a 12-month achievement of complete normalization of antiplatelet abilities of vascular wall with its retention for at least 92 weeks of follow-up, if the therapy is continued.

Conclusion. As a result of 1,5-month implementation of the complex treatment of AH and DL, there is optimization of lipid profile and peroxidation processes in plasma. Complete normalization of antiplatelet abilities of the vessel wall is reached by the 3rd months with retention of the optimal values by the end of the study.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, vessel wall, antiaggregation, rosuvastatin, non-drug treatment.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Скорятин И. А. — к. м. н., доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Медведев И. Н.* — д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Завалишина С. Ю. — доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук].

АГ — артериальная гипертония, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АОА — антиокислительная активность, АТ — агрегация тромбоцитов, ДЛП — дислипидемия, ИААСС — индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки, ИТССАН — индекс торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, H_2O_2 — перекись водорода, ОЛ — общие липиды, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота, ТГ — триглицериды, NO — оксид азота.

Манифестируя все в более молодом возрасте, артериальная гипертония (АГ) сохраняет свою высокую распространенность в развитых странах. Она является одним из серьезных факторов поддержания высоких цифр временной нетрудоспособности, инвалидизации и снижения продолжительности жизни лиц старших возрастов [1]. Это во многом усугубляется нарастанием частоты распространения при АГ различных нарушений обмена веществ, большую частоту среди которых, по-прежнему, имеет дислипидемия (ДЛП). Было отмечено, что даже при наличии изолированной АГ достаточно рано возникают нарушения физиологических свойств сосудов, в т.ч. ослабление их дезагрегационных влияний на агрегацию клеток крови и гемостаз, что существенно увеличивает риск развития различных сосудистых катастроф [2].

Учитывая большую социальную и медицинскую значимость, вопросам АГ и ДЛП всегда уделялось большое внимание в экспериментальных и клинических исследованиях [3, 4]. Вместе с тем, достигнутые успехи в плане лечения этих состояний по отдельности и в сочетании до сих пор так и не позволили полностью решить проблему минимизации их проявлений и осложнений [5–7].

Серьезным прогрессом в терапии ДЛП, в т.ч. в случае сочетания с АГ, стало начало применения в широкой клинической практике статинов. Их длительный прием оказался способен существенно снижать смертность от сердечно-сосудистых причин, повышать качество жизни больных и оптимизировать у них общий прогноз [2]. Это основано не только на их гиполипидемическом эффекте, но и на способности ослаблять агрегационные способности всех форменных элементов крови [6, 8, 9]. Было замечено, что степень выраженности их терапевтического воздействия существенно возрастает на фоне применения гиполипидемической диеты и посильных дозированных физических нагрузок [2, 10]. Вместе с тем у этой категории пациентов, ранее не было оценено действие наиболее активных статинов, в т.ч. розувастатина (Рс) в сочетании с немедикаментозной терапией, на состояние антиагрегационных свойств сосудов в отношении основных форменных элементов крови.

Представленная статья является фрагментом длительного исследования по влиянию статинов и сочетания наиболее активных из них с немедика-

ментозной терапией на микрореологические свойства форменных элементов крови и контроль над ними со стороны сосудистой стенки [3, 8]. Проведенным исследованиям, положенным в основу представленной статьи, предшествовали исследования о достаточно выраженном позитивном влиянии Рс на фоне эналаприла (Эп) [2, 9]. Оптимизировать показатели при применении Рс у больных, принимавших в качестве антигипертензивной терапии Эп, удалось через 16 нед. наблюдения. Учитывая такой выраженный позитивный эффект, представлялось перспективным потенцировать его применением немедикаментозного воздействия, что позволило бы достичь наступления нормализации учитываемых показателей за более короткие сроки терапии. В качестве антигипертензивной терапии целесообразно применять Эп у всех пациентов, получавших Рс в сочетании с немедикаментозным воздействием. Его выбор основан на результатах более ранних исследований об отсутствии его влияния на агрегационные свойства форменных элементов крови и дезагрегационные эффекты на них сосудистой стенки [4, 7]. Это позволяло считать полученные в ходе наблюдения эффекты следствием назначения Рс и его сочетания с немедикаментозной терапией.

В этой связи сформулирована цель работы — оценить у пациентов с АГ и ДЛП возможности лечебного воздействия сочетания Рс, гиполипидемической диеты и посильных физических нагрузок на антиагрегационные свойства стенки сосудов в отношении эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Материал и методы

В исследовании участвовал 61 больной АГ 1–2 степени, риск 3 с ДЛП IIb типа, среднего возраста. До включения в исследование все пациенты были неоднократно обследованы и хорошо информированы о наличии у них АГ и ДЛП, однако они систематически не лечились ни по поводу первой, ни по поводу второй патологии. В своей массе больные эпизодически принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, иногда сочетая их с индапамидом, не строго соблюдая гиполипидемическую диету с эпизодами ее грубого нарушения. До включения в исследование ни один больной не принимал статины. Перед включением в исследование все больные воздерживались от приема антигипертензивных средств и не соблюдали гиполипидемические

диетические рекомендации в течение 3 нед. Контрольная группа представлена 26 здоровыми добровольцами аналогичного возраста.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в жидкой части крови определялся по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов при помощи набора “Агат-Мед” и количеству ацилгидроперекисей (АГП). Оценивали антиокислительную активность (АОА) плазмы [3].

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в плазме определяли энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора “Витал Диагностикум”. Количество ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в жидкой части крови выясняли энзиматическим колориметрическим методом, используя набор “Ольвекс Диагностикум”. Количественная оценка содержания общих липидов (ОЛ) в крови осуществлялась, путем использования набора “Эрба Русс”. Концентрация ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) выяснялась расчетным путем по формуле Фридвальда. Уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали в ходе деления ТГ на 2,2. Полученные значения показателей липидного обмена оценивались в соответствии с имеющимися Российскими рекомендациями [10].

Дезагрегационные свойства сосудистой стенки в отношении основных форменных элементов крови определяли в ходе оценки ослабления их агрегации в пробе с временной венозной окклюзией.

Степень выраженности агрегации тромбоцитов (АТ) устанавливали при помощи визуального микрометода в плазме, полученной без наложения манжетки на сосуд и после временной венозной окклюзии с применением следующих индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед./мл), ристомицина ($0,8$ мг/мл), адреналина ($5,0 \cdot 10^{-6}$ М) и перекиси водорода (H_2O_2) ($7,3 \cdot 10^{-3}$ М) при условии стандартизации плазмы по количеству тромбоцитов ($200 \cdot 10^9$ тр.). Производили расчет индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) путем деления времени развития АТ после венозной окклюзии на время без нее.

Агрегацию эритроцитов определяли до и после временной ишемии стенки сосуда на световом микроскопе в результате подсчета в камере Горяева числа агрегатов эритроцитов, количества их в агрегированном и неагрегированном состоянии.

Способность нейтрофилов к агрегации определялась в плазме, полученной без наложения манжетки и с нею, на фотоэлектроколориметре. На фоне временной венозной окклюзии оценивали степень торможения агрегации нейтрофилов с применением индукторов лектина зародышей пшеницы в дозе 32 мкг/мл, конканавалина А — 32 мкг/мл и фитогемагглютинина — 32 мкг/мл. Во всех случаях рассчитывалось значение индекса торможения сосудистой стенкой агрегации нейтрофилов (ИТССАН) в ходе деления величины агрегации нейтрофилов в плазме, полученной без наложения манжетки на сосуд на ее величину в плазме, взятой с ее наложением.

Всем пациентам назначали Рс 5 мг на ночь и Эп 10 мг 2 раза в сут. на фоне гиполипидемической диеты и сильных регулярных физических нагрузок. Клинические и лабораторные показатели оценивали в начале лечения,

через $6, 12, 18, 52$ и 104 нед. терапии. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Применен статистический анализ для ≥ 3 зависимых групп по методу Стьюдента при достоверности не ниже $p < 0,05$.

Результаты

В течение 104-недельного наблюдения ни у одного больного не было обнаружено побочных эффектов применяемого лечения.

У включенных в исследование пациентов в исходе содержание в крови ОЛ и ОХС оказались повышены по сравнению с контролем в $1,7$ и $1,3$ раза, соответственно (таблица 1).

Вместе с тем, атерогенные фракции ХС в крови ХС ЛНП и ХС ЛОНП у них оказались достоверно повышены при увеличении в ней ТГ в $1,7$ раза и понижении ХС ЛВП на $46,8\%$.

Это сопровождалось у пациентов с АГ и ДЛП значимой активацией ПОЛ в плазме — содержание в ней АГП оказалось в $2,2$ раза, а уровень ТБК-активных продуктов в $1,4$ раза выше контрольных значений. При этом величина АОА плазмы пациентов была ниже контроля в $1,4$ раза (таблица 1).

В исходном состоянии у наблюдаемых больных в пробе с временной венозной окклюзией наблюдалось повышение суммарного количества эритроцитов в агрегатах и числа самих агрегатов при понижении свободных красных кровяных телец на $76,9\%$, $50,0\%$ и $67,6\%$, соответственно.

У больных отмечено ослабление контроля стенки сосуда над выраженностью тромбоцитарной агрегации. Это обеспечило значительное понижение ИААСС для отдельных индукторов агрегации: для адреналина — $1,30 \pm 0,08$, H_2O_2 — $1,30 \pm 0,07$, ристомицина — $1,23 \pm 0,14$, АДФ — $1,20 \pm 0,07$, тромбина и коллагена — $1,20 \pm 0,10$ и $1,12 \pm 0,11$, соответственно, и для всех испытанных их сочетаний.

Агрегация нейтрофилов у больных в плазме после временной венозной окклюзии протекала активнее со всеми индукторами, чем в контроле, что обеспечивало понижение ИТССАН по сравнению с контролем для лектина на $18,9\%$, для конканавалина А на $18,6\%$, для фитогемагглютинина на $18,7\%$ (таблица 1).

Спустя 6 нед. комплексной терапии у больных произошла нормализация липидного состава плазмы (таблица 1). Исходно отсутствующие целевые значения ХС ЛНП были достигнуты уже через 6 нед. комплексной терапии у всех включенных в исследования лиц ($n=61$), т.е. в 100% случаев. К 6 нед. значение этого показателя составляло у наблюдаемых больных $1,83 \pm 0,007$ ммоль/л (целевой уровень ХС ЛНП для пациентов группы высокого риска, к которым относились включенные в исследование больные, согласно Российским рекомендациям (2012), составляет $< 2,5$ ммоль/л). В последующем на фоне продолжения терапии достигнутое

Таблица 1

Динамика биохимико-гематологических показателей больных на фоне комплексного лечения

Параметры	Комплексное лечение, n=61, M±m						Контроль, n=26, M±m
	Исход	6 нед.	12 нед.	18 нед.	52 нед.	104 нед.	
ОХС, ммоль/л	6,5±0,08**	4,3±0,07	4,2±0,04	4,2±0,05	4,1±0,07	4,1±0,04	4,8±0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09±0,005**	1,72±0,006	1,73±0,008	1,74±0,003	1,74±0,007	1,75±0,006	1,60±0,006
ХС ЛНП, ммоль/л	4,13±0,008**	1,83±0,007	1,72±0,008	1,71±0,009	1,62±0,006	1,61±0,004	2,43±0,004
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,28±0,006**	0,75±0,009	0,75±0,006	0,75±0,005	0,74±0,006	0,74±0,008	0,77±0,005
ТГ, ммоль/л	2,82±0,004**	1,66±0,003	1,65±0,006	1,64±0,009	1,63±0,007	1,62±0,006	1,70±0,002
ОЛ, г/л	9,6±0,05**	5,5±0,07	5,5±0,06	5,4±0,06	5,3±0,08	5,1±0,05	5,6±0,03
АГП плазмы, Д ₂₃₃ /1 мл	3,19±0,008**	1,42±0,005	1,42±0,006	1,41±0,007	1,41±0,005	1,40±0,007	1,42±0,009
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,16±0,005**	3,56±0,005	3,55±0,007	3,55±0,009	3,54±0,006	3,54±0,008	3,56±0,07
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,6±0,18**	32,9±0,05	32,9±0,09	33,0±0,05	33,0±0,07	33,1±0,10	32,9±0,12
Сумма всех эритроцитов в агрегате на фоне венозной окклюзии	57,7±0,10**	44,8±0,12**	32,5±0,07	32,5±0,10	32,4±0,05	32,7±0,12	32,6±0,14
Количество агрегатов на фоне венозной окклюзии	10,5±0,08**	8,5±0,04*	7,0±0,05	6,9±0,04	6,9±0,08	6,8±0,04	7,0±0,07
Количество свободных эритроцитов на фоне венозной окклюзии	182,8±0,35**	248,3±0,28**	305,4±0,42	305,4±0,38	308,5±0,29	304,5±0,35	305,3±0,18
ИААСС с АДФ	1,20±0,007**	1,38±0,005*	1,54±0,010	1,55±0,012	1,54±0,008	1,56±0,006	1,53±0,016
ИААСС с коллагеном	1,12±0,011**	1,34±0,005*	1,48±0,008	1,49±0,006	1,51±0,008	1,50±0,014	1,48±0,016
ИААСС с тромбином	1,20±0,010**	1,35±0,010*	1,44±0,015	1,45±0,011	1,46±0,008	1,46±0,013	1,44±0,013
ИААСС с ристомисином	1,23±0,014**	1,47±0,010*	1,57±0,005	1,57±0,009	1,58±0,007	1,58±0,009	1,56±0,011
ИААСС с Н ₂ O ₂	1,30±0,007**	1,51±0,013*	1,62±0,008	1,63±0,010	1,63±0,012	1,65±0,009	1,62±0,013
ИААСС с адреналином	1,30±0,008**	1,50±0,012*	1,63±0,008	1,63±0,010	1,64±0,008	1,66±0,010	1,62±0,013
ИААСС с АДФ+адреналином	1,25±0,011**	1,39±0,010*	1,49±0,014	1,49±0,007	1,50±0,010	1,51±0,012	1,49±0,012
ИААСС с АДФ+коллагеном	1,22±0,014**	1,37±0,006*	1,51±0,010	1,52±0,008	1,51±0,010	1,52±0,013	1,51±0,010
ИААСС с адреналином+коллагеном	1,15±0,010**	1,40±0,011*	1,54±0,009	1,55±0,007	1,55±0,010	1,54±0,009	1,53±0,011
ИТССАН с лектином, %	1,11±0,006**	1,28±0,003*	1,33±0,006	1,32±0,005	1,31±0,007	1,32±0,005	1,32±0,003
ИТССАН с конканавалином А, %	1,13±0,005**	1,26±0,005*	1,34±0,007	1,34±0,005	1,35±0,004	1,36±0,007	1,34±0,008
ИТССАН с фитогемагглютинином, %	1,07±0,004**	1,13±0,007*	1,27±0,009	1,27±0,006	1,30±0,005	1,29±0,006	1,27±0,004

Примечание: достоверность различий показателей группы наблюдения и значений контроля: * — p<0,05, ** — p<0,01.

значение ХС ЛНП имело тенденцию к снижению за счет склонности к уменьшению этого показателя у всех пациентов. Это сопровождалось в эти сроки выходом на нормальный уровень АОА плазмы (32,9±0,05%), что обеспечило эффективное сдерживание процесса пероксидации липидов в плазме на нормальном уровне.

В результате проведенной терапии достигнуто постепенное понижение суммарного количества эритроцитов в агрегате и числа этих агрегатов при нарастании уровня свободно лежащих красных кровяных телец на фоне временной ишемии венозной стенки. К 12 нед. наблюдения в пробе с временным наложением на сосуд манжетки выявлена нормализация суммы всех эритроцитов в агрегатах, произошедшая в результате уменьшилась на 76,9%, количества агрегатов снизившихся на 50,0%, а числа свободных эритроцитов, возросших на 67,6% (таблица 1).

Через 6 нед. терапии у больных найдено усиление сосудистого контроля над активностью АТ. Отме-

ченная динамика АТ на фоне временной венозной окклюзии обеспечила выраженную позитивную динамику ИААСС на фоне лечения. Наибольший эффект от проведенной терапии был достигнут через 12 нед. При этом все рассчитываемые ИААСС для отдельных агонистов полностью нормализовались — равняясь для адреналина 1,63±0,08, для Н₂O₂ — 1,62±0,08, для ристомисина — 1,57±0,05, для АДФ 1,54±0,10, для коллагена и тромбина 1,48±0,08 и 1,44±0,15, соответственно. На фоне сочетанного использования индукторов значения ИААСС через 12 нед. комплексной терапии также вышли на уровень контроля.

Проведенное комплексное лечение у больных АГ с ДЛП сопровождалось также усилением влияния стенки сосудов на активность агрегации нейтрофилов *in vitro* в отношении всех примененных индукторов (таблица 1). Прием Рс на фоне немедикаментозной терапии уже через 6 нед. вызвал ослабление процесса агрегации нейтрофилов у пациен-

тов в плазме, полученной после временной венозной окклюзии, а через 12 нед. ее полную нормализацию. Нормализация в эти сроки сосудистого контроля над агрегацией нейтрофилов доказывает достигнутое увеличение ИТССАН для лектина на 19,8%, для конканавалина А на 18,6%, для фитогемагглютина на 18,7%.

Обсуждение

Согласно современным взглядам сосуды не только являются кровеносным руслом, но и благодаря выделению ими различных биологически активных веществ оказывают воздействие на состояние форменных элементов крови. Сосудистый эндотелий считается элементом регуляции АТ, эритроцитов и лейкоцитов, играя важную роль в сохранении оптимальной гемореологии [3].

Одним из самых мощных сосудистых ингибиторов агрегации форменных элементов крови и вазодилаторов является простаглицлин. Он синтезируется в сосудистой стенке из эндоперекисей арахидоновой кислоты, образовавшихся местно в эндотелии или высвободившихся из тромбоцитов. Синтез его происходит под действием фермента простаглицлинсинтетазы, который весьма чувствителен к уровню ПОЛ и может значимо ингибироваться гидроперекисями жирных кислот. Норадrenalин, ацетилхолин, ангиотензин II, брадикинин способны стимулировать этот фермент, увеличивая высвобождение простаглицлина из эндотелия [5].

Простаглицлин ослабляет прилипание тромбоцитов и лейкоцитов к волокнам коллагена субэндотелия сосудов, поддерживая атромбогенные свойства последних, а также слипание всех форменных элементов между собой. Во многом благодаря генерации простаглицлина возможна репарация поврежденных сосудистой стенки [10].

В условиях кровотока выраженность агрегации эритроцитов, лейкоцитов и АТ во многом зависит от соотношения влияния на них тромбоксан-простаглицлинового механизма, в основе которого лежит равновесие их тромбоксан-генерирующей способности и простаглицлин-синтезирующих возможностей сосудов [7].

Еще одним важным регулятором процесса агрегации форменных элементов крови, вырабатываемым в эндотелии, является оксид азота (NO). NO образуется из L-аргинина при участии NO-синтазы. При сердечно-сосудистой патологии возможно развитие депрессии образования NO за счет ослабления NO-синтазы. Серьезной и достаточно распространенной причиной понижения концентрации NO в крови больных является ускорение разрушения NO и обеднение содержания в организме L-аргинина, приведя к ослаблению вазодилатации, усугубля гипоксию, стимулируя адгезию и агрега-

цию тромбоцитов и лейкоцитов, глыбчатую агрегацию эритроцитов, формируя стойкую наклонность к тромбообразованию [8, 11].

Имея несомненную генетическую компоненту [12], активность агрегации форменных элементов крови во многом обеспечивается состоянием организма, в свою очередь определяя состояние реологии крови в сосудах любого диаметра [2, 11]. При наличии ДЛП, возникшей на фоне имевшейся АГ, неизбежно ослабляется АОА плазмы, что обеспечивает в ней рост количества продуктов ПОЛ [13]. Эта ситуация, весьма часто сопровождающаяся процессами старения [14], способствует выраженной альтерации мембран эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [6, 8, 9]. В этой связи в условиях АГ и ДЛП для всех форменных элементов крови становится свойственна гиперагрегация. Важным механизмом этого служит рост экспрессии на них молекул адгезии и агрегации при одновременном снижении сосудистых дезагрегационных влияний [2].

Оценка степени выраженности агрегации форменных элементов крови в плазме, полученной на фоне венозной окклюзии, у больных АГ и ДЛП выявила у них невысокую потенцию сосудов к синтезу дезагрегирующих соединений: простаглицлин, оксид азота, простаглицландин D₂. Это указывало на значимый риск наступления у этих пациентов внутрисосудистого агрегатообразования и инициации на их поверхности фибринообразования.

У пациентов отмечено выраженное усиление агрегационной активности эритроцитов, регистрируемое в т.ч. в пробе с временной венозной окклюзией. Очевидно, повышение агрегации красных кровяных телец у больных АГ с ДЛП, во многом связано с ослаблением выброса из сосудистой стенки дезагрегирующих субстанций при одновременном нарушении электроотрицательности их наружной мембраны за счет снижения количества на ней отрицательно заряженных протеинов [8]. Уменьшение в плазме и клетках крови больных контроля над генерацией активных форм кислорода ведут к окислительному повреждению белков мембраны и глобулярных протеинов плазмы, способствуя связыванию эритроцитов между собой в уже образовавшихся агрегатах. Ослабление контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, очевидно, имеет в своей основе понижение в крови количества простаглицлина и NO, а также дисбаланс в красных кровяных тельцах активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, приводящий к понижению в их цитоплазме количества циклического аденозинмонофосфата и с повышением Ca²⁺ [14].

Усиление АТ и понижение чувствительности тромбоцитов к дезагрегирующим воздействиям со стороны сосудистой стенки у больных также имеет во многом в своей основе развивающуюся в организме депрессию выработки в сосудах проста-

циклина и NO, патогенетически тесно связанную с ДЛП и активацией ПОЛ плазмы. Ускорение АТ в ответ на ристомидин у больных обусловлено усилением выработки в эндотелии сосудов фактора Виллебранда. Короткая длительность АТ с сочетаниями индукторов и большое число агрегатов тромбоцитов в крови пациентов до и после венозной окклюзии указывали на выраженное ослабление сосудистого контроля над активностью тромбоцитов у пациентов в условиях близких к реальным [9].

Повышение агрегации нейтрофилов у больных, видимо, во многом связано с негативными перестройками гликопротеиновых рецепторов лейкоцитов, в т.ч. к лектинам, которые в настоящем исследовании использовались в качестве индукторов. Очевидно, что у больных АГ с ДЛП увеличивается экспрессия на мембране нейтрофилом рецепторов адгезии с увеличением в их составе участков, содержащих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминную кислоту и маннозу. Справедливо считать, что понижение сосудистого контроля над индуцированной фитогемагглютинином агрегацией нейтрофилов имеет в своей основе нарастание в их рецепторах участков гликопротеинов, содержащих bD-галактозу [8, 9], во многом ослабляющих их чувствительность к понижающемуся в крови больных количеству простациклина и NO.

Снижение контроля сосудистой стенки над агрегацией эритроцитов, нейтрофилов и АТ при АГ с ДЛП требовало раннего начала действенной коррекции. Представлялось оправданным оценить динамику антиагрегационных свойств сосудистой стенки в отношении основных форменных элементов крови под влиянием применения современного статина — Рс в сочетании с гипополипидемической диетой и физическими нагрузками.

Назначение Рс и немедикаментозного воздействия не только достаточно быстро улучшало липидный состав плазмы, но и стимулировало уровень ее антиокислительной защиты, нормализуя за счет этого в ней ПОЛ. При этом было достигнуто понижение до значений группы сравнения агрегационной способности эритроцитов в плазме взятой без временной венозной окклюзии и на ее фоне, что во многом способствовало у пациентов оптимизации реологических свойств крови в целом. Очевидно, выход на уровень контроля спонтанной агрегации эритроцитов у больных через 6 нед. комплексной терапии обусловлен устранением нарушения одного из ведущих механизмов их агрегации — оптимального уровня электроотрицательности эритроцитов в результате повышения количества на их мембране протеинов, обладающих отрицательным зарядом. Выраженное ослабление на фоне лечения генерации активных форм кислорода минимизирует окислительные повреждения электроотрицательных белков мембраны и глобу-

лярных протеинов плазмы, играющих при агрегации роль “мостиков” между эритроцитами, ослабляя тем самым силы сцепления клеток в уже возникших агрегатах. При этом нарастание выработки в сосудистой стенке простациклина и NO стимулирует в них активность аденилатциклазы, вызывая нарастание в цитоплазме уровня циклического аденозинмонофосфата, ослабление входа внутрь эритроцитов Ca^{2+} и ослабление активности фермента фосфодиэстеразы [2].

Повышение у больных до уровня контроля чувствительности тромбоцитов к сосудистым дезагрегирующим влияниям говорит о нормализующем эффекте примененного комплекса на синтез в сосудах простациклина и NO [9]. Это наступает во многом за счет существенного подавления ДЛП, ослабления интенсивности ПОЛ плазмы и, не исключено, за счет прямого положительного воздействия Рс на рецепторные и пострецепторные механизмы в эндотелиоцитах сосудов и кровяных пластинках. Торможение АТ в ответ на ристомидин у пациентов на фоне комплексного лечения указывало на понижение синтеза в стенке сосудов фактора Виллебранда, способного участвовать в процессе адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Найденная нормализация АТ с H_2O_2 указывала на нормализацию активности системы антиокисления в тромбоцитах. Вывод на уровень контроля АТ в ответ на сочетания индукторов в плазме полученной при временной венозной окклюзии свидетельствует о нормализации у пациентов сосудисто-тромбоцитарных взаимодействий в условиях, приближенных к внутрисосудистым [15].

Выявленная на фоне лечения нормализация способности нейтрофилов к агрегации во многом обеспечивалась у больных быстро наступающими положительными изменениями их гликопротеиновых рецепторов, связанными с уменьшением в них до уровня контроля содержания участков связывания испытываемых в качестве индукторов лектинов и способных соединяться с отдельными углеводными детерминантами индукторов. Обнаруженное ослабление до значений контроля лектин и конканавалин А-индуцированной агрегации нейтрофилов у больных АГ и ДЛП, находившихся на испытываемом комплексном лечении, обеспечивалось понижением экспрессии рецепторов адгезии и увеличением в их составе участков, имеющих N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-нейраминную кислоту и маннозу. Ослабление выраженности индуцированной нейтрофильной агрегации в ответ на добавление фитогемагглютинина было обусловлено снижением в их рецепторах гликопротеинов богатых D-галактозой [2]. В основе найденного ослабления интенсивности агрегации нейтрофилов при АГ с ДЛП на фоне примененного комплексного лечения, во многом лежала нормализация дезагре-

гационных возможностей сосудов, связанная с нарастанием синтеза в них простаглицина и NO.

Заклучение

Для больных АГ с ДЛП свойственно усиление АТ, эритроцитов и нейтрофильных лейкоцитов, что наступает в основном вследствие снижения дезагрегационных возможностей сосудистой стенки на фоне нарушений в липидном обмене, активации ПОЛ плазмы. В результате 6-недельного примененного комплексного лечения у больных АГ с ДЛП отмечается оптимизация липидного

состава и процессов ПОЛ в плазме при полной нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки через 12 нед. воздействия с сохранением достигнутого уровня учитываемых показателей, как минимум, в течение последующих 92 нед. наблюдения на фоне продолжения лечения. Применять Рс у пациентов с АГ и ДЛП рекомендуется в сочетании с немедикаментозной терапией, т.к. это потенцирует лечебные эффекты изолированного применения препарата [8], позволяя достичь нормализации дезагрегационных свойств сосудов на 4 нед. раньше.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension. In the book: National clinical guidelines. 3rd edition. Moscow: Silitseya-Polygraph, 2010. P. 463-500. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 3-е издание. М.: Силиция-Полиграф, 2010. С. 463-500).
2. Medvedev IN, Danilenko OA. Effectiveness of vascular wall activity correction in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and oculo-vascular occlusion. Russian Journal of Cardiology 2010; 3: 64-7. Russian (Медведев И.Н., Даниленко О.А. Эффективность коррекции активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза комплексом препаратов. Российский кардиологический журнал 2010; 3: 64-7).
3. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentsseva NI, et al. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И. и др. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2007; 85(7): 28-30).
4. Medvedev IN, Gamolina OV. Lisinopril effects on platelet activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance. Russian Journal of Cardiology 2008; 3: 45-8. Russian (Медведев И.Н., Гамолина О.В. Влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. Российский кардиологический журнал 2008; 3: 45-8).
5. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 617-670. doi: 10.2147/VHRM.S37119.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA Prevention Guideline: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults / A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129: S1-S45. Published online before print November 12, 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Gamolina OV. Primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance treated with trandolapril. Klinicheskaja meditsina 2011; 89(2): 29-31. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла. Клиническая медицина 2011; 89(2): 29-31).
8. Medvedev IN, Skoriatina IA. Dynamics of microrheologic properties of erythrocytes in patients with arterial hypertension and dyslipidemia treated with atorvastatin. Klinicheskaja meditsina 2012; 90(6): 42-5. Russian (Медведев И.Н., Скорятина И.А. Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертензией с дислипидемией, получавших аторвастатин. Клиническая медицина 2012; 90(6): 42-5).
9. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome. Voenno-meditsinskii zhurnal 2010; 331(9): 41-4. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Военно-медицинский журнал 2010; 331(9): 41-4).
10. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines (V revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 4(Suppl. 1): 31. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 4 (Приложение 1): 31).
11. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Effect of eprosartan on thrombocytes aggregative capacity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2008; 86(4): 19-21. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А. Воздействие эпросартана на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2008; 86(4): 19-21).
12. Amelina IV, Medvedev IN. Relationship between the chromosome nucleoli-forming regions and somatometric parameters in humans. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009; 147(1): 82-5. Russian (Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147(1): 82-5).
13. Medvedev IN, Kumova TA. Reduced platelet aggregation in losartan-treated patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology 2008; 1: 40-2. Russian (Медведев И.Н., Кумова Т.А. Влияние эпросартана на состояние интраваскулярной активности тромбоцитов у лиц с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал 2008; 1: 40-2).
14. Kutafina NV, Medvedev IN. Platelet aggregation clinically healthy persons of the second coming of age living in the Kursk region. Advances in gerontology 2015; 28(2): 321-5. Russian (Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе. Успехи геронтологии 2015; 28(2): 321-5).
15. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. Klinicheskaja meditsina 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Клиническая медицина 2003; 81(4): 31-4).

Сравнительная оценка терапевтических возможностей двух лечебных комплексов в плане коррекции сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме

Завалишина С. Ю., Медведев И. Н.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Курск, Россия

Несмотря на большой прогресс медицинской науки и практики, артериальная гипертония (АГ) сохраняет широкую распространенность среди населения экономически развитых стран, и все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС). Это способствует у этой категории больных выраженному ослаблению функций сосудистой стенки и созданию условий для возникновения внутри-сосудистого тромбообразования различной локализации.

Цель. Сравнительная оценка эффективности коррекции гемостатической функции сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью комплексов из вальсартана (Вс) или лозартана (Лт) в сочетании с метформин (Мф) и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степени, риск 4, среднего возраста. Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Проведена оценка биохимических и гематологических показателей. Для коррекции артериального давления 24 больным назначали Вс 160 мг/сут., 23 больным — Лт 100 мг/сут. Для оптимизации обмена веществ всем пациентам назначали Мф 500 мг 2 раза в сут., гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки.

Результаты. Применение лечебного комплекса, в состав которого входит Вс, способен нормализовать у больных АГ при МС функцию

сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов сохраняет достигнутый положительный эффект до конца наблюдения (12 мес.). Использование Лт улучшает, но не нормализует функцию сосудистой стенки к 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на продолжение приема Лт и Мф, снижает достигнутый положительный эффект лечения.

Заключение. Применение лечебного комплекса из гипокалорийной диеты, дозированных физических нагрузок и Мф способно обеспечить выраженное позитивное действие на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС в случае включения в него Вс и оказывает менее эффективное воздействие при его замене на Лт.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, сосудистая стенка, гемостаз, комплексное лечение, вальсартан, лозартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 15–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-15-21>

Поступила 27/04-2016

Принята к публикации 12/12-2016

Comparison of opportunities from two therapeutical complexes for correction of vascular hemostasis in hypertensives with metabolic syndrome

Zavalishina S. Yu., Medvedev I. N.

Kursk Institute of Social Education (branch) of Russian State Social University. Kursk, Russia

Though there is a progress in medical science and practice, hypertension remains widely prevalent in economically developed countries, and is comorbid with metabolic syndrome. This leads to weakening of vascular wall functioning in these patients and developing conditions for the formation of intravascular thrombi of various location.

Aim. Comparative assessment of hemostatic function correction of vessel wall in hypertensives with metabolic syndrome (MS) with the complex of valsartan and losartan together with metformin and non-medication treatments.

Material and methods. Under follow-up, there were 47 hypertensives, of 1-2 grade, risk 4, middle age. Controls were 25 healthy persons of the same age. The assessment of biochemical and hematological parameters was performed. For blood pressure correction, 24 patients were prescribed valsartan 160 mg daily, 23 patients — losartan 100 mg daily. For metabolism optimization all patients were prescribed metformin

500 mg b.i.d., hypocaloric diet and regular physical activity of tolerable intensity.

Results. The application of a complex with valsartan leads to normalization in hypertensives with MS the function of vascular wall in 4 months. Further non-strict adherence to the prescribed non-medication part of the complex retains positive effect by the end of follow-up (12 months). Usage of losartan improves, but does not normalize vessel wall function in 4 months. Further non-strict adherence of non-medication part of treatment, regardless the continuation of losartan and metformin intake, decreases the achieved effect of treatment.

Conclusion. Usage of treatment complex of hypocaloric diet, physical exercise and metformin helps to influence positively vascular hemostasis in hypertensives with MS in case of valsartan inclusion, and is less effective if replaced by losartan.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 273-22-63

e-mail: ilmedv1@yandex.ru

[Завалишина С. Ю. — доцент кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук, Медведев И. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой].

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, vascular wall, hemostasis, complex treatment, valsartan, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 15–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-15-21>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — ацилгидроперекиси, АДФ — аденозиндифосфат, АТ — агрегация тромбоцитов, АТ-III — антитромбин III, ИААСС — индекс антиагрегационной активности стенки сосудов, ИАКАСС — индекс антикоагуляционной активности стенки сосудов, ИФАСС — индекс фибринолитической активности стенки сосудов, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТБК — тиобарбитуровая кислота.

Несмотря на серьезный прогресс медицинской науки и практики, артериальная гипертензия (АГ) сохраняет широкую распространенность среди населения экономически развитых стран и все чаще сочетается с метаболическим синдромом (МС) [1]. Это способствует у данной категории больных выраженному ослаблению функций сосудистой стенки и созданию у них условий для возникновения внутрисосудистого тромбообразования различной локализации [2]. Не вызывает сомнений, что АГ при МС требует комплексной коррекции, способной эффективно повышать у больных антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функции сосудов [3, 4]. В этой связи при выборе антигипертензивных и метаболически активных препаратов для комплексной терапии таких пациентов необходимо учитывать не только их основное фармакологическое действие, но и способность позитивно влиять на агрегацию клеток крови [5, 6] и гемостатические функции сосудистого эндотелия [7, 8]. В фокусе внимания исследователей уже довольно длительно находится немедикаментозное воздействие на больных АГ при МС, способное также позитивно влиять на агрегационно-деагрегационные явления в крови и потенцировать различные фармакологические воздействия [9]. В настоящем исследовании проведена оценка эффективности двух вариантов комплексной терапии, включающей в себя сочетание гипогликемического препарата — метформина (Мф), немедикаментозной коррекции, состоящей из диетотерапии и дозированных физических нагрузок, а также одного из блокаторов рецепторов ангиотензина: вальсартана (Вс) или лозартана (Лт).

Цель работы — провести сравнительную оценку эффективности коррекции гемостатической функции сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью комплексов из Вс или Лт в сочетании с Мф и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степеней, риск 4. Все участники исследования пациенты до включения в исследование были информированы о наличии у них АГ и МС, но систематически по их поводу не лечились. Эпизодически они принимали индапамид, небиволол или атенолол. При взятии под наблюдение все больные были разделены на две равные, сравнимые, однородные группы. Первую группу составили 24 больных,

средний возраст $47,4 \pm 2,4$ лет, в т.ч. 10 мужчин и 14 женщин, вторую — 23 больных, средний возраст которых — $48,5 \pm 1,8$ лет, в т.ч. 11 мужчин и 12 женщин.

Распределение больных по группам происходило случайным образом, путем раскладывания перевернутых протоколов исследований на 2 группы, что исключило субъективный компонент в распределении обследуемых. У больных обеих групп отмечалась АГ при МС: нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия II б типа, абдоминальное ожирение — индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, отношение объема талии к объему бедер $>0,85$ у женщин и $>1,0$ у мужчин. Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста.

Взятие крови производилось после 14-часового голодания у всех обследованных. Определяли содержание в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”, общих липидов набором фирмы “Эрба-Русс”. Количество холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) определялось расчетным путем. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы оценивали по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором “Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) с учетом величины антиокислительного потенциала жидкой части крови [10]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ-III) [11] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ-III. Производилось вычисление индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС) путем деления величины активности АТ-III после временной венозной окклюзии на ее значение до нее.

Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения времени лизиса фибринового сгустка в плазме, полученной до наложения манжетки на сосуд и на ее фоне, что вызывало выброс из стенки сосуда в кровь в условиях временной ишемии тканевого активатора плазминогена [11]. Производился расчет индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС) путем деления величины лизиса фибринового сгустка в плазме, полученной без временной венозной окклюзии на его длительность в плазме, полученной на ее фоне. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева.

Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [12] с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \cdot 10^{-4} \text{ М}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед./мл}$), ристомина ($0,8 \text{ мг/мл}$), адреналина

Таблица 1

Динамика антропометрических характеристик и биохимических показателей плазмы пациентов на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						Контроль, n=25, М±m
	Вс в составе комплексной терапии, n=24			Лт в составе комплексной терапии, n=23			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
Индекс массы тела, кг/м²	33,4±0,08 p<0,01	28,6±0,09 p₁<0,01	27,8±0,06	33,8±0,06 p<0,01	28,0±0,08 p₁<0,01	28,7±0,07	24,8±0,04
Отношение объема талии к объему бедер	1,21±0,004 p<0,01	0,92±0,008 p₁<0,01	0,91±0,07	1,19±0,004 p<0,01	0,94±0,009 p₁<0,01	0,98±0,005	0,86±0,002
ОХС, ммоль/л	6,10±0,02 p<0,01	4,85±0,02 p₁<0,01 p₃<0,01	4,76±0,04	6,12±0,002 p<0,01	5,73±0,02 p₁<0,01	5,36±0,04 p₂<0,05	4,79±0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16±0,02 p<0,01	1,54±0,002 p₁<0,01	1,52±0,001	1,21±0,003 p<0,01	1,43±0,01 p₁<0,01	1,40±0,02	1,53±0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,04 p<0,01	2,58±0,02 p₁<0,01 p₃<0,01	2,54±0,04 p₃<0,05	3,81±0,04 p<0,01	3,38±0,03 p₁<0,05	3,00±0,02 p₂<0,05	2,56±0,03
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,08±0,002 p<0,01	0,73±0,04 p₁<0,01 p₃<0,05	0,72±0,06 p₃<0,05	1,10±0,013 p<0,01	0,92±0,01 p₁<0,01	0,96±0,04	0,70±0,002
Триглицериды, ммоль/л	2,38±0,04 p<0,01	1,61±0,02 p₁<0,01 p₃<0,05	1,58±0,02 p₃<0,05	2,42±0,06 p<0,01	2,03±0,02 p₁<0,01	2,11±0,02	1,56±0,01
Общие липиды, г/л	8,79±0,05 p<0,01	5,40±0,04 p₁<0,01 p₃<0,01	5,30±0,06 p₃<0,01	8,57±0,02 p<0,01	6,43±0,03 p₁<0,01	6,19±0,03 p₂<0,05	5,26±0,04
АГП плазмы, Д₂₃₃/1 мл	3,18±0,04 p<0,01	1,66±0,03 p₁<0,01 p₃<0,01	1,63±0,01	3,26±0,02 p<0,01	2,18±0,04 p₁<0,01	1,99±0,02	1,62±0,02
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,44±0,06 p<0,01	3,42±0,06 p₁<0,01 p₃<0,01	3,40±0,04 p₃<0,05	5,49±0,04 p<0,01	4,12±0,02 p₁<0,01	3,89±0,03 p₂<0,05	3,38±0,06
Антиокислительный потенциал плазмы, %	19,8±0,4 p<0,01	36,4±0,02 p₁<0,01 p₃<0,05	36,6±0,02	20,3±0,03 p<0,01	28,6±0,012 p₁<0,01	32,2±0,04 p₂<0,05	36,8±0,03

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p₃ — достоверность различий результатов лечения между группами.

($5 \cdot 10^{-6}$ М) и перекиси водорода ($7,3 \cdot 10^{-3}$ М). Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами на фоне временной венозной окклюзии и по величине ИААСС (индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки) получаемого путем деления времени АТ для каждого индуктора на фоне временной венозной окклюзии на АТ без нее.

С целью коррекции артериального давления 24 больным назначали препарат Вс в дозе 160 мг один раз в сут., 23 больным — Лт в дозе 100 мг один раз в сут. Всем пациентам назначался Мф в дозе 500 мг 2 раза в сут. и немедикаментозная терапия, включающая в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [9].

Оценки клинических и лабораторных показателей проводили в начале лечения, через 4 мес. строгого соблюдения всех элементов терапии и еще через 8 мес. при нестрогом соблюдении ее немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

В ходе наблюдения за больными в течение 12 мес., побочных эффектов терапии не было выявлено ни в одном случае. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли — систолическое — $158,2 \pm 1,6$ мм рт.ст. и $160,3 \pm 1,3$ мм рт.ст., диастолическое — $97,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. и $98,9 \pm 1,22$ мм рт.ст., в первой и второй группах, соответственно. Через 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось у пациентов обеих групп на уровне: систолическое — $128,4 \pm 0,2$ мм рт.ст. и $130,2 \pm 1,4$ мм рт.ст., диастолическое — $88,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. и $87,9 \pm 1,2$ мм рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения. Соматометрические показатели на фоне проводимой терапии подверглись в обеих группах статистически значимой положительной динамике к 4 мес. лечения и сохранялись на достигнутом уровне до конца наблюдения (таблица 1).

Таблица 2

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки у больных на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						Контроль, n=25, М±m
	Вс в составе комплексной терапии, n=24			Лт в составе комплексной терапии, n=23			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	81,8±0,04 p<0,01	98,3±0,09 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	99,2±0,1 p ₃ <0,01	83,2±0,08 p<0,01	94,4±0,03 p ₁ <0,05	89,7±0,06	99,8±0,30
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	94,4±0,06 p<0,01	146,9±0,15 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	139,2±0,12 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	92,1±0,3 p<0,01	119,3±0,04 p ₁ <0,01	110,2±0,2 p ₂ <0,05	147,6±0,6
ИАКАСС	1,15±0,006 p<0,01	1,49±0,004 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,43±0,006 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	1,10±0,003 p<0,01	1,26±0,008 p ₁ <0,05	1,24±0,009	1,48±0,002
Время лизиса фибринового сгустка до компрессии, мин	9,2±0,40 p<0,05	8,8±0,40 p ₁ <0,05	8,6±0,20	9,3±0,20 p<0,05	9,1±0,20	9,1±0,40	8,8±0,10
Время лизиса фибринового сгустка после компрессии, мин	7,6±0,41 p<0,01	6,0±0,20 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	6,2±0,40 p ₃ <0,05	7,8±0,03 p<0,01	7,1±0,04 p ₁ <0,05	7,2±0,04	5,9±0,20
ИФАСС	1,20±0,030 p<0,01	1,47±0,020 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,43±0,020 p ₃ <0,01	1,19±0,004 p<0,01	1,27±0,040 p ₁ <0,05	1,26±0,040	1,49±0,040

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p₃ — достоверность различий результатов лечения между группами.

У больных обеих групп в начале исследования выявлена гиперлипидемия II б типа, с активацией свободно-радикального окисления липидов плазмы. Исходные показатели липидного спектра плазмы крови у пациентов сравниваемых групп, не имели значимых достоверных различий (таблица 1). В группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Вс, к 4 мес. наблюдения была достигнута достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови с их стабилизацией на достигнутом уровне до конца наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 мес. составляло 1,66±0,03 Д₂₃₃/1 мл, через год — 1,63±0,01 Д₂₃₃/1 мл, ТБК-активных продуктов — 3,42±0,06 и 3,40±0,04 мкмоль/л, соответственно. При использовании в составе лечебного комплекса Лт к 4 мес. терапии наблюдалась менее выраженная положительная динамика учитываемых показателей липидного спектра и ПОЛ плазмы, несколько углубляющаяся к 12 мес. терапии.

Активность АТ-III в плазме крови у больных обеих групп перед началом терапии не имела достоверных различий и была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, обуславливая низкий уровень ИАКАСС — 1,15±0,006 и 1,10±0,003, в первой и второй группах, соответственно (контроль 1,48±0,02). К 4 мес. комплексного лечения с Вс активность АТ-III до компрессии увеличилась на 16,5%, после пробы с венозной окклюзией на 52,5% при нарастании ИАКАСС до 1,49±0,004 (p₁<0,01). Применение лечебного комплекса с Лт привело к увеличе-

нию аналогичных показателей на 11,2% и 17,0% при повышении ИАКАСС до 1,26±0,008 (p<0,05). Несмотря на дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции, применение комплекса с Вс способствовало сохранению достигнутых результатов до конца наблюдения. В группе же больных, получавших Лт, полученные данные были нестабильны и имели тенденцию к снижению.

В исходе у больных обеих групп отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки: время лизиса фибринового сгустка было увеличено в первой группе до 9,2±0,40 мин, во второй до 9,3±0,20 мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии 7,6±0,41 мин и 7,8±0,03 мин, соответственно, что обуславливало снижение в них уровня ИФАСС до 1,20±0,002 и 1,19±0,004, соответственно (контроль 1,49±0,040). В результате 4-месячной коррекции Вс в комплексе с Мф и немедикаментозным лечением достигнуто снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии до уровня нормы и увеличение ИФАСС до 1,47±0,040 при сохранении достигнутых результатов до конца наблюдения (1 год). Применение Лт в составе аналогичного комплекса к 4 мес. терапии приводило к снижению времени лизиса фибринового сгустка, но не позволяя ему достичь контрольных значений до и после компрессионной пробы. Нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции в дальнейшем вызвало у этих пациентов понижение фибринолитической активности стенки сосудов (таблица 2).

Таблица 3

Результаты оценки антиагрегационного контроля сосудов больных над тромбоцитами на фоне двух оцениваемых видов комплексного лечения

Учитываемые параметры	Динамика показателей, М±m						Контроль, n=25, М±m
	Вс в составе комплексной терапии, n=24			Лт в составе комплексной терапии, n=23			
	Исход	4 мес.	12 мес.	Исход	4 мес.	12 мес.	
АТ с АДФ, сек	25,6±0,02 p<0,01	43,4±0,06 p ₁ <0,01	40,9±0,08	24,8±0,08 p<0,01	39,2±0,02 p ₁ <0,01	36,6±0,06	42,9±0,10
АТ с АДФ в пробе с временной венозной окклюзией, сек	33,4±0,12 p<0,01	66,8±0,12 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	62,6±0,08 p ₃ <0,05	32,1±0,04 p<0,01	59,3±0,06 p ₁ <0,01	50,0±0,04 p ₂ <0,05	65,4±0,22
Величина ИААСС с АДФ	1,30±0,006 p<0,01	1,54±0,004 p ₁ <0,01	1,53±0,004 p ₃ <0,05	1,29±0,002 p<0,01	1,51±0,005 p ₁ <0,01	1,39±0,003 p ₂ <0,05	1,52±0,012
АТ с коллагеном, сек	21,8±0,08 p<0,01	31,8±0,10 p ₁ <0,01	31,2±0,04	22,6±0,04 p<0,01	29,2±0,01 p ₁ <0,01	26,2±0,02 p ₂ <0,05	32,4±0,04
АТ с коллагеном в пробе с временной венозной окклюзией, сек	27,6±0,06 p<0,01	48,3±0,15 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	46,9±0,08 p ₃ <0,05	28,2±0,10 p<0,01	41,4±0,04 p ₁ <0,01	37,7±0,04	48,9±0,09
Величина ИААСС с коллагеном	1,27±0,001 p<0,01	1,52±0,006 p ₁ <0,01	1,50±0,006 p ₃ <0,05	1,25±0,008 p<0,01	1,41±0,005 p ₁ <0,05	1,40±0,003	1,51±0,008
АТ с тромбином, сек	37,4±0,06 p<0,01	55,8±0,04 p ₁ <0,01	56,1±0,12 p ₃ <0,05	37,9±0,02 p<0,01	53,4±0,03 p ₁ <0,01	48,7±0,04	56,9±0,10
АТ с тромбином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	46,2±0,12 p<0,01	85,0±0,12 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	82,8±0,02 p ₃ <0,05	45,8±0,09 p<0,01	75,2±0,04 p ₁ <0,01	63,8±0,06 p ₂ <0,05	84,2±0,12
Величина ИААСС с тромбином	1,23±0,009 p<0,01	1,52±0,009 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,47±0,012 p ₃ <0,05	1,21±0,002 p<0,01	1,40±0,004 p ₁ <0,01	1,31±0,002 p ₂ <0,05	1,48±0,008
АТ с ристомидином, сек	25,8±0,09 p<0,01	45,1±0,08 p ₁ <0,01	44,1±0,09	24,4±0,12 p<0,01	41,5±0,06 p ₁ <0,01	39,5±0,05	45,9±0,12
АТ с ристомидином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	32,4±0,15 p<0,01	70,2±0,10 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	68,6±0,08 p ₃ <0,05	31,9±0,10 p<0,01	60,9±0,04 p ₁ <0,01	56,2±0,04	70,8±0,15
Величина ИААСС с ристомидином	1,25±0,006 p<0,01	1,56±0,009 p ₁ <0,01	1,55±0,003 p ₃ <0,05	1,30±0,002 p<0,01	1,47±0,004 p ₁ <0,05	1,42±0,002	1,54±0,009
АТ с перекисью водорода, сек	30,6±0,08 p<0,01	50,1±0,12 p ₁ <0,01	48,9±0,50 p ₃ <0,05	31,1±0,08 p<0,01	41,5±0,04 p ₁ <0,01	36,7±0,10	48,7±0,11
АТ с перекисью водорода в пробе с временной венозной окклюзией, сек	39,2±0,12 p<0,01	79,0±0,09 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	76,8±0,08 p ₃ <0,01	38,7±0,04 p<0,01	63,6±0,02 p ₁ <0,01	48,8±0,06 p ₂ <0,05	77,8±0,12
Величина ИААСС с перекисью водорода	1,28±0,008 p<0,01	1,58±0,004 p ₁ <0,01	1,57±0,002 p ₃ <0,01	1,24±0,005 p<0,01	1,53±0,004 p ₁ <0,01	1,33±0,005 p ₂ <0,01	1,60±0,006
АТ с адреналином, сек	65,6±0,04 p<0,01	97,8±0,10 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	98,2±0,12 p ₃ <0,01	66,2±0,04 p<0,01	83,7±0,05 p ₁ <0,01	78,8±0,06 p ₂ <0,05	99,9±0,09
АТ с адреналином в пробе с временной венозной окклюзией, сек	89,2±0,09 p<0,01	165,9±0,06 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	162,9±0,06 p ₃ <0,01	88,4±0,12 p<0,01	128,3±0,04 p ₁ <0,01	113,7±0,04 p ₂ <0,01	167,6±0,15
Величина ИААСС с адреналином	1,36±0,004 p<0,01	1,70±0,010 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,66±0,009 p ₃ <0,01	1,33±0,008 p<0,01	1,53±0,002 p ₁ <0,01	1,44±0,003 p ₂ <0,05	1,68±0,010

Примечание: p — достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных, p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, p₃ — достоверность различий результатов лечения между группами.

АТ в плазме, полученной без временной венозной окклюзии и на ее фоне, в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась сходным образом ускоренной в обеих исследуемых группах. Наиболее активно АТ в плазме после временной венозной окклюзии развивалась под влиянием коллагена —

27,6±0,06 сек и 28,2±0,10 сек, в первой и второй группах, соответственно (контроль 48,9±0,09 сек). Несколько медленнее АТ наступала с АДФ и ристомидином, еще позднее с H₂O₂ — 39,2±0,12 сек и 38,7±0,04 сек, в первой и второй группах, соответственно (контроль 77,8±0,12 сек) и тромбином —

46,2±0,12 сек и 45,8±0,09 сек в первой и второй группах, соответственно (контроль 84,2±0,12 сек). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина — 89,2±0,09 сек и 88,4±0,12 сек в первой и второй группах, соответственно (контроль 167,6±0,15 сек). Выявленное ускорение АТ в плазме, полученной без наложения манжетки, и АТ в плазме, полученной на фоне временной венозной окклюзии, обусловило снижение ИААСС в отношении всех индукторов в обеих группах наблюдаемых ($p < 0,01$).

Применение Вс и Мф в комплексе с немедикаментозной терапией обусловило положительную динамику антиагрегационных свойств сосудов с их нормализацией к 4 мес. При венозной окклюзии к 4 мес. отмечено замедление АТ и увеличение ИААСС до значений, характерных для контроля, сохраняющихся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. лечения отмечена у этих больных в ответ на коллаген и ристомин — 48,3±0,15 сек и 70,2±0,10 сек, соответственно, с сохранением достигнутого результата в течение последующих 8 мес. — 46,9±0,08 сек и 68,6±0,08 сек.

Применение Лт и Мф в комплексе с немедикаментозной терапией также вызвало положительную динамику антиагрегационных свойств сосудов к 4 мес. лечения, однако нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне лечения примененным комплексом при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда у этих больных к 4 мес. найдена для коллагена — 41,4±0,04 сек, при исследовании через год — 37,7±0,04 сек. Медленнее АТ развивалась у этих больных под влиянием АДФ — 59,3±0,06 сек к 4 мес. и 50,0±0,04 сек к году, ристомин — 60,9±0,04 сек, к году — 56,2±0,04 сек, H_2O_2 — 63,6±0,02 сек к 4 мес. и 48,8±0,06 сек к году. При этом, на фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлялась, но не достигала контрольных значений: к 4 и 12 мес. тромбиновая — 75,2±0,04 сек и 63,8±0,06 сек, адреналиновая — 128,3±0,04 сек и 113,7±0,04 сек, соответственно (таблица 3).

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер и неизбежно сказываются на различных функциях организма [13]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов [7], приводя к росту АТ, что было показано ранее в отношении различных индукторов *in vitro* [6, 8]. При этом, в стенке сосуда отмечается рост синтеза фактора Виллебранда, участвующего в процессе адгезии, косвенно регистрируемого по ускорению

АТ с ристоминном. Применение временной венозной окклюзии позволило выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждалось высокой активностью АТ на фоне временной венозной окклюзии со слабыми и сильными индукторами агрегации, имеющими место в кровотоке.

Применение у включенных в исследование больных испытываемых комплексов лечения из Мф, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок, различающихся назначаемым антигипертензивным средством из числа блокаторов рецепторов ангиотензина (Вс или Лт), привело к нормализации артериального давления. Использование в составе лечебного комплекса Вс позволило нормализовать липидный спектр крови к 4 мес. коррекции, тогда как включение в его состав Лт не обеспечило данный эффект даже к 12 мес. лечения. Нестрогое соблюдение немедикаментозного лечения в случае применения в качестве антигипертензивного средства Вс не сопровождалось достоверной динамикой достигнутой нормализации липидного профиля плазмы. Данные результаты позволяют считать Вс препаратом, способным в значительной степени потенцировать гиполипидемический эффект лечебного комплекса из Мф, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок даже в случае нестрожного соблюдения двух последних компонентов комплекса. Вероятно, во многом за счет данного эффекта только в группе больных, получавших Вс, удалось вывести активность сосудистого гемостаза на уровень здоровых лиц, тогда как включение Лт в лечебный комплекс не позволило добиться таких высоких результатов.

Есть основания считать, что нормализация АТ без венозной окклюзии и на ее фоне при назначении лечебного комплекса с Вс, во многом обуславливается ранней оптимизацией интенсивности ПОЛ жидкой части крови, что облегчает функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе [14]. Быстрое ослабление адгезивной способности тромбоцитов у этих больных в значительной мере вызвано понижением к 4 мес. лечения синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда. Выраженное повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода уже в результате 4 мес. комплексного лечения с Вс, зарегистрированное по удлинению до контрольных цифр АТ с H_2O_2 , указывает на нормализацию активности системы антиокисления в тромбоцитах. Это способствует у этих больных к данному сроку наблюдения восстановлению чувствительности кровяных пластинок к также нормализующимся в этих условиях дезагрегационным возможностям стенки сосудов [15]. Оптимизация исходно осла-

бленного контроля сосудов над гемокоагуляцией у этих больных была вызвана нормализацией выработки в их сосудах АТ-III и тканевого активатора плазминогена.

Выраженные положительные результаты на фоне данного вида коррекции и их сохранение при нестрогом соблюдении немедикаментозного воздействия после 4 мес. комплексной терапии делает назначение этого комплекса весьма предпочтительным. Более скромные эффекты лечебного комплекса с Лт вызваны его менее активным продвижением данного препарата для возможности лечебного комплекса в отношении механизмов сосудистого гемостаза. Частично сохраняющиеся у больных, получавших комплексную коррекцию с Лт, патологические изменения обуславливали недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой АТ-III, тканевого активатора плазминогена, простациклина и оксида азота, что обнаружено в пробах с временной венозной окклюзией. Во многом за счет этого достигнутые к 4 мес. терапии данным комплексом позитивные результаты имели отрицательную динамику в дальнейшем при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Литература

1. Pierdomenico S, Pierdomenico A, Cuccurullo F. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Pierdomenico S. Cardiol* 2013; 111(1): 73-8.
2. Mancia G. Metabolic syndrome. *Hypertension* 2008; 50: 32-40.
3. Dzherieva IS, Volkova NI. Hypertension and metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2010; 88(2):4-8. Russian (Джериева И.С., Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Клиническая медицина 2010; 88(2): 4-8).
4. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 731-43.
5. Chumakova GA, Veselovskaja NG, Gricenko OV. Metabolic syndrome: complex and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 3: 63-71. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал 2014; 3: 63-71).
6. Medvedev IN, Gromnatskiy NI, Volobuev IV, et al. Correction of thrombocyte-vascular hemostasis in metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2006; 84(1): 46-9. Russian (Медведев И.П., Громнацкий Н.И., Волобуев И.В. и др. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2006; 84(1): 46-9).
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Mezentseva NI, Tolmachev VV. The antiaggregation activity of the vascular wall in patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2007; 85(7): 28-30. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Клиническая медицина 2007; 85(7): 28-30).
8. Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan. *Klinicheskaja meditsina* 2011; 89(3): 35-8. (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. Клиническая медицина 2011; 89(3): 35-8).
9. Gromnatskiy NI, Medvedev IN. Non-pharmacological correction of impaired platelet hemostasis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaja meditsina* 2003; 81(4): 31-4. Russian (Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушенного тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Клиническая медицина 2003; 81(4): 31-4).
10. Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tselikman VE. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism. *Chelyabinsk* 2000; 167p. Russian (Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167с).
11. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnosis and therapy controlled hemostasis disorders. *Moscow: Publishing House "Nyudiamed"* 2008; 292p. Russian (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: изд-во "Ньюдиамед" 2008; 292с).
12. Medvedev IN, Savchenko AP, Zavalishina SYu, et al. Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 5: 42-5. Russian (Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. и др. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях. Российский кардиологический журнал 2009; 5: 42-5).
13. Simonenko VB, Medvedev IN, Kumova TA. Pathogenetic aspects of hypertension in case of metabolic syndrome. *Voenno-meditsinskii zhurnal* 2010; 331(9): 41-4. Russian (Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Военно-медицинский журнал 2010; 331(9): 41-4).
14. Kutafina NV, Zavalishina SYu. The mechanisms of functioning of the vascular-platelet hemostasis. *Bulletin of Russian Peoples' Friendship University, series "Ecology and life safety"* 2012; 1: 30-7. Russian (Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Вестник РУДН, серия "Экология и безопасность жизнедеятельности" 2012; 1: 30-7).
15. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype; its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality — a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 8(14-1): 14.

Заключение

Применение у больных АГ при МС лечебного комплекса, включающего Вс, Мф, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, способно нормализовать функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов сохраняет достигнутое состояние липидного состава плазмы, активности в ней ПОЛ и гемостатических функций стенки сосудов до конца наблюдения (12 мес.).

Включение в состав лечебного комплекса Лт значительно улучшает, но не нормализует у наблюдаемого континента больных липидный спектр крови, уровень ПОЛ плазмы и гемостатические характеристики сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на постоянный прием препаратов, приводит к достоверному снижению достигнутого ранее положительного эффекта в отношении биохимических показателей плазмы и гемостатической активности сосудистого гемостаза.

Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и показатели аортальной жесткости у лиц молодого и среднего возрастов с артериальной гипертензией

Саковская А. В.¹, Невзорова В. А.¹, Исаева М. П.^{2,3}, Гузев К. В.¹

¹ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Владивосток; ²ФГБУН “Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова”

Дальневосточного отделения Российской академии наук. Владивосток; ³ФГАУ ВО “Дальневосточный федеральный университет”. Владивосток, Россия

Цель. Исследование показателей жесткости аорты и полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) молодого и среднего возрастов.

Материал и методы. Обследованы 58 больных АГ 25-60 лет и 59 здоровых добровольцев. Определены скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (артериограф TensioClinic TL1, Венгрия). Выделены образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов периферической крови, проведено генотипирование промоторных областей генов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564).

Результаты. Генотипы *MMP2* (-1306) (СТ и ТТ) встречаются у лиц с АГ и признаками метаболического синдрома (МС) в 1,72 раза чаще, чем в контроле ($p=0,23$). Генотипы *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) несколько чаще регистрируются в общей группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (ОШ=1,4; $p=0,39$). У пациентов с АГ без признаков МС генотипы *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) являются преобладающими и встречаются в 2,66 раза чаще, чем у здоро-

вых ($p=0,04$). В случаях регистрации высокой СРПВ у лиц с АГ генотип *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) встречается почти в 1,9 раза чаще, чем в контроле и по сравнению с группой лиц с АГ и нормальной СРПВ без статистически значимого различия ($p=0,14$).

Заключение. Наличие полиморфизма *MMP9* (-1564 C/T) у пациентов с АГ может быть использовано для прогнозирования дополнительного риска развития сердечно-сосудистых катастроф с учетом индивидуализированного мониторинга всех совокупных факторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, функциональный полиморфизм, матриксная металлопротеиназа, скорость распространения пульсовой волны, метаболический синдром.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-22-27>

Поступила 09/03-2017

Принята к публикации 17/03-2017

Polymorphism of the matrix metalloproteases 2 and 9 and aortic stiffness in adults with arterial hypertension

Sakovskaya A. V.¹, Nevzorova V. A.¹, Isaeva M. P.^{2,3}, Guzev K. V.¹

¹Pacific Ocean State Medical University of the Ministry of Health. Vladivostok; ²G. B. Elyakov Pacific Ocean Institute of Bioorganic Chemistry of Far-East Department of RAS. Vladivostok; ³Far-Eastern Federal University. Vladivostok, Russia

Aim. To study the parameters of aortic stiffness and polymorphisms of matrix metalloproteases genes *MMP2* (-1306) and *MMP9* (-1564) in patients with arterial hypertension (AH) of young and middle age.

Material and methods. Totally, 58 patients studied with AH, age 25-60 y.o., and 59 healthy volunteers. The pulse wave velocity (PWV) assessed, and augmentation index (arteriography on TensioClinic TL1, Hungary). The specimens of DNA extracted, from blood leucocytes, and gene typing of promotor regions of the genes *MMP2* (-1306) and *MMP9* (-1564).

Results. Genotypes *MMP2* (-1306) (CT and TT) are found in AH patients with the signs of metabolic syndrome (MS) 1,72 times more commonly than in controls ($p=0,23$). Genotypes *MMP9* (-1564) (CT and TT) are slightly more common in the general AH group comparing to controls (OR=1,4; $p=0,39$). In AH patients with no MS signs the genotypes *MMP9*

(-1564) (CT and TT) are predominant and found 2,66 times more frequently, than in the healthy ($p=0,04$). In cases of high PWV in AH, genotype *MMP9* (-1564) (CT and TT) is found 1,9 times more often than in controls with AH and normal PWV with no statistical significance ($p=0,14$).

Conclusion. The polymorphism *MMP9* (-1564 C/T) finding in AH patients can be used for prediction of additional risk for cardiovascular catastrophes with the individualized monitoring of collected factors.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, functional polymorphism, matrix metalloprotease, pulse wave velocity, metabolic syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-22-27>

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, MMP — матриксная металлопротеиназа, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (902) 483-96-68

e-mail: sakovska86@mail.ru

[Саковская А. В. — очный аспирант института терапии и инструментальной диагностики, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института, Исаева М. П. — ²к.м.н., доцент, с.н.с. Лаборатории морской биохимии, ³зав. лабораторией “Геномная медицина” Школы биомедицины, Гузев К. В. — м.н.с. Лаборатории морской биохимии].

Введение

Непрерывный характер связи между артериальной гипертензией (АГ) и возникновением значимых сердечно-сосудистых событий заставляет вести поиск маркеров, позволяющих оптимизировать организацию профилактики угрозы развития сосудистых катастроф.

Согласно мнению экспертов [1] избыточная жесткость артерий, определяемая по показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), относится к категории субклинического поражения органов-мишеней, связанных с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Обращает внимание факт ужесточения требований к показателям СРПВ >10 м/с, по сравнению с предыдущей редакцией рекомендаций, где предлагалось использовать значение СРПВ ≥ 12 м/сек. Исходя из знания показателей ригидности артерий, можно с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятный сценарий развития и течения АГ именно у лиц молодого и среднего возрастов.

Патогенез возникновения избыточной артериальной жесткости может быть связан с дисфункцией матриксных металлопротеиназ (ММР) — цинк-содержащих ферментов, обладающих протеолитической активностью против соединительно-тканых белков и способных играть одну из ведущих ролей в сосудистом ремоделировании.

Контроль над деятельностью ММР имеет многоуровневый характер, в котором генетический уровень занимает важное место.

Особый интерес вызывает изучение роли полиморфных вариантов генов ММР у лиц с АГ и признаками метаболического синдрома (МС) в развитии сосудистой жесткости, категория которых изначально относится к более высокому сердечно-сосудистому риску.

Цель: исследование показателей жесткости аорты и полиморфизма генов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) у пациентов с АГ <60 лет.

Материал и методы

Исследуемая группа состояла из 58 пациентов с АГ I–III степеней в возрасте 25–60 лет, наблюдавшихся на базе КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1” с декабря 2013 по ноябрь 2014гг. Диагноз АГ был выставлен в соответствии с рекомендациями по АГ [1, 2]. 35 пациентов имели признаки МС, определенные согласно критериям рекомендаций [3]. Контрольную группу составили 59 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Протокол исследования был одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Жесткость аорты оценивали методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа TensioClinic TL1 (“TensioMed”, Венгрия) с оценкой СРПВ и индекса аугментации (ИА).

Для генотипирования использовали образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенные из цельной венозной крови с помощью набора Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Идентификацию выбранных полиморфизмов осуществляли методами полимеразной цепной реакции и прямого секвенирования с использованием праймеров, описанных ранее [4]. Анализ последовательностей промоторных участков генов *MMP2* и *MMP9* проводили с помощью программы MEGA 5 (Molecular Evolutionary Genetics Analysis 5) [5].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica ver 6.0 и EpiInfo ver. 7.1.3.10, использованы расчеты отношения шансов (ОШ) и критерий χ^2 . Учитывая небольшую выборку для генетических исследований, статистически значимыми считали различия при $p < 0,1$.

Результаты

Среди включенных в исследование 58 пациентов с АГ были 27 (46%) мужчин и 31 (54%) женщина, 35 (60%) пациентов имели признаки МС (АГ+МС). Клиническая и антропометрическая характеристика пациентов и лиц контрольной группы представлена в таблице 1. Группы лиц, включенных в исследование, были сравнимы по возрасту. Вес,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных и показатели жесткости аорты

Показатели	Контроль (n=59)	Пациенты с АГ (n=25)	Пациенты с АГ+МС (n=33)
Возраст, лет	43,7 $\pm$ 6,5	47,0 $\pm$ 12,2	46,6 $\pm$ 11,1
Вес, кг	65,2 $\pm$ 7,5	66,0 $\pm$ 11,8	87,8 $\pm$ 12,5* [#]
ИМТ, кг/м ²	21,1 $\pm$ 2,6	24,6 $\pm$ 8,8	31,6 $\pm$ 4,8*
ОТ, см	72,6 $\pm$ 7,4	74,6 $\pm$ 11,0	103,0 $\pm$ 14,2* [#]
ОХС, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 1,3*
ЛНП	2,0 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,3*
СРПВ, м/с	5,7 $\pm$ 1,0	9,8 $\pm$ 1,8*	9,0 $\pm$ 2,9*
ИА, %	-58,9% $\pm$ 26,5	-8,2 $\pm$ 14,7*	-10,8 $\pm$ 26,9*

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$; значимость различий: * — при $p < 0,05$ между группой пациентов и контролем, [#] — между группами пациентов.

Таблица 2

Показатели сосудистой жесткости в зависимости от генотипа *MMP2* (-1306 C/T) и *MMP9* (-1564 C/T) у лиц с АГ

	MMP2 (-1306) C/T		MMP9 (-1564) C/T	
	Вариант CC (n=28)	Вариант CT+TT (n=30)	Вариант CC (n=41)	Вариант CT+TT (n=15)
Вес	78,7±14,2	82,8±15,5	82,2±15,8	71,7±11,0
ИМТ	27,5±4,8	33,5±18,6	31,5±15,0	25,7±3,4
ОТ	89,0±19,8	96,3±19,3	93,6±19,8	84,2±14,4
СРПВ	9,2±2,9	10,5±3,2	9,0±2,9	11,1±2,3
ИА	-28,5 (-91,4; 26,8)	6,5 (-97,4; 32,5)	-12,3 (-97,5; 50,0)	12,5 (-51,7; 42,7)

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,1$) в группах не обнаружены.

Таблица 3

Распределение частот генотипов *MMP2* (-1306 C/T) в группе с АГ и контрольной группе

Генотип	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	Исследуемая группа	Контрольная группа		
	Группа с АГ			
ТТ/ТС	30 (51,7)	25 (44,6)	1,33 (0,64-2,78)	0,45
СС	28 (48,3)	31 (55,4)		
	Подгруппа с АГ+МС			
ТТ/ТС	18 (58)	25 (44,6)	1,72 (0,71-4,17)	0,23
СС	13 (42)	31 (55,4)		
	Подгруппа с АГ без МС			
ТТ/ТС	12 (44,4)	25 (44,6)	0,99 (0,39-2,50)	0,99
СС	15 (55,6)	31 (55,4)		

Примечание: данные, представленные в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и показатели общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в группе пациентов с АГ+МС превышали порог рекомендованных значений и были достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Инструментальные характеристики жесткости аорты в группе пациентов с АГ и АГ+МС были выше, чем в контроле, но находились в пределах принятых пороговых нормативных значений для СРПВ и ИА [1, 2].

При дополнительном анализе и выделении лиц с высокой СРПВ, >10 м/с, установлено, что это были 17 больных АГ и АГ+МС, у которых показатели СРПВ статистически значимо отличались от контроля — $10,3 \pm 2,6$ и $5,7 \pm 1,01$, соответственно ($p < 0,05$). В этой же группе показатели ИА также оказались статистически значимо выше — $25,7\% \pm 12,9$ ($p < 0,05$), чем в контроле ($-58,9\% \pm 26,5$) [6].

Исходя из целей исследования, были проанализированы показатели веса, ИМТ, ОТ, СРПВ, ИА у лиц с АГ, носителей гетеро- и гомозиготных вариантов *MMP2* (-1306 C/T) и *MMP9* (-1564 C/T).

Исходя из малой выборки включенных в исследование пациентов, лица, имеющие генотипы с мутантным аллелем Т (ТТ и СТ), были объединены в одну группу и рассмотрены относительно

лиц с нормальным генотипом как в отношении *MMP2* (-1306), так и *MMP9* (-1564).

Согласно результатам, представленным в таблице 2, пациенты с АГ, несущие патологичный аллель полиморфизма *MMP2* (-1306), имеют больший вес, большую ОТ и ИМТ по сравнению с гомозиготами СС. Также у них были несколько выше показатели СРПВ, ИА, однако наблюдаемые различия были статистически незначимы ($p > 0,1$).

При анализе результатов показателей артериальной ригидности в группах носителей аллеля Т было установлено, что лица с АГ и патологичным аллелем *MMP9* (-1564), имеют более высокие показатели СРПВ и ИА, без различий по отношению к гомозиготам СС ($p > 0,1$).

Распределение частот генотипов указанных полиморфизмов *MMP2* (-1306) и *MMP9* (-1564) в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p = 0,05$).

Согласно полученным результатам, представленным в таблице 3, следует, что варианты генотипа *MMP2* (-1306) (СТ и ТТ) несколько чаще встречаются в группе пациентов с АГ по сравнению с контролем (ОШ=1,33), однако без статистического различия ($p = 0,45$). При разделении пациентов с АГ на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков МС, соответственно: АГ+МС

Таблица 4

Распределение частот генотипов *MMP9* (-1564 C/T) у пациентов с АГ и в контрольной группе

Генотип	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	Исследуемая группа	Контрольная группа		
	Группа с АГ			
ТТ/ТС	21 (36,2)	17 (28,8)	1,40 (0,64-3,05)	0,39
СС	37 (63,8)	42 (71,2)		
	Подгруппа с АГ+МС			
ТТ/ТС	7 (22,6)	17 (28,8)	0,72 (0,26-1,98)	0,53
СС	24 (77,4)	42 (71,2)		
	Подгруппа с АГ без МС			
ТТ/ТС	14 (51,8)	17 (28,8)	2,66 (1,04-6,82)	0,04
СС	13 (48,2)	42 (71,2)		

Примечание: данные, представленные в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

Таблица 5

Соотношение распределения частот генотипов *MMP* в подгруппе с АГ+МС и с высокой СРПВ по отношению к контрольной группе и группе с нормальной СРПВ

<i>MMP2</i> -1306 C/T				
Генотип	Частоты генотипов, n (%)		OR (95% CI)	p
	АГ с высокой СРПВ	Контрольная группа		
ТТ/ТС	9 (56,25)	25 (44,6)	1,59 (0,52-4,88)	0,21
СС	7 (43,75)	31 (55,4)		
Частоты генотипов, n (%)				
Генотип	АГ с высокой СРПВ	АГ+МС с норма	OR (95% CI)	p
ТТ/ТС	9 (56,25)	21 (50%)	1,23 (0,40-4,09)	0,32
СС	7 (43,75)	21 (50%)		
<i>MMP9</i> (-1564 C/T)				
Генотип	Частоты генотипов, n (%)		OR (95% CI)	p
	АГ с высокой СРПВ	Контрольная группа		
ТТ/ТС	8 (47,1)	17 (28,8)	2,20 (0,73-6,64)	0,16
СС	9 (52,2)	42 (71,2)		
Частоты генотипов, n (%)				
Генотип	АГ с высокой СРПВ	АГ с норма СРПВ	OR (95% CI)	p
ТТ/ТС	8 (47,1)	13 (31,7%)	1,9 (0,6 -6,0)	0,14
СС	9 (52,2)	28 (68,3%)		

Примечание: данные представлены в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении.

и АГ без МС, удалось обнаружить тенденцию к увеличению частоты СТ и ТТ генотипов в 1-й подгруппе пациентов (АГ+МС) (ОШ=1,72) по сравнению с контролем, хотя данные оказались статистически незначимыми (p=0,23).

При анализе распространения генотипов СТ и ТТ *MMP9* (-1564) в группах пациентов с АГ и контроле (таблица 4) установлено, что эти генотипы преобладают в клинической группе (ОШ=1,4, p=0,39). Вместе с тем удалось обнаружить достоверно значимое (p=0,04) увеличение частоты генотипов СТ и ТТ *MMP9* (-1564) в подгруппе пациентов с АГ без признаков МС (ОШ=2,66) по сравнению с контролем.

Одновременно установлено, что у лиц с АГ+МС при регистрации высокой СРПВ в 2 раза чаще

по сравнению с группой контроля встречаются генотипы *MMP9* (-1564) с мутантным аллелем (ОШ=2,2, p=0,16) (таблица 5). При разделении пациентов с АГ+МС на две подгруппы в зависимости от показателей СРПВ, соответственно: АГ+МС и высокая СРПВ и АГ+МС и нормальная СРПВ, установлена тенденция (p=0,14) распространенности *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) и более высоких показателей СРПВ у лиц с АГ+МС (ОШ=1,9). Таким образом, для пациентов с АГ+МС нетипично присутствие мутантного аллеля Т. Однако у лиц с АГ в случае регистрации высокой СРПВ и, соответственно, возрастании степени сердечно-сосудистого риска с определенной степенью вероятности прогнозируется наличие мутантного аллеля *MMP9* (-1564).

Обсуждение

Доклиническое поражение органов-мишеней при АГ находится в фокусе обсуждений специалистов в связи с возможностью при модификации указанных изменений достоверного снижения риска индексных сердечно-сосудистых событий. Частота распространения избыточной сосудистой жесткости, согласно показателям СРПВ среди лиц с АГ в возрасте 25-64 лет, в РФ встречается до 43,7% [7]. Изучение механизмов развития избыточной сосудистой жесткости, особенно актуально для лиц молодого и среднего возрастов, поскольку согласно мета-анализу (2014) [8], охватившему результаты 16 исследований, именно в этой возрастной группе более высокие значения СРПВ сопряжены с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий от 1,67; доверительный интервал (ДИ) 1,4-1,99 до 1,83; ДИ 1,33-2,52.

Согласно результатам проведенных авторами исследований, механические свойства аорты пациентов с АГ молодого и среднего возрастов характеризовались повышенной жесткостью — увеличение СРПВ, ИА, по сравнению с группой контроля.

Соединительно-тканый метаболизм имеет многоуровневую регуляцию, среди которой важное место занимает семейство ММР, представительство и активность которых, прежде всего, зависит от состояния генов их синтеза.

В 2007г было продемонстрировано, что одной из причин возникновения избыточной артериальной жесткости при АГ и ишемической болезни сердца является разрушение межклеточного матрикса, в результате влияния замены цитозина на тимин полиморфизма *MMP9* (-1564) C/T. Наличие аллеля Т напрямую связано с высокими показателями СРПВ [9].

Ряд исследований последних лет продемонстрировали яркие гендерные различия в присутствии аллеля Т и высокой СРПВ. Установлено, что у китайцев, имеющих Т-аллель, значительно выше СРПВ, и, особенно часто эта связь наблюдалась в группе пациенток в периоде менопаузы [9]. При этом не только гомозиготы ТТ, но и гетерозиготы СТ имеют более высокую СРПВ, нежели гомозиготы СС; в результате высказано предположение о дозозависимом эффекте данной мутации [10-12].

В исследованиях 2014г [13] установлено, что у лиц, имеющих признаки МС, данный полиморфизм функционально более активен (ОШ=3,7) и имеет связь с развитием острых коронарных событий.

Роль *MMP2* (-1306 C/T) в гипертрофии левого желудочка при АГ подтверждена [14], но влияние на СРПВ не изучалось.

Проверка предложенной гипотезы о связи АГ с жесткостью аорты и генетическими полиморфизмами ММР-2 и 9 показала следующие результаты.

Полиморфизм *MMP2* (-1306 C/T) обнаруживается немного чаще среди пациентов с АГ и с АГ+МС,

чем в контроле. В то же время лица, имеющие Т-аллель имеют более высокие показатели ИМТ, ОТ и СРПВ. Можно предположить возможную роль полиморфизма *MMP2* (-1306 C/T) как в развитии соединительно-тканного дисметаболизма, так и в нарушении активности висцеральной жировой ткани с последующим влиянием на развитие избыточной артериальной жесткости. Высказанное предположение требует дальнейшего подтверждения в исследованиях с большим числом пациентов.

Согласно полученным результатам полиморфизм *MMP9* (-1564 C/T) чаще встречается у лиц с АГ без МС по сравнению со здоровыми. В то время как превышение показателей СРПВ выше рекомендованных значений установлено только у пациентов с АГ+МС. В этой же группе встречается практически в 2 раза чаще аллель Т, соответственно, полученные результаты хорошо согласуются с данными других исследований, обнаруживших, что существует корреляция полиморфизма *MMP9* (-1564 C/T) с повышенной СРПВ [8-12]. Поскольку синтез ММР9 повышен при данном полиморфизме, можно предположить при его наличии избыточное расщепление внеклеточного матрикса (коллагена и эластина) и других сигнальных молекул с последующей дедифференцировкой, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток и фибробластов с развитием гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки.

По мнению предыдущих исследований и согласно обнаруженной тенденции, наличие полиморфизма *MMP9* (-1564 C/T) у пациентов с АГ может быть использовано для прогнозирования дополнительного риска развития сердечно-сосудистых катастроф с учетом индивидуализированного мониторинга всех совокупных факторов.

Заключение

Полиморфизм *MMP2* (-1306T) чаще обнаруживают у пациентов с АГ+МС, без различий со здоровыми. У лиц с АГ, имеющих Т-аллель, установлены более высокие показатели ИМТ и ОТ в совокупности с большими значениями СРПВ без статистически достоверного различия по сравнению с гомозиготами СС, что требует дальнейшего исследования на больших выборках.

Полиморфизм *MMP9* (-1564T) является преобладающим у пациентов с АГ без признаков МС, генотипы СТ и ТТ встречаются в 2,66 раза чаще, чем в группе контроля (p=0,04). В случаях регистрации высокой СРПВ у лиц с АГ+МС, генотип *MMP9* (-1564) (СТ и ТТ) регистрируются почти в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля (p=0,16) и группой лиц с АГ и нормальной СРПВ (p=0,14).

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 14-33-00009.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European heart journal* 2013; 2159-219.
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. Moscow; 2013 Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва; 2013).
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2014; 11 (3): 133-73.
4. Panchenko EA, Nevzorova VA, Belov PS, et al. Polymorphism of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Fundamental research* 2014; 10: 1964-70. Russian (Панченко Е. А., Невзорова В. А., Белов П. С. и др. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов при инфаркте миокарда и метаболическом синдроме. *Фундаментальные исследования* 2014; 10: 1964-70).
5. Tamura K, Dudley J, Nei M. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution* 2011; 28(10): 2731-9.
6. Nevzorova V, Brodskaja T, Sakovskaia A, et al. Condition of aortic stiffness and adipokines in the blood serum of young and middle-aged patients with essential hypertension. *Pacific Medical J* 2015; 1: 43-7. Russian (Невзорова В. А., Бродская Т. А., Саковская А. В. и др. Состояние жесткости аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов молодого и среднего возраста с гипертензивной болезнью. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 1: 43-7).
7. Rogoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, et al. The state of the vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY-RF. *System Hypertension* 2014; 4: 42-9. Russian (Порожа 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; 4: 42-9).
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *JACC* 2014; 63(7): 636-46.
9. Zhou S, Feely J, Spiers J, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 861-7.
10. Li J, Lu H, Tao F, et al. Meta-analysis of MMP9-562C/T and the risk of coronary heart disease. *Cardiology* 2013; 124(1): 53-9.
11. Lin RT, Chen CH, Tsai PC, et al. Sex-specific effect of matrix Metalloproteinase-9 functional promoter polymorphism on carotid artery stiffness. *J Atherosclerosis* 2012; 416-20.
12. Huang R, Deng L, Shen AN, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 Genes Polymorphism with Isolated Systolic Hypertension in Chinese Han Population. *International J Med Scie* 2013; 10(7): 840-7.
13. Yadav SS, Mandal RK, Singh MK, et al. High serum level of matrix metalloproteinase 9 and promoter polymorphism — 1562 C:T as a new risk factor for metabolic syndrome. *DNA Cell Biol* 2014; 33(11): 816-22.
14. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients. *J Human Hypertension* 2012; 26: 171-7.

Частота курения среди пациентов с острым инфарктом миокарда, угрожаемых по преждевременной смерти

Киреев К. А.^{1,2}, Фокин А. А.^{1,2}, Крамник Г. Е.¹

¹НУЗ “Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО “РЖД”. Челябинск; ²ГБОУ ВПО “Южно-уральский государственный медицинский университет” Минздрава России. Челябинск, Россия

Цель. Оценка частоты курения у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Проведено анкетирование 200 пациентов с заключительным диагнозом ОИМ. Возраст больных варьировал 32-65 лет, средний возраст 50,4±1,4 лет. Все являлись жителями г. Челябинска или его ближайшего пригорода. Респондентам предлагали вопросы, касающиеся социального статуса и частоты курения.

Результаты. В отношении курения получены следующие ответы: никогда не курили — 41,0%; курили, но бросили — 10,0%; курят давно — 45,0%; недавно начали курить — 4,0%. Курение достоверно ($p<0,05$) чаще распространено среди пациентов мужского пола — 61,1% vs 26,1%. 36,4% респондентов ответили, что начали курить в возрасте <15 лет; 54,2% — в возрасте 16-20 лет и 9,4% — позже 20-летнего возраста. Среди респондентов 20,4% выкуривают по 10 сигарет в сут.; до 1 пачки в сут. — 16,3%; пачку в сут. — 37,8%; >1 пачки в сут. — 25,5%. В течение последнего года пытались бросить курить 31,6% анкетированных. Мотивациями к отказу от курения среди бросивших курить являлись: отрицательное влияние на здоровье — 60,0%; убедили бросить родственники

и друзья — 25,0%; убедили медицинские работники — 15,0%; запретил курить лечащий врач — 0%.

Заключение. У пациентов с ОИМ преимущественно трудоспособного возраста, проживающих в крупном промышленном городе, определена высокая частота курения (49,0%) и его интенсивность. Среди этой категории больных наблюдалась недостаточная информированность о негативных влияниях модифицируемых факторов риска на развитие сердечно-сосудистой патологии. По субъективной оценке пациентов, только у 26,0% респондентов развитие ОИМ было ассоциировано с неправильным образом жизни (5,5% с курением).

Ключевые слова: специализированная медицинская помощь, острый инфаркт миокарда, курение, преждевременная смерть.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 28–32
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-28-32>

Поступила 15/05-2016

Принята к публикации 10/08-2016

Smoking prevalence in acute myocardial infarction patients with sudden death risk

Kireev K. A.^{1,2}, Fokin A. A.^{1,2}, Kramnik G. E.¹

¹Railway Clinical Hospital of Chelyabinsk Station of JSC “Russian Railways”. Chelyabinsk; ²South Ural State Medical University of the Ministry of Health. Chelyabinsk, Russia

Aim. To assess the smoking prevalence in myocardial infarction patients (MI).

Material and methods. The questioning of 200 patients with MI diagnosis was performed, age 32-65 y.o., mean age 50,4±1,4 y.o. All participants were Chelyabinsk citizens, or neighborhood inhabitants. Respondents were asked questions on their social status and smoking.

Results. For the smoking, following responses were gathered: non-smokers — 41,0%; former — 10,0%; long time smokers — 45,0%; recent smokers — 4,0%. Smoking was significantly ($p<0,05$) more prevalent in males — 61,1% vs 26,1%. Thirty six point four percent replied that started smoking at the age ≤15 y.o.; 54,2% — at the age 16-20 y.o. and 9,4% — older than 20 y.o. Among responders, 20,4% smoke 10 cig. daily; up to 1 pack daily — 16,3%; one pack daily — 37,8%; >1 pack — 25,5%. During the last year, 31,6% tried to quit. Motivations for the attempt were: negative influence of health —

60,0%; relatives and friends convincing — 25,0%; healthcare specialist convincing — 15,0%; the treating clinician prohibited to smoke — 0%.

Conclusion. In MI patients mostly of economically active age, living in a large industrial city, the prevalence of smoking is high (49,0%) as its intensity. Among the category of patients, there was insufficient awareness on the negative influence of modifiable risk factors on the development of cardiovascular pathology. By the subjective estimation, only 26,0% responders with MI associated its development with improper lifestyle, and 5,5% — with smoking.

Key words: specialized health care, acute myocardial infarction, smoking, premature death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 28–32
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-28-32>

БСК — болезни системы кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (351) 268-42-32

e-mail: kkireev83@mail.ru; alanfokin@yandex.ru

[Киреев К. А. — “к.м.н., руководитель Центра рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ассистент кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования, Фокин А. А. — “д.м.н. профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель Междорожного центра сердечно-сосудистой хирургии, зав. кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования, Крамник Г. Е. — врач-кардиолог].

В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения до 2020г, через 4 года смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в стране должна снизиться до уровня не более 622 на 100 тыс населения [1]. За последние годы по этому показателю в Челябинской области наблюдается положительная динамика — с 726,3 на 100 тыс населения в 2013г до 634,6 на 100 тыс населения в 2015г. Тем не менее, этот показатель остается высоким даже в сравнении с не самыми индустриально развитыми странами, и требуются дополнительные меры, направленные на его коррекцию [2].

Для нивелирования всех негативных воздействий БСК существуют две концепции [3, 4]. Одна из них связана со своевременным выявлением и проведением специализированного лечения сердечно-сосудистой патологии. В ходе реализации Национального проекта “Здоровье” и Программы модернизации здравоохранения существенно улучшилась материально-техническая база специализированных центров сердечно-сосудистой хирургии, ориентированных в т.ч. на urgentных больных кардиологического профиля. Результатом этих мероприятий стал ежегодный рост количества чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда (ОИМ) в частности [5]. Вторая концепция ориентирована на профилактику БСК. По мнению ведущих экспертов организации здравоохранения и кардиологии, это направление является самым эффективным.

Профилактика курения как важного фактора риска БСК имеет стратегическое значение. Помимо негативных воздействий на сердечно-сосудистую систему курение способствует раку легкого и хроническим бронхообструктивным заболеваниям [6]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, потребление табака унесло ~5,1 млн жизней во всем мире в 2004г или явилось причиной одной из восьми смертей среди взрослого населения в возрасте ≥ 30 лет [7]. В соответствии с дальнейшими прогнозами эти цифры с каждым годом будут только расти. Поэтому целью исследования явилась оценка частоты курения среди пациентов с ОИМ, угрожаемых по преждевременной смерти.

Материал и методы

Работа выполнена в региональном сосудистом центре НУЗ “Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО “РЖД” в 2015г. В исследование вошли 200

пациентов с заключительным диагнозом ОИМ, которым перед выпиской из стационара (в среднем на 10-12 сут. от поступления) проводилось анкетирование. Критериями включения являлись:

- Проживание в г. Челябинске или прилегающем пригороде.
- Возраст пациента с ОИМ < 65 лет — т.е. в исследование вошли пациенты, угрожаемые по преждевременной смерти.

Критерием исключения из исследования являлось нежелание больного участвовать в анкетировании.

В работе применялись социологический (в форме анкетирования) и аналитический методы. Из учетных форм использовалась форма 003/у “Медицинская карта стационарного больного”, а также отчеты отделений кардиологии и рентгенохирургии за 2015г.

Возраст больных варьировал от 32 до 65 лет, средний возраст составил $50,4 \pm 1,4$ лет. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, получали специализированную медицинскую помощь в соответствии с клиническими рекомендациями и установленным порядком. В 84,0% случаев для лечения ОИМ проводилась реперфузионная терапия с применением ЧКВ.

Проведено анкетирование для оценки частоты курения. В анкету вошли 30 вопросов, касающиеся социального статуса и собственно курения. Полученные результаты оценивались по 100-балльной шкале: 0-20 — низкий; 21-40 — пониженный; 41-60 — средний; 61-80 — повышенный, 81-100 — высокий показатель. Зарегистрированные данные прошли статистическую обработку, для которой использовали пакет программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 10.0.

Результаты

Все респонденты являлись жителями г. Челябинска (80,5%) или ближайшего прилегающего к нему пригорода (19,5%). В анкетировании приняли участие 65,5% мужчин и 34,5% женщин. Распределение пациентов по возрастным группам представлено следующим образом: 31-40 лет — 10,5%; 41-50 лет — 40,0%; 51-60 лет — 29,5%; 61-65 лет — 20,0%. Частота курения среди гендерных и возрастных групп представлена в таблицах 1 и 2.

По уровню образования получены следующие данные: лица, имеющие неполное среднее — 8,0%; среднее — 20,0%; среднее специальное — 45,5%; высшее — 23,0%; два высших — 3,5%. Частота курения в данных группах варьировала от 43,4% среди лиц с высшим образованием до 52,5% у респондентов со средним образованием (таблица 3).

По социальному статусу наибольший удельный вес составили пенсионеры, рабочие и служащие — 21,0%, 37,0% и 31,0% больных, соответственно. Менее распространенными оказались следующие социальные группы: лица трудоспособного возраста, но временно не работающие — 6,5%; крестьяне — 2,0%; предприниматели — 2,0%, домохозяйки — 0,5%. Наименьшая частота курения зарегистрирована среди пенсионеров (38,1%), максимальная — среди рабочих (55,4%) (таблица 4).

Таблица 1

Гендерные различия в частоте курения среди пациентов с ОИМ

Пол	Мужчины	Женщины	p
Курение	80 (61,1%)	18 (26,1%)	$p < 0,001$

Таблица 2

Возрастные различия в частоте курения среди пациентов с ОИМ

Возраст	31-40	41-50	51-60	61-65	p
	1	2	3	4	$p_{1,2}=0,4$
Курение	13 (61,9%)	41 (51,3%)	32 (54,2%)	12 (30,0%)	$p_{1,3}=0,5$ $p_{1,4}=0,01$ $p_{2,3}=0,7$ $p_{2,4}=0,03$ $p_{3,4}=0,02$

Таблица 3

Частота курения среди пациентов с ОИМ в зависимости от образования

Образование	Неполное среднее	Среднее	Среднее специальное	Высшее	p
	1	2	3	4	$p_{1,2}=0,6$
Курение	7 (43,8%)	21 (52,5%)	47 (51,6%)	23 (43,4%)	$p_{1,3}=0,6$ $p_{1,4}=0,9$ $p_{2,3}=0,9$ $p_{2,4}=0,4$ $p_{3,4}=0,3$

Таблица 4

Частота курения среди пациентов с ОИМ в зависимости от их трудовой занятости

Трудовая занятость	Пенсионеры	Рабочие	Служащие	Прочие*	p
	1	2	3	4	$p_{1,2}=0,07$
Курение	16 (38,1%)	41 (55,4%)	31 (50,0%)	10 (45,5%)	$p_{1,3}=0,2$ $p_{1,4}=0,6$ $p_{2,3}=0,5$ $p_{2,4}=0,4$ $p_{3,4}=0,7$

Примечание: * — временно не работающие, предприниматели, домохозяйка; занятые в сельском хозяйстве.

В отношении пристрастия к курению получены следующие ответы: никогда не курили — 41,0%; курили, но бросили — 10,0%; курят давно — 45,0%; недавно начали курить — 4,0%.

На вопрос “в каком возрасте начали курить?” 36,4% респондентов ответили, что начали курить в возрасте <15 лет; 54,2% — в возрасте 16-20 лет и 9,4% — позже 20-летнего возраста. Среди респондентов, которые продолжают курить, 20,4% выкуривают по 10 сигарет в сут.; 10-20 сигарет в сут. — 16,3%; 20 сигарет в сут. — 37,8%; >20 сигарет в сут. — 25,5%. В течение последнего года пытались бросить курить 31,6% анкетированных. Мотивациями к отказу от курения среди бросивших курить являлись: отрицательное влияние на здоровье — 60,0%; убедили бросить родственники и друзья — 25,0%; убедили медицинские работники — 15,0%.

Среди респондентов отмечены следующие способы снятия психоэмоционального напряжения: употребление спиртных напитков — 18,7%; курение — 31,3%; еда — 9,7%; продолжительный сон — 10,4%; выполнение тяжелой физической работы — 13,9%; покупка желанной вещи — 16,0%.

Возникновение ОИМ респонденты связывали: в 22,5% случаях с наследственностью; в 13,5% — с плохой экологией; в 11,0% — с низким уровнем

доходов на одного члена семьи; в 8,5% — с низкой физической активностью; в 5,5% — с курением; в 5,0% — с тяжелыми и вредными условиями труда; в 5,0% — с неправильным питанием; по 4,0% ответов пришлось на плохие климатические условия, напряженные отношения в семье, плохие жилищно-бытовые условия; 2,0% — употребление спиртных напитков. В 15,0% случаях респонденты затруднились ответить на заданный вопрос.

Артериальная гипертензия выявлена в 67,5% случаев, постинфарктный кардиосклероз в анамнезе — в 9,0% наблюдений. На диспансерном наблюдении с диагнозом артериальная гипертензия состояли 30,5% опрошенных, постоянный прием антигипертензивных препаратов отметили 18,5% пациентов.

Обсуждение

Применительно к сердечно-сосудистой системе самый негативный эффект курения связан с нарушением функции эндотелия, что способствует развитию атеросклероза и заболеваний, ассоциированных с ним. Сочетание факторов риска вызывает мультипликативный эффект. Важное значение имеет прямое канцерогенное воздействие, наблюдаемое при курении.

Распространенность табачной зависимости во всех странах мира приобрела устойчивый характер глобальной эпидемии, что значительно расширяет масштабы поражения населения сердечно-сосудистой патологией. Эпидемиологические данные о высокой распространенности курения в различных группах подтвердились в проведенном исследовании, в которое вошли пациенты с уже случившимся заболеванием — ОИМ.

Представленная работа была ориентирована на пациентов в возрасте <65 лет, т.е. на категорию больных, угрожаемых по преждевременной смерти, из которых 80,0% трудоспособного возраста. Фактически все пациенты являлись жителями мегаполиса, из них 80,0% проживали непосредственно в г. Челябинске и 20,0% в его пригороде. По уровню образования наиболее часто встречались лица со средним специальным или высшим образованием. В общей сложности на эти категории пришлось 72,0% респондентов. В 72,0% случаев на момент ОИМ у респондентов была трудовая занятость.

Частота курения на момент развития ОИМ среди респондентов составила 49,0%, т.е. активным курильщиком являлся каждый второй пациент, угрожаемый по преждевременной смерти.

Гендерные различия по частоте курения, полученные в настоящем исследовании, соответствовали ($p < 0,001$) официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (World Health Statistics, 2013). По официальным данным в России [8] в возрасте >15 лет курили 24% женщин и 59% мужчин. В представленной работе — 26,1% и 61,1%, соответственно.

С увеличением возраста снижается частота курения, о чем свидетельствует самая низкая частота курения среди пациентов в возрастной группе 61–65 лет (30,0%). Этот показатель имел статистически значимые различия с другими возрастными категориями ($p < 0,05$). К сожалению, самая высокая частота курения получена в самой молодой возрастной группе 31–40 лет (61,9%). Среди групп 41–50 лет и 51–60 лет курение встречалось в 51–54% случаев.

Самая низкая частота курения отмечена среди пенсионеров (38,1%). Данное обстоятельство можно объяснить увеличением среди вышедших на пенсию доли лиц старшего возраста, у которых курение встречается реже. В двух других наиболее распространенных группах (рабочие и служащие) частота курения находилась на одном уровне ~50–55%. Статистически значимые различия среди пациентов с ОИМ в зависимости от их трудовой занятости отсутствовали ($p > 0,05$).

Достоверных различий по частоте курения не зарегистрировано у пациентов с ОИМ с различным уровнем образования ($p > 0,05$). Наибольший показатель получен среди больных с ОИМ, имев-

ших среднее и среднее специальное образование — 52,5% и 51,6%, соответственно. Равнозначная частота курения (43–44%) встречалась у лиц с неполным средним и высшим образованием.

Среди курящих больных 90,6% начали курить, не достигнув 20-летнего возраста. Учитывая средний возраст 50,4 года, был получен, с одной стороны, длительный стаж курения. С другой стороны, все эти годы “профилактическое звено здравоохранения” не смогло мотивировать конкретного курильщика на отказ от этой вредной привычки.

С другой стороны, в 20 (10,0%) случаях респонденты “курили, но бросили”. При этом основная причина отказа связана с личным опытом негативного влияния курения на собственное здоровье (60,0%), а не с участием медицинских работников (только 15,0%).

По субъективной оценке пациентов, у 26,0% респондентов развитие ОИМ было ассоциировано с неправильным образом жизни. Из них только 5,5% опрошенных связывают развитие своего заболевания с курением. Полученные данные указывают на низкую информированность населения о негативном влиянии факторов риска атеросклероза.

Зарегистрированные данные о частоте курения среди пациентов с ОИМ следует считать высокими. Улучшение ситуации по данному вопросу можно связать с несколькими направлениями. Для трудоспособного поколения с табачной зависимостью необходимы комплексные лечебные программы, связанные с отказом от табакокурения. Пациентов с никотиновой зависимостью во время диспансерных осмотров необходимо выявлять, проводить соответствующие разъяснительные беседы о вреде курения и о здоровом образе жизни в целом и при согласии больного направлять в Центры здоровья, где собственно будут реализовываться реабилитационные программы.

К сожалению, такой подход, вероятно, будет иметь незначительный результат. Причина кроется в низкой мотивации пациента на соответствующее лечение. В подобной ситуации, касающейся артериальной гипертензии, из 30,5% больных ОИМ с установленной ранее патологией и находящихся на диспансерном наблюдении, только 18,5% постоянно принимали назначенную им терапию по коррекции артериального давления. Отказ от курения, особенно при его длительном стаже, является более волевым поступком в сравнении с ежедневным приемом лекарств.

Более перспективным направлением может стать воздействие на “молодое поколение” на разных уровнях — школы, училища, высшие учебные заведения. При введении в образовательные стандарты обязательных занятий по здоровому образу

жизни, возможно, позволит эффективно воздействовать на несформированные представления о жизненных приоритетах, к которым относится длительное сохранение здоровья.

Заключение

Среди пациентов с ОИМ, угрожаемых по преждевременной смерти и проживающих в городе Челябинске или его ближайшем пригороде, отмечалась высокая частота курения (49,0%).

Достоверно более низкая частота курения ($p < 0,05$) зарегистрирована у пациентов с ОИМ женского пола и в возрастной группе 61–65 лет. По остальным критериям сравнения — образование, трудовая занятость, возрастные группы 31–60 лет, статистически значимые различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Литература

1. State Program of the Russian Federation "Development of Health" approved Order of the Government of the Russian Federation of December 24, 2012, № 2511-р, Moscow. Russian newspaper; 2012; 31 dek. Russian (Государственная программа Российской Федерации "Развитие здравоохранения", утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012г. № 2511-р г. Москва. Российская газета 2012; 31 декабря).
2. Gerasimenko NF. High mortality of the population — the main demographic problem in Russia in the context of European health trends. Health of the Russian Federation 2009; 3: 4-10. Russian (Герасименко Н.Ф. Сверхсмертность населения — главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья. Здравоохранение РФ 2009; 3: 4-10).
3. Oganov RG, Maslennikova GJa. Strategies for the prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Clinical medicine 2012; 3: 4-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Клиническая медицина 2012; 3: 4-7).
4. Chazov EI, Bojcov SA. Provision of medical care to patients with acute coronary syndrome within the framework of the establishment of regional and primary vascular centers in the Russian Federation. Vestnik of cardiology 2008; 2: 5-11. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации. Кардиологический вестник 2008; 2: 5-11).
5. Bokeriya LA, Alekjan BG. Endovascular diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation — 2014. Moscow: NTSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN Publ. 2015; 206 p. Russian (Бокерия Л.А., Алякян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2014. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2015; 206 с).
6. Gerasimenko NF, Alexandrova OYu, Biksolt AM. The medical sociological study of factors impacting tobacco smoking in younger population. Sociology of medicine 2014; 1: 22-5. Russian (Герасименко Н.Ф., Александрова О.Ю., Биксолт А.М. Медико-социальные исследования факторов, влияющих на табакокурение молодого населения. Социология медицины 2014; 1: 22-5).
7. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO Library 2015; 62 p. Russian (Глобальные факторы риска для здоровья: Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Всемирная организация здравоохранения 2015; 62 с).
8. Maksimova TM, Belov VB, Lushkina NP. The prevalence of behavioral risk factors and disease of blood circulation system. Problems of Social Hygiene, health and medical history 2014; 1: 3-7. Russian (Максимова Т.М., Белов В.Б., Лушкина Н.П. Распространенность поведенческих факторов риска и болезней системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2014; 1: 3-7).

Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА

Степина Е. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Бичурина М. А.¹, Белова Е. Н.¹, Кудряшов Е. В.¹, Юзков Ю. В.², Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ООО “СБС Контакт”. Москва, Россия

Цель. Изучить частоту назначения пероральных антикоагулянтов (ПОАК), β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА) и статинов больным с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на госпитальном и амбулаторном этапах лечения в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА включены 3696 пациентов с ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН и их сочетаниями, госпитализированных в ФГБУ “ГНИЦПМ” МЗ РФ за период с 01.04.2013г по 31.12.2014г, проживающих в Москве и Московской области. В настоящее исследование включены 285 (7,7%) больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН. Назначение на догоспитальном и госпитальных этапах ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов оценивали на основании данных историй болезни. После выписки из стационара через 24,1 $\pm$ 5,9 мес. лекарственная терапия была оценена по результатам телефонного контакта с 250 пациентами, а также через 35,5 $\pm$ 7,5 мес. на визите к кардиологу у 113 случайно отобранных больных.

Результаты. Средний возраст больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН составил 73,9 $\pm$ 10,0 лет (мужчины — 52,6%). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе перенесли 58,9% больных, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 21,7%. На госпитальном этапе, а также через 2 и 3 года наблюдения частота назначения ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА, статинов была достоверно выше, чем до госпитализации ($p < 0,05$). Через 2 и 3 года после выписки из стационара, назначение ИАПФ/БРА достоверно не снизилось, однако значительно реже, чем на госпитальном этапе, назначались статины (в 1,5 и 2,0 раза), ПОАК (в 1,2 и 1,4 раза) и β -АБ (в 1,1 раза через 3 года наблюдения). Комбинация 4 лекарственных препаратов

анализируемых классов наиболее часто назначалась в стационаре (68%), а наиболее редко — до госпитализации и через 3 года постгоспитального наблюдения — в 3,7 и 2,3 раза реже, чем на госпитальном этапе. Больным с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) чаще, чем пациентам без ПИКС, назначали ПОАК на догоспитальном этапе (в 1,4 раза) и β -АБ до госпитализации и в стационаре (в 1,2 раза) и через 2 года наблюдения (в 1,1 раза). Однако необоснованно реже назначали ИАПФ/БРА на догоспитальном и постгоспитальном этапах (в 1,2 и 1,1 раза), ПОАК на срок 3 года наблюдения (в 1,3 раза). При сравнении пациентов, переносивших и не переносивших ранее ОНМК, не выявлено статистически значимых различий частоты назначения анализируемых классов лекарственных препаратов.

Заключение. По данным госпитального проспективного регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА больным с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН на догоспитальном этапе недостаточно часто, особенно на амбулаторном этапе, назначали ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА, статины, оказывающие благоприятное влияние на прогноз. Необходимо повысить приверженность врачей амбулаторного звена назначению комбинации ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов у этой категории больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, регистр, соответствие медикаментозной терапии клиническим рекомендациям, этапы лечения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 33–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38>

Поступила 17/02-2017

Принята к публикации 02/03-2017

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (929) 582-68-07

e-mail: estepina23@gmail.com

[Степина Е. В. — аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Лукьянов М. М. — к. м. н., в. н. с. отдела, Бичурина М. А. — врач кардиолог-реаниматолог, Белова Е. Н. — программист лаборатории биостатистики, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики, Юзков Ю. В. — инженер-программист, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела, директор].

Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC

Stepina E. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Bichurina M. A.¹, Belova E. N.¹, Kudryashov E. V.¹, Yuzkov Yu. V.², Boytsov S. A.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²LLC "SBS Contact". Moscow, Russia

Aim. To investigate on the prevalence of oral anticoagulation prescription (OAC), of β -blockers (BAB), angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor type II blockers (ARB), and statins in patients with atrial fibrillation (AF) comorbid with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) at in-patient and out-patient stages of management, under framework of REKVAZA-CLINIC registry of cardiovascular diseases (CVD).

Material and methods. Into the REKVAZA-CLINIC study, 3696 patients included, with diagnoses of AF, AH, CHD, CHF and combinations, hospitalized to NRCPM from 01.04.2013 to 31.12.2014, living in Moscow and Moscow Region. Of those, in current study 285 patients included (7,7%) with combinations of AF, AH, CHD, CHF. Prescription at out-patient stage of the OAC, BAB, ARB/ACEi and statins was assessed by case histories review. After the discharge, in 24,1 $\pm$ 5,9 months, drug treatment was assessed by phone calls in 250 patients, and in 35,5 $\pm$ 7,5 months — during office cardiologist visit in 113 randomly selected patients.

Results. Mean age of the patients with combination of AF, AH, CHD and CHF was 73,9 $\pm$ 10,0 y.o. (52,6% males). Myocardial infarction (MI) in anamnesis had 58,9% patients, stroke — 21,7%. At hospital stage, and in 2 and 3 years of follow-up, the prevalence of ACEi/ARB prescription did not decrease significantly, but statins were prescribed less comparing to in-patient stage (1,5 and 2,0 times), as OAC (1,2 and 1,4 times) and BAB (1,1 times in 3 years of follow-up). Combination of

4 drugs of the included classes, was the most commonly prescribed in-patient (68%) and most rare — before admission and in 3 years of post-discharge follow-up — 3,7 and 2,3 times more rare, than in in-patient stage. Postinfarction cardiosclerosis patients were less commonly prescribed the OAC at pre-admission stage (1,4 times) and BAB before admission and in hospital (1,2 times), as 2 years later (1,1 times). The ACEi/ARB were prescribed too rare at pre-admission and post-discharge stages (1,2 and 1,1 times), OAC for the period of 3 years (1,3 times). If comparing the patients with anamnesis of stroke, and with none, there were no significant differences of the drugs prescription frequency.

Conclusion. By the data from in-hospital prospective registry REKVAZA-CLINIC, in patients with AF, AH, CHD, CHF at pre-admission stage, especially out-patient, the following drugs prescribed too rarely: OAC, BAB, ACEi/ARB, statins, that have beneficial impact on prognosis. It is important to increase outpatient physicians adherence to the combinations prescription for OAC, BAB, ACEi/ARB, statins in this category of patients.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, registry, the relevance of therapy to guidelines, management stages.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 33–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38>

АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — лекарственные препараты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — пероральные антикоагулянты, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — β -адреноблокаторы, РЕКВАЗА-КЛИНИКА — госпитальный Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти на территории РФ и во всем мире. Фибрилляция предсердий (ФП) вносит большой вклад в увеличение частоты инсультов, а также инвалидизации и смертности населения [1–3]. Наиболее частыми причинами развития неклапанной ФП являются артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС). В течение последних 30–40 лет в развитых странах происходит старение населения с высокой долей пациентов, имеющих сочетание нескольких ССЗ, что требует применения современных алгоритмов комбинированной медикаментозной терапии [1–6].

Клинические рекомендации и многочисленные клинические исследования указывают, что в силу доказанного благоприятного влияния на прогноз, больным с ФП необходимо назначать пероральные антикоагулянты (ПОАК) [1, 2], больным с ИБС — статины [4], пациентам с ХСН — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина-II

(БРА) и β -адреноблокаторы (β -АБ) [5, 7]. Важность назначения лекарственных препаратов (ЛП), улучшающих прогноз, находит свое подтверждение в том, что они называются рядом авторов “лекарствами, спасающими жизнь” (life-saving drugs) [8].

Соответственно, пациентам с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН показано комбинированное назначение всех четырех вышеуказанных классов препаратов, каждый из которых улучшает прогноз. Тем не менее, рядом исследований показано, что в реальной клинической практике частота назначения ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов у этой категории больных, не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям. На амбулаторном этапе лечения ИАПФ/БРА при ХСН получают 40,7–69,0% пациентов, β -АБ при ХСН — 35,0–79,0% пациентов, статины при ИБС — 30,0–37,0% пациентов, ПОАК при ФП — 4,1–62,7% [9–12].

Проблема назначения ЛП с доказанным благоприятным действием на прогноз является еще более практически значимой у больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН, которым должна назначаться комбинация четырех препаратов этих классов, однако этот вопрос пока недостаточно изучен.

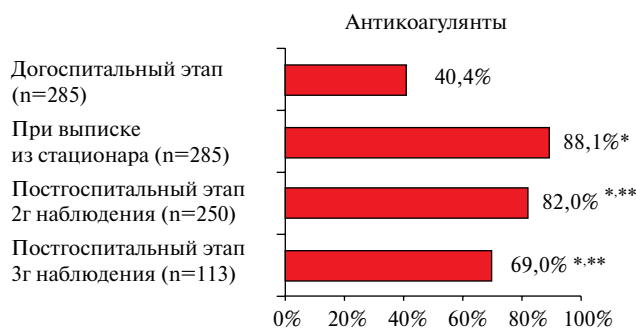


Рис. 1 Назначение антикоагулянтов пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН на различных этапах оказания медицинской помощи.

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p < 0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе, по сравнению с госпитальным ($p < 0,05$).

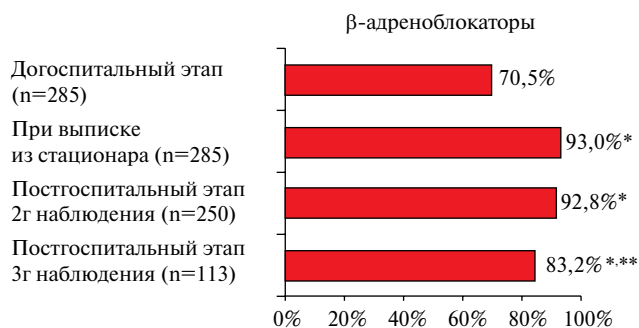


Рис. 2 Назначение β-АБ пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН на различных этапах оказания медицинской помощи.

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p < 0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе, по сравнению с госпитальным ($p < 0,05$).

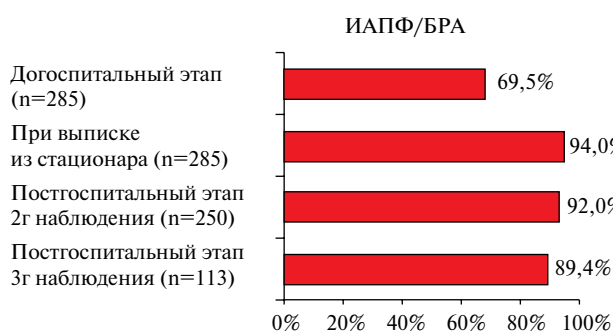


Рис. 3 Назначение ИАПФ/БРА пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН на различных этапах оказания медицинской помощи.

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p < 0,05$).

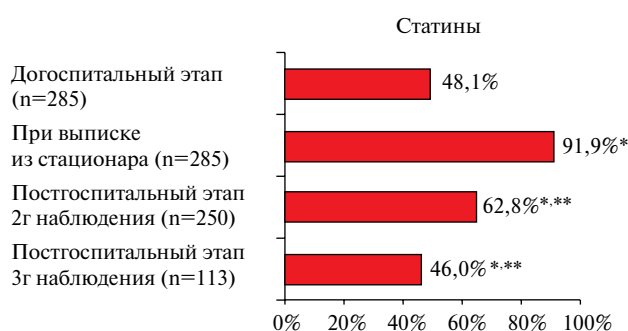


Рис. 4 Назначение статинов пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН на различных этапах оказания медицинской помощи.

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p < 0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе, по сравнению с госпитальным ($p < 0,05$).

Таким образом, актуальной является цель настоящей работы — изучение частоты назначения ПОАК, β-АБ, ИАПФ/БРА, статинов у больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН на госпитальном и амбулаторном этапах лечения в рамках регистра ССЗ.

Материал и методы

В регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА (госпитальный Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний) включены 3696 пациентов, с диагнозами ФП, АГ, ИБС, ХСН и их сочетаниями, госпитализированных в ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ за период с 01.04.2013 по 31.12.2014г, проживающих в Москве либо Московской области. В изучаемую когорту вошли 285 (7,7%) больных, имеющих сочетание ФП с АГ, ИБС и ХСН в заключительном диагнозе истории болезни. Сбор информации осуществлялся посредством анализа историй болезни пациентов с последующей регистрацией в электронной базе данных. На амбулаторном этапе на срок от 12 мес. после выписки из стационара (в среднем через $24,1 \pm 5,9$ мес.) осуществлялся телефонный контакт с пациентом (либо родственниками в случае смерти), в ходе которого повторно регистрировались данные о принимаемых ЛП. Из случайно выбранных 143 (50,2%) пациентов от числа включенных в исследование был составлен список для приглашения на визит к кардиологу в ГНИЦПМ на срок

от 24 мес. после выписки из стационара. Цель визита: получение информации о принимаемых ЛП, оценка клинического состояния, проведение анкетирования. Клинические данные и результаты анкетирования будут представлены в последующей публикации.

Для статистической обработки результатов использовались методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий средних величин оценивались с помощью критерия Стьюдента, достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения — непараметрическим методом с применением критерия χ^2 .

Результаты

У больных с сочетанием ФП с АГ, ИБС и ХСН средний возраст составил $73,9 \pm 10,0$ лет (мужчины — 52,6%). В изучаемой группе инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе перенесли 168 (58,9%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 62 (21,7%). Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex

Таблица 1

Частота назначения комбинации ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов больным с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН на различных этапах лечения (%)

Догоспитальный n=285	Госпитальный n=285	Этапы лечения	
		Постгоспитальный (2г) n=250	Постгоспитальный (3г) n=113
18,2	68,1*	46,4*.**	30,1*.**

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p<0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе, по сравнению с госпитальным ($p<0,05$).

Таблица 2

Частота назначения ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов больным с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН на различных этапах лечения при наличии/отсутствии ИМ в анамнезе (%)

Классы лекарственных препаратов		Этапы лечения			
		Догоспитальный n ₁ =168 n ₂ =117	Госпитальный n ₁ =168 n ₂ =117	Постгоспитальный (2г) n ₁ =140 n ₂ =110	Постгоспитальный (3г) n ₁ =62 n ₂ =51
ПОАК	ПИКС (+)	45,2***	88,1*	80,7*	61,3*.*.*.*.*
	ПИКС (-)	33,3	88,0*	83,6*	78,4*
β -АБ	ПИКС (+)	76,8***	95,8*.*.*.*	96,4*.*.*.*	85,5*.*.*
	ПИКС (-)	61,5	88,9*	88,2*	80,4*.*.*
ИАПФ/БРА	ПИКС (+)	64,9***	92,9*	87,1*.*.*.*	85,5*
	ПИКС (-)	76,1	95,7*	98,2*	94,1*
Статины	ПИКС (+)	54,2***	89,9*	61,4**	41,9**
	ПИКС (-)	39,3	94,9*	64,5*.*.*	51,0**

Примечание: * — достоверные различия, по сравнению с догоспитальным этапом ($p<0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе, по сравнению с госпитальным ($p<0,05$), *** — достоверные различия, по сравнению с больными без ПИКС ($p<0,05$).

category) составил $5,14 \pm 1,50$ баллов, риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) — $1,59 \pm 0,79$ баллов. Через $24,1 \pm 5,9$ мес. наблюдения (~2,0 года) умерли 25 (8,8%) пациентов, выбыли из-под наблюдения — 10 (3,5%), контакт был установлен с 250 пациентами (96,2% от числа выживших). Через $35,5 \pm 7,5$ мес. (~3,0 года) наблюдения, на визите были получены результаты у 113 (79,0%) из 143 случайно отобранных пациентов, из них 105 (73,4%) больных были на приеме у кардиолога и 8 (5,6%) осмотрены врачом на дому.

На рисунках 1-4 отражена динамика назначения ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов на догоспитальном этапе, а также через 2 и 3 года после выписки из стационара. На госпитальном этапе, по сравнению с догоспитальным, частота назначения вышеуказанных 4 классов ЛП была достоверно выше ($p<0,05$). В наибольшей степени в стационаре возросла частота назначения ПОАК — в 2,2 раза, статинов — в 1,9 раза, в меньшей степени — ИАПФ/БРА — в 1,4 раза и β -АБ — в 1,3 раза. На амбулаторном этапе достоверно не снижалась частота назначения ИАПФ/БРА через 2 и 3 года наблюдения и β -АБ — через 2 года после выписки. Однако значительно уменьшилась частота назначения стати-

нов — в 1,5 раза и 2,0 раза, соответственно, ПОАК — в 1,2 раза и в 1,4 раза. Тем не менее, частота назначения для всех четырех анализируемых классов ЛП оставалась на сроки 2 и 3 года наблюдения достоверно выше ($p<0,05$), чем на догоспитальном этапе.

Назначение комбинации ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА и статинов было наиболее частым на госпитальном этапе — 68,1% (в 3,7 раза больше чем до госпитализации), таблица 1. Однако, в постгоспитальном периоде на сроки 2 и 3 года наблюдения назначение этой комбинации ЛП, соответствующей клиническим рекомендациям, осуществлялась значительно реже — в 1,5 и 2,3 раза, соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, несмотря на сочетание диагноза ФП с АГ, ИБС и ХСН, наличие высокого риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, назначение препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз, в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями, являлось недостаточным, преимущественно на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения.

Медикаментозная терапия у больных в сочетании ФП с АГ, ИБС и ХСН на различных этапах лечения при наличии/отсутствии ИМ в анамнезе

На госпитальном этапе у больных с ИМ в анамнезе и без перенесенного ИМ, частота назначения ПОАК, β -АБ, ИАПФ/БРА, статинов достоверно

Таблица 3

Частота назначения ПОАК, β-АБ, ИАПФ/БРА и статинов больным с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН на различных этапах лечения при наличии/отсутствии ОНМК в анамнезе (%)

Классы лекарственных препаратов		Этапы лечения			
		Догоспитальный n ₁ =62 n ₂ =223	Госпитальный n ₁ =62 n ₂ =223	Постгоспитальный (2г) n ₁ =50 n ₂ =200	Постгоспитальный (3г) n ₁ =25 n ₂ =88
ПОАК	ОНМК (+)	49,0	92,5*	83,7*	56,0**
	ОНМК (-)	38,1	87,0*	81,5*	72,7***
β-АБ	ОНМК (+)	74,2	96,8*	96,0*	92,0*
	ОНМК (-)	69,5	91,0*	92,0*	80,7***
ИАПФ/БРА	ОНМК (+)	73,6	92,5*	90,0*	92,0*
	ОНМК (-)	68,6	94,6*	92,5*	88,6*
Статины	ОНМК (+)	54,7	90,6*	62,0**	44,0**
	ОНМК (-)	46,2	92,4*	63,0***	46,6**

Примечание: нет достоверных различий между больными с ОНМК и без ОНМК в анамнезе ($p > 0,05$), * — достоверные различия по сравнению с догоспитальным этапом ($p < 0,05$), ** — достоверные различия на постгоспитальном этапе по сравнению с госпитальным ($p < 0,05$).

возросла в 1,2-1,9 раза ($p < 0,05$), чем на догоспитальном (таблица 2). После выписки из стационара (в среднем на сроки 2 и 3 года наблюдения) частота назначения этих классов ЛП оставалась достоверно выше, чем до госпитализации ($p < 0,05$), за исключением статинов ($p > 0,05$).

На догоспитальном этапе у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), по сравнению с больными без ПИКС, чаще назначались ПОАК, β-АБ и статины, но ИАПФ/БРА, прогностически значимые ЛП для перенесших ИМ пациентов, назначались реже. В стационаре единственным значимым различием между этими группами пациентов была более высокая частота назначения β-АБ при наличии ИМ в анамнезе. В постгоспитальном периоде достоверные различия выявлены только в виде более высокой частоты назначения β-АБ при наличии ПИКС и ИАПФ/БРА при отсутствии ПИКС — на срок 2 года наблюдения, и ПОАК — через 3 года после выписки из стационара.

Медикаментозная терапия у больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН на различных этапах лечения при наличии/отсутствии ОНМК в анамнезе

На госпитальном этапе, по сравнению с догоспитальным, частота назначения всех четырех анализируемых классов ЛП возросла ($p < 0,05$) (таблица 3). В наибольшей степени у больных с ОНМК в анамнезе возросла частота назначения ПОАК и статинов — в 1,9 и 1,7 раза, соответственно, в меньшей степени — ИАПФ/БРА и β-АБ — в 1,3 и 1,3 раз, соответственно. На амбулаторном этапе наблюдения после выписки из стационара частота назначения β-АБ и ИАПФ/БРА значительно не изменилась, однако достоверно меньше оставалась частота приема статинов — в 1,5 раза через 2 и 3 года постгоспитального периода, а также ПОАК — в 1,3 раза только через 3 года постгоспитального периода.

У пациентов, переносивших и не переносивших ОНМК ранее, не было статистически значимых различий приема препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз на всех этапах лечения.

Обсуждение

Результаты выполненного исследования показали недостаточное соответствие клиническим рекомендациям медикаментозного лечения больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. Наиболее низкой оставалась частота применения ПОАК и статинов на догоспитальном этапе. У больных с ИМ в анамнезе, по сравнению с пациентами без ИМ в анамнезе, имелись значительные различия схемы лечения на догоспитальном этапе — чаще назначались ПОАК, β-АБ, статины и реже — ИАПФ/БРА, в стационаре была выше частота назначения β-АБ, при постгоспитальном наблюдении чаще назначались ПОАК, β-АБ и реже — ИАПФ/БРА. Напротив, у пациентов с ОНМК и без ОНМК в анамнезе, частота назначения ЛП всех четырех анализируемых классов существенно не различалась. Это свидетельствует о том, что наличие ИМ в анамнезе, в отличие от ОНМК, в большей степени служит основанием для врачей амбулаторного звена назначить прогностически важную терапию, которая должна проводиться согласно клиническим рекомендациям. Тем не менее, в большинстве случаев частота приема ЛП с доказанным благоприятным влиянием на прогноз через 2 и 3 года наблюдения снизилась незначительно и оставалась более высокой, чем до госпитализации.

Сходные результаты получены в российском регистре РЕКВАЗА, в который включены 3690 больных, а также в международном регистре PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology), обобщившем данные 7519 пациентов, проживающих в 17 странах с различным уровнем дохода [9, 10]. В этих исследо-

ваниях была показана недостаточная частота назначения прогноз-модифицирующей терапии больным ССЗ, в т.ч. при сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Принципиально важно учитывать обозначенные выше проблемы при лечении больных с сочетанием трех и более ССЗ [13]. Значимость более высокого качества медицинского наблюдения больных с ФП была показана в исследовании [14], по результатам которого эффективность наблюдения пациентов с ФП кардиологом совместно с медицинской сестрой превосходит наблюдение одного врача поликлиники по критериям более низкой частоты сердечно-сосудистых госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности.

Важными резервами являются повышение приверженности врачей соблюдению клинических рекомендаций и расширение охвата диспансерным наблюдением больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН, при этом каждый из четырех диагнозов является основанием для такого наблюдения на амбулаторном этапе [15].

Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guideline. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf).
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18(11): 1609-78.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-292.
4. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
5. National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 1-25. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 1-25).
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281-357.
7. Ageev FT, Belenkov Yu, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure v Evropeyskoy part of the Russian Federation — Data AGE-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2006; 7 (1): 112-5. Russian (Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (1): 112-5).
8. Martsevich SY, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Guideline. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7(5S): 2-72. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(5S): 2-72).
9. Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Cordero A, et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol* 2013 Feb; 32(2): 103-9.
10. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6): 44-50. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 44-50).
11. Teo K, Lear S, Islam S, et al. PURE Investigators. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA* 2013; 309: 1613-21.
12. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(6): 577-81. Russian (Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(6): 577-81).
13. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(1): 53-62. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(1): 53-62).
14. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJGM, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2692-9.
15. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and at-risk population. Clinical guidelines. Edited by Boytsov S. A. and Chuchalina A. G. M.: 2014; 112 p. Russian (Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014; 112 с).

Заключение

По данным госпитального проспективного регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА у пациентов с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН на догоспитальном этапе недостаточно использовали ПОАК, β-АБ, ИАПФ/БРА и статины, оказывающие благоприятное влияние на прогноз. На госпитальном этапе имело место выраженное увеличение частоты назначения этих классов препаратов (в 1,2-2,2 раза), в наибольшей степени увеличилась частота назначения комбинации 4-х ЛП этих классов (в 3,7 раза). После выписки из стационара как при наличии, так и при отсутствии ИМ, ОНМК в анамнезе, частота этих назначений, а, следовательно, и соответствие клиническим рекомендациям, значительно снижалась, при этом в наибольшей степени ПОАК и статинов — в 1,4-2,0 раза, хотя и оставалась выше, чем на догоспитальном этапе. Таким образом, необходимо повышение приверженности врачей амбулаторного этапа к назначению комбинации ПОАК, β-АБ, ИАПФ/БРА, статинов у такой категории больных.

Неблагоприятные прогностические факторы эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без органической патологии сердца (исследование ПРУФ)

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю.

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

Цель. Изучить прогностические факторы и основные параметры пациентов, влияющие на исходы катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ) у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) без органической патологии сердца.

Материал и методы. Исследование ПРУФ является одноцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием группы контроля. Из субанализа исследования ПРУФ, в котором после определения общей эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной и двух процедур сравнивали прогностические факторы и основные характеристики включенных пациентов, влияющих на исходы инвазивного лечения. 243 пациента были включены в исследование после эффективной катетерной изоляции устья ЛВ. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина, средний возраст — 56,09±10,14 года с аритмическим анамнезом 4,48±2,6 года. Эффективность операции оценивалась на основании анализа зарегистрированных эпизодов нарушений ритма подкожным регистратором электрокардиограммы (ЭКГ), Холтеровским мониторингом ЭКГ и стандартной ЭКГ.

Результаты. За год наблюдения после катетерной изоляции устьев ЛВ: общая эффективность одной операции составила 66,6% — $n=162$, 95% доверительный интервал (ДИ) — 61-72%, после двух 88,5% — $n=215$, 95% ДИ — 84-92%. После одного вмешательства: средний возраст неэффективных пациентов составил 53,3±10,67 vs 57,48±9,6 эффективных ($p=0,002$). При сравнении параметров эхокардиографии диаметр левого предсердия (ЛП) у неэффективных больных составил 4,22±0,28 vs 4,12±0,27 у эффективных ($p=0,007$). По сопутствующей патологии: гипертонической болезни ($p=0,35$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,64$) и сахарному диабету ($p=0,57$) не получено разницы, однако по патологии щитовид-

ной железы определено статистическое различие по гипотиреозу в анамнезе ($p=0,033$). При сравнении по данным характеристикам после двух операций: средний возраст неэффективных составил 54,32±10,12 vs 57,09±9,62 эффективных, соответственно ($p=0,18$), диаметр ЛП у неэффективных больных 4,28±0,29 vs 4,11±0,27 у эффективных ($p=0,004$). По патологии щитовидной железы было также определено статистическое различие по гипотиреозу в анамнезе в группе неэффективных 32,14% vs 10,19% эффективных ($p=0,005$) и по гипертиреозу в анамнезе 7,14% vs 2,78% ($p=0,011$).

Заключение. Размер ЛП является прогностическим фактором эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца ($p<0,005$). Более молодые пациенты чаще нуждались в повторных вмешательствах для эффективного исхода операции ($p=0,002$ после одной изоляции устья ЛВ и $p=0,18$ после двух). Из сопутствующей патологии, как неблагоприятного фактора эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ выявлена патология щитовидной железы в анамнезе, после одной операции и после двух вмешательств.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранний послеоперационный период, верапамил, пропафенон, соталол, исследование ПРУФ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 39–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-39-45>

Поступила 13/03-2017

Принята к публикации 20/03-2017

Adverse prognostic factors for the catheter isolation of pulmonary veins ostia efficacy in paroxysmal atrial fibrillation with no organic heart pathology (the PRUF study)

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu.

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

Aim. To investigate on the prediction factors and main parameters of patients that influence catheter isolation of pulmonary veins ostia (PVO) in paroxysmal atrial fibrillation (AF) with no organic pathology of the heart.

Material and methods. The PRUF study is single-center, prospective, comparison, open, randomized trial with control group. Subanalysis

of PRUF reported, that included total efficacy of catheter ablation of PVO in one or two procedures, with comparison of prediction factors and main characteristics of the included patients, that influence outcomes. Totally, 243 patients were included after effective catheter isolation of PVO. Of those 142 (58,44%) were males, 101 (41,56%) females, mean age — 56,09±10,14 y.o. with arrhythmia anamnesis 4,48±2,6

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 799-18-33

e-mail: a730tv@yandex.ru

[Тарасов А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Давтян К. В. — д.м.н., зав. лабораторией рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии].

years. Efficacy of operation was assessed based on the analysis of registered rhythm disorder episodes by subcutaneous ECG registration, Holter monitoring and standard ECG.

Results. In a year of follow-up after catheter ablation of PVO the overall efficacy was 66,6%, $n=162$, 95% confidence interval (CI) 61-72%; after the two 88,5%, $n=215$, 95% CI 84-92%. After one procedure: mean age of non-effective patients was $53,3 \pm 10,67$ vs $57,48 \pm 9,6$ y.o. of effective ($p=0,002$). In comparison of echo parameters of the left atrium diameter (LA) in non-effective was $4,22 \pm 0,28$ vs $4,12 \pm 0,27$ in effective ($p=0,007$). By the comorbidities: arterial hypertension ($p=0,35$), chronic heart failure ($p=0,64$), diabetes ($p=0,57$) there were no difference, however by thyroid gland there was significant difference in hypothyroidism in anamnesis ($p=0,033$). Comparing the same properties after two procedures: mean age of non-effective was $54,32 \pm 10,12$ vs $57,09 \pm 9,62$ y.o. of effective ($p=0,18$), LA diameter in non-effective $4,28 \pm 0,29$ vs $4,11 \pm 0,27$ in effective ($p=0,004$). For thyroid pathology, there was also

significant difference in hypothyroidism in anamnesis in non-effective group 32,14% vs 10,19% effective ($p=0,005$) and by hyperthyroidism in anamnesis 7,14% vs 2,78% ($p=0,011$).

Conclusion. The LA size is a prediction factor for the efficacy of catheter PVO in paroxysmal AL patients with no organic pathology of the heart ($p<0,005$). Younger patients needed more repeated interventions for an effective outcome ($p=0,002$ after one isolation of PVO and $p=0,18$ after the two). From the comorbidities, as an adverse factor of efficacy there was thyroid pathology in anamnesis, in either one or two interventions.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of the pulmonary veins ostia, early post-surgery period, verapamil, propafenone, sotalol, the PRUF study.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 39–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-39-45>

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИКМ — имплантируемый кардиомонитор, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОШ — отношение шансов, ПРУФ — Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий, ПТ — предсердные тахикардии, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЩЖ — щитовидная железа, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографический.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма, для которого характерно электрическое и структурное ремоделирование предсердий [1]. ФП встречается у 1-2% в общей популяции, >3% у лиц >20 лет [2]. В большинстве случаев, это клинически симптомная с прогрессирующим течением аритмия, требующая выработки эффективных стратегий лечения.

В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. Одним из стандартизированных подходов эндоваскулярного лечения ФП у больных без органической патологии сердца служит катетерная изоляция устьев легочных вен (ЛВ), которая имеет цель — устранение основного механизма тахикардии [3, 4]. В настоящее время изоляция ЛВ выполняется двумя катетерными методами: радиочастотной абляцией (РЧА) и криобаллонной абляцией (КБА) [5]. Эффективность катетерной абляции устьев ЛВ составляет 66-89%, и такие результаты зависят от правильных подходов к стратификации пациентов, которая осуществляется на основании формы ФП, анамнестических данных основного или сопутствующих заболеваний и от опыта использования антиаритмических препаратов (ААП) [5, 6]. Катетерные методы абляции устьев ЛВ являются высокосложными и технологичными процедурами, в связи с чем для каждого пациента необходим тщательный анализ соотношения пользы и риска.

Ряд показателей, такие как сопутствующая органическая патология сердца, ожирение, синдром ночного апноэ, размер левого предсердия (ЛП) и продолжительность ФП, являются неблагоприятными прогностическими факторами, и дают возможность выявить пациентов, у которых выполне-

ние процедуры абляции будет сопряжено с меньшей эффективностью и более высоким риском осложнений [5]. Поэтому изучение факторов и основных показателей пациентов, влияющих на исходы инвазивного лечения ФП, является актуальной проблемой в современной клинической кардиологии.

Цель исследования — изучить прогностические факторы и основные параметры, характеризующие клинику-анамнестические, демографические данные, анатомические и функциональные характеристики сердца, влияющие на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца.

В представленной публикации обсуждаются результаты субанализа, полученные из исследования ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий), в котором после определения общей эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ после одной и двух процедур было проведено сравнение прогностических факторов и основных характеристик включенных пациентов, влияющих на исходы инвазивного лечения у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца.

Материал и методы

Исследование ПРУФ является одноцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным, с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия” на участие в нем и соответствовать всем критериям включения, не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 25 лет, страда-

ющие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [7].

Дизайн исследования ПРУФ

Если пациент соответствовал критериям включения, и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА/КБА устьев ЛВ, после эффективно проведенной процедуры.

Технология катетерных аблаций

Венозный доступ осуществлен по методике Сельдингера. Доступ в ЛП выполнен трансептальной пункцией с применением внутрисердечного эхокардиографического (ЭхоКГ) датчика "AcuNav" (Siemens). Процедура РЧА устьев ЛВ выполнялась по классической методике, предложенной Haissague M., с использованием диагностического многополюсного катетера Lasso (Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, CA). Антральная циркулярная изоляция устьев ЛВ выполнялась катетером с открытым ирригационным контуром при параметрах аблации: 44С, 35 Вт, скорость орошения 17 мл/мин, продолжительность аппликации в каждой точке 40 сек. Процедура ограничивалась циркулярной изоляцией ЛВ, дополнительные линии в ЛП не выполнялись.

КБА устьев ЛВ выполнялась с использованием криобаллона ArcticFront (Medtronic, USA) диаметром 28 мм. Для регистрации электрической активности в ЛВ был использован диагностический катетер Achieve (Medtronic, USA). Продолжительность криоаппликации в каждой вене составила 300 сек, 2-3 аппликации в каждой вене (до достижения критериев изоляции). Конечной точкой циркулярной изоляции ЛВ была верификация блокады проведения атрио-венозной электрической активности.

После катетерной изоляции ЛВ 112 пациентам выполнена подкожная имплантация петлевого регистратора электрокардиограммы (ЭКГ) Reveal XT (Medtronic Inc. USA) в левой парастеральной области. Параметры детекции ФП были автоматическими и основаны на анализе нерегулярного интервала R-R. После операции пациентам предоставлялось активирующее устройство, позволяющее сохранять данные ЭКГ во время симптомов. Эффективность процедуры изоляции ЛВ оценивалась на основании анализа зарегистрированных эпизодов нарушений ритма подкожным регистратором ЭКГ, Холтеровским мониторингом ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и стандартной ЭКГ.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1 группе был рекомендован ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил, 2 группе — ААП класс 1С — пропафенон, 3 группе — ААП класс 3 — соталол и 4 группа контроля — без антиаритмической терапии (ААТ). Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут. (± 10 сут.).

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем значения международного нормализованного отношения для больных, принимающих варфарин.

Для определения эффективности катетерной изоляции устья ЛВ считалось отсутствие рецидивов любых форм предсердных тахикардий (ПТ) длительностью >30 сек после "слепого" периода (первые 3 мес.): после отмены ААП на 3-м мес. наблюдения — абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП — клиническая эффективность и субъективное улучшение самочувствия пациента по результату опросника. Неэффективностью катетерной изоляции устья ЛВ считалось: частые и/или затяжные рецидивы ПТ после раннего послеоперационного периода с определением самочувствия пациентом по результатам опросника, как — самочувствие без изменения или ухудшилось, чем до операции, приведшие к повторной операции.

После определения эффективности инвазивного лечения по результатам одной и двух операций сравнивали основные параметры, характеризующие клинко-анамнестические, демографические данные, анатомические и функциональные характеристики сердца у эффективных и неэффективных пациентов для выявления прогностических факторов, влияющих на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу STATISTICA 10.0. Количественные признаки описаны в виде $m \pm SD$. Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считаются отличия, для которых значение $p < 0,05$. Оценка эффективности хирургического вмешательства и основных характеристик пациентов, влияющих на прогнозы инвазивного лечения, проводилась методом вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) по методу Вулфа.

По результатам исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение согласно протоколу — 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) — КБА, т.е. соотношение 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет, средний возраст — $56,09 \pm 10,14$ года с аритмическим анамнезом $4,48 \pm 2,6$ года. В 1 группу рандомизирован 61 больной, которым был рекомендован верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2 группу 62 пациента и назначен пропафенон 450-600 мг/сут. В 3 группу — 60 пациентов, рекомендован соталол 80-160 мг/сут. и в группу 4 — контрольную, без назначения ААП — 60 пациентов. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия, между группами не было.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, подробно представлена в предыдущих публикациях [7].

Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. За год наблюдения после РЧА/КБА были получены следующие результаты: общая эффективность изо-

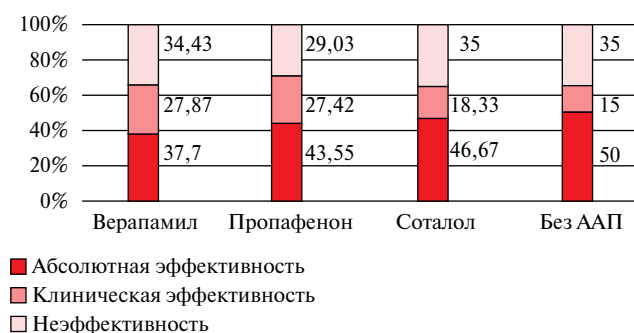


Рис. 1 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения.

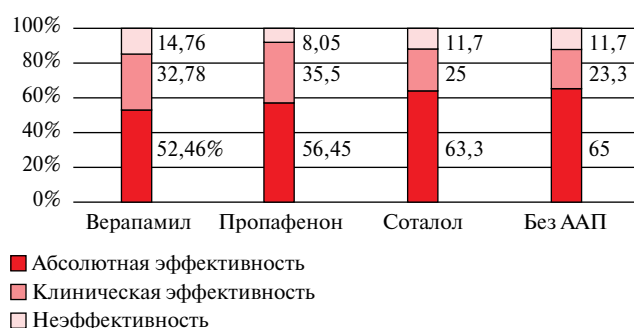


Рис. 2 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после двух процедур по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения.

ляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% — $n=162$, 95% ДИ 61-72%; 67,2% — $n=123$, 95% ДИ 60-74% на фоне ААТ и 65% — $n=39$, 95% ДИ 52-76% без ААТ ($p=0,75$). Эффективность в 1 группе (верапамил) составила 65,5% ($n=40$, 95% ДИ 53-76%), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% ($n=44$, 95% ДИ 59-81%) и в группе 3 (соталол) — 65% ($n=39$, 95% ДИ 52-76%), соответственно. У 81 (33,4%) пациента после 3 мес. наблюдения были выявлены ПТ, что указывало на неэффективность процедуры, из которых 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию: 15 (25,59%) из 1 группы, 14 (22,58%) — 2 группы, 17 (28,33%) — 3 группы и 16 (26,66%) из группы без ААТ. Достоверных статистических отличий по группам, направленных больных на повторную операцию, получено не было 1 vs 4 ($p=0,893$), 2 vs 4 ($p=0,892$) и 3 vs 4 ($p=0,837$), результаты сравнения между группами по эффективности после первой операции представлены на рисунке 1.

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух вмешательств составила 88,5% ($n=215$, 95% ДИ 84-92%), на фоне ААТ — 88,55% ($n=183$, 95% ДИ 83-92%) и без ААТ — 88,33% ($n=53$, 95% ДИ 78-94%) $p=0,83$, оценка эффективности после двух операций по группам представлена на рисунке 2.

ААТ не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одной и двух вмешательств,

и по результатам эффективности операции на фоне ААТ или без ААТ достоверное отличие отсутствовало. Однако использование ААТ в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции ЛВ способствовало улучшению клинической эффективности процедуры, благодаря подавлению симптомной и гемодинамически значимой аритмии были выявлены отличия в группах по количеству медикаментозных и электрических кардиоверсий, а также количеству госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца; данные результаты клинической эффективности подробно освещались в предыдущих публикациях [8].

Для определения прогностических факторов эффективности инвазивного лечения у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, было проведено сравнение между эффективными и неэффективными пациентами, после одной и двух процедур по основным характеристикам, аритмологическому анамнезу и сопутствующей патологии.

После первой операции 81 (33,4%) пациент имели рецидивы ПТ после “слепого” периода наблюдения, при сравнении с эффективными пациентами — 162 (66,6%) по основным характеристикам, получены следующие результаты: средний возраст неэффективных пациентов составил $53,3 \pm 10,67$ vs $57,48 \pm 9,6$ эффективных, соответственно ($p=0,002$); 61,73% ($n=50$) мужчин и 38,27% ($n=31$) женщин в группе неэффективных vs 56,79% ($n=92$) мужчин и 43,21% ($n=70$) женщин в эффективной группе ($p=0,46$); анамнез ФП (длительность аритмии) у неэффективных составил $4,53 \pm 2,69$ vs $4,45 \pm 2,55$ с эффективными ($p=0,83$). При сравнении параметров ЭхоКГ: размер межжелудочковой перегородки (МЖП) у неэффективных $1,14 \pm 0,14$ см vs $1,12 \pm 0,14$ ($p=0,32$), фракция выброса левого желудочка по Симпсону у неэффективных $59,22 \pm 6,02$ vs $60,27 \pm 5,55$ у эффективных пациентов ($p=0,19$) и диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа у неэффективных больных составил $4,22 \pm 0,28$ vs $4,12 \pm 0,27$ у эффективных ($p=0,007$). При сравнении неэффективных пациентов с эффективными после одной процедуры по сопутствующей патологии: гипертонической болезни ($p=0,35$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,64$), сахарному диабету ($p=0,57$), перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаке (ОНМК/ТИА) ($p=0,64$) достоверной разницы получено не было, однако по патологии щитовидной железы (ЩЖ) была определена статистическая разница по гипотиреозу в анамнезе в группе неэффективных 24,69% ($n=20$) vs 13,58% ($n=22$) эффективных ($p=0,033$); по гипертиреозу в анамнезе достоверные различия отсутствовали ($p=0,09$), возможно из-за небольшого

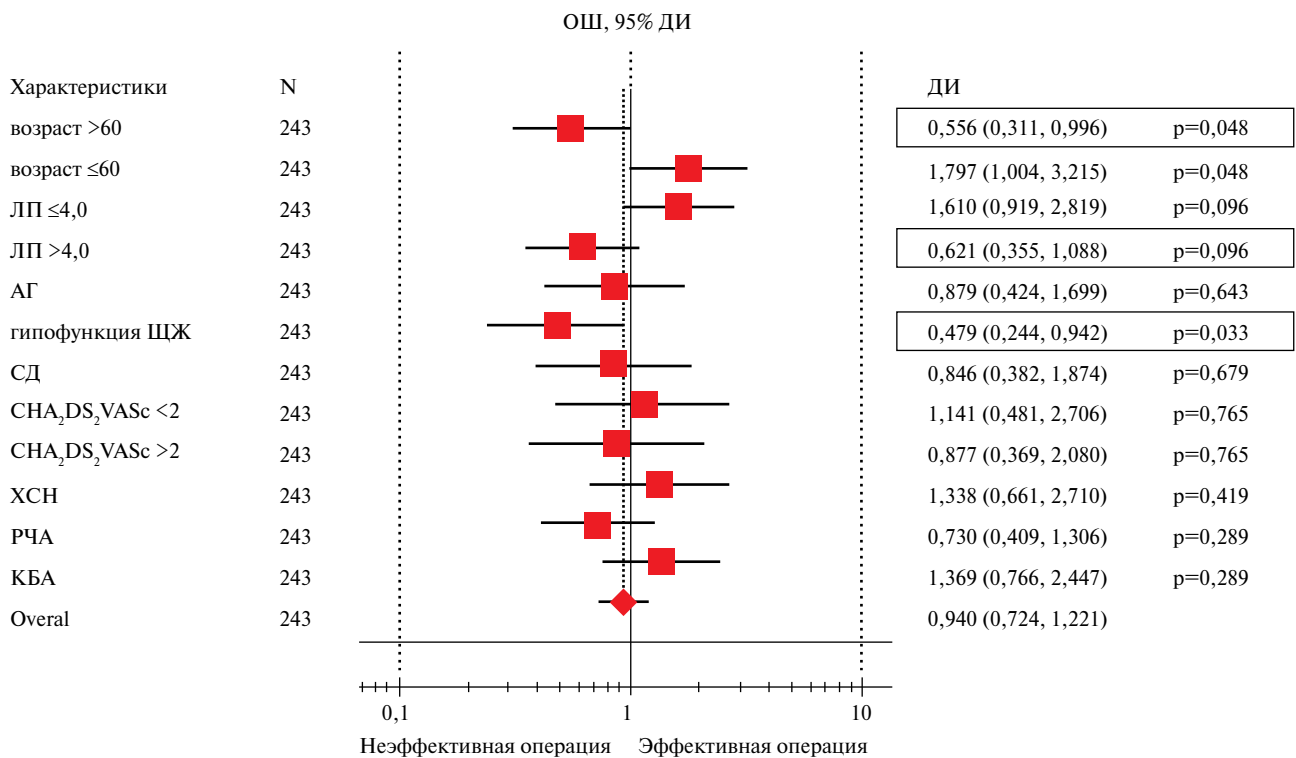


Рис. 3 Подгруппы эффективных и неэффективных пациентов после одной операции со скорректированным ОШ с 95% ДИ для основных характеристик, сопутствующей патологии, результатов ЭхоКГ и методики изоляции устьев ЛВ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, XCH — хроническая сердечная недостаточность.

количества включенных таких пациентов — 3 (3,7%) vs 5 (3,09%), соответственно. При сравнении пациентов после одной операции по методике изоляции устьев ЛВ, РЧА или КБА: в группе неэффективных 71,60% (n=58) и в группе эффективных 64,81% (n=105) была сделана РЧА, 28,4% (n=23) vs 34,19% (n=57) после КБА, соответственно (p=0,28). На рисунке 3 представлены полученные результаты на диаграмме форест-плот, отражающей возможный относительный вклад каждого параметра при сопоставлении подгрупп пациентов, у которых операция была эффективна и неэффективна после одного вмешательства.

При сравнении по данным характеристикам абсолютно неэффективных (неэффективных после двух операций) 28 (11,52%) vs 108 (44,44%) пациентов с абсолютной эффективностью после одной операции, получены следующие результаты. По основным характеристикам: средний возраст неэффективных пациентов составил 54,32±10,12 vs 57,09±9,62 эффективных, соответственно (p=0,18); 64,29% (n=18) мужчин и 35,71% (n=10) женщин в группе неэффективных vs 60,19% мужчин и 39,81% женщин в эффективной группе (p=0,69); анамнез ФП у неэффективных составил 4,52±2,69 vs 3,89±2,39 с эффективными (p=0,26). При сравнении параметров ЭхоКГ: размер МЖП у неэффективных 1,13±0,15 см vs 1,11±0,13 (p=0,67), фрак-

ция выброса левого желудочка по Симпсону у неэффективных 59,05±5,98 vs 61,64±6,15 у эффективных пациентов (p=0,09) и диаметр ЛП по короткой оси парастернального доступа у неэффективных больных составил 4,28±0,29 vs 4,11±0,27 у эффективных (p=0,004). При сравнении неэффективных пациентов с эффективными после двух операций по сопутствующей патологии: гипертонической болезни (p=0,81), хронической сердечной недостаточности (p=0,76) достоверной разницы получено не было, однако по патологии ШЖ было также определено статистическое различие по гипотиреозу в анамнезе в группе неэффективных 32,14% vs 10,19% эффективных (p=0,005), по гипертиреозу в анамнезе 7,14% vs 2,78% было получено достоверное различие (p=0,011). При сравнении пациентов по методам изоляции устьев ЛВ, РЧА или КБА: в группе неэффективных 78,57% (n=22) и в группе эффективных 59,26% (n=6) была сделана РЧА, 21,44% vs 40,74% после КБА, соответственно (p=0,065). На рисунке 4 представлена диаграмма форест-плот, отражающая возможный относительный вклад каждого параметра при сопоставлении подгрупп пациентов, у которых операция была абсолютно эффективна после одного вмешательства и неэффективна после двух.

Предикторы эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ изучались в большом количестве

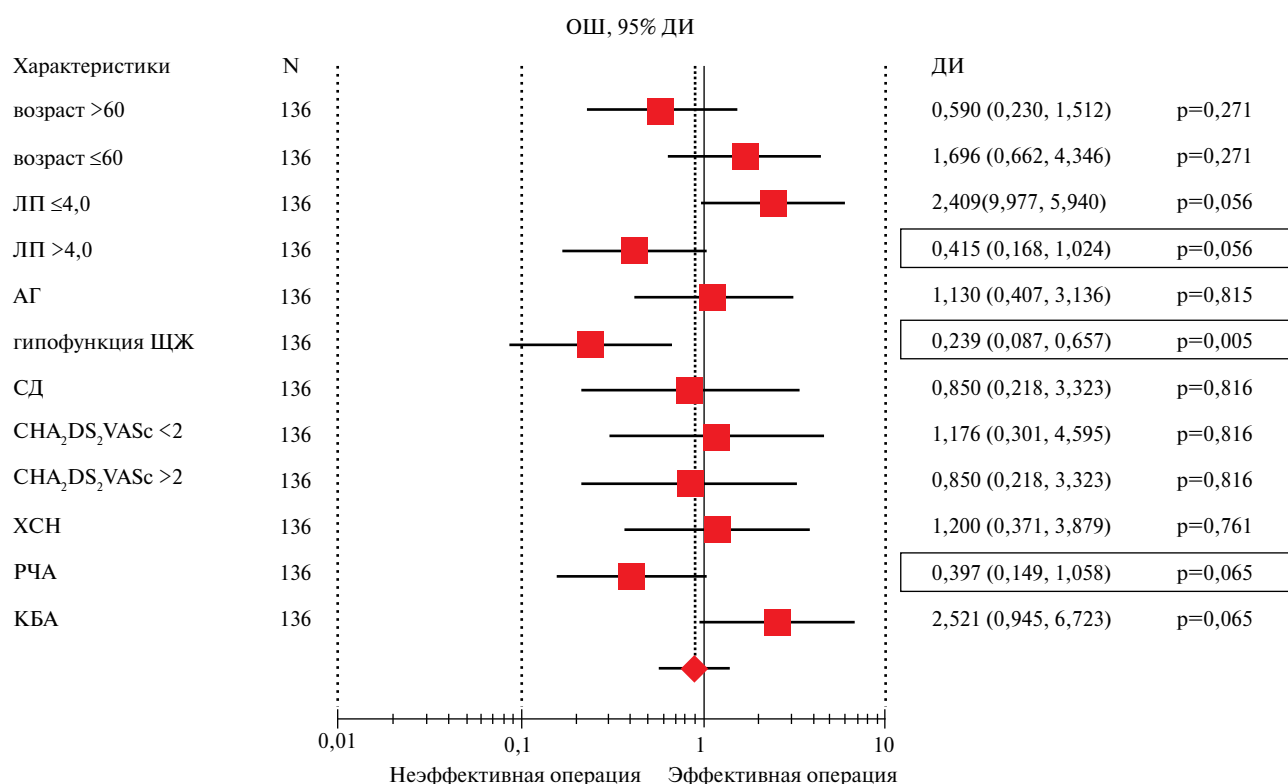


Рис. 4 Подгруппы пациентов с абсолютной эффективностью после одной операции и неэффективных после двух вмешательств со скорректированным ОШ с 95% ДИ для основных характеристик, сопутствующей патологии, результатов ЭхоКГ и методики изоляции устьев ЛВ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

исследований, и доказательную базу имеют следующие неблагоприятные прогностические факторы: персистирующая форма ФП с продолжительностью приступов >7 сут.; ожирение и синдром ночного апноэ; увеличенные размеры ЛП; артериальная гипертензия и пожилой возраст [5, 9-11]. Имеются основания считать, что персистирующая форма ФП и дилатация ЛП являются независимыми факторами поздних рецидивов ФП; добиться клинического эффекта от РЧА у таких больных сложнее [12]. В 11 из 17 исследований, где мониторинг рецидивов ПТ проводилось с помощью стандартных методов ЭКГ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента, форма ФП не оказала влияния на вероятность развития рецидивов, а в 6 исследованиях наличие персистирующей формы ФП являлось независимым предиктором частого рецидивирования (отношение рисков 1,8-22) [10], что также было подтверждено в одном российском исследовании с использованием непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью имплантируемого кардиомонитора (ИКМ) и возможностью фиксировать асимптомные эпизоды ПТ, эффективность у больных с пароксизмальной ФП составила после одной процедуры 68% с персистирующей формой 48% [13]. Влияние устойчивых форм аритмии на прогноз операции, вероятно, связан с развитием у таких пациентов механического и электрофизиологического

ремоделирования ЛП, такой же механизм рецидивирования аритмии у больных после аблаций возникает при дилатации ЛП и сопутствующей кардиальной патологии. Однако в исследование ПРУФ включались тщательно отобранные пациенты с пароксизмальной формой ФП, предположительные респондеры на инвазивное лечение, и даже у таких больных была выявлена связь размера ЛП с эффективностью после одной операции ($p=0,007$) и после двух операций ($p=0,004$), хотя длительность заболевания (аритмологический анамнез) не влияла на прогнозы инвазивного лечения ($p=0,83$ и $p=0,26$, соответственно).

Пол пациентов изучался в большинстве исследований, при этом причинно-следственной связи между полом больного и рецидивами ПТ установлено не было [5, 11], что подтвердилось и в настоящем исследовании ($p=0,46$ и $p=0,69$). Возраст пациентов являлся независимым предиктором рецидивов ПТ только в одном исследовании из 22, при этом увеличение возраста сопровождалось меньшей частотой рецидивов [9, 12], в исследовании ПРУФ после одной процедуры неэффективные пациенты были достоверно моложе эффективных ($p=0,002$), но после двух операций статистической разницы получено не было ($p=0,18$), что указывает на необходимость проведения нескольких операций более молодым больным. Сопутству-

ющая сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет не показали прогностического влияния на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ, однако статистически значимая взаимосвязь была идентифицирована у больных с патологией ЩЖ, особенно с гипотиреозом в анамнезе после одной операции ($p=0,033$) и после двух вмешательств ($p=0,005$). Стоит отметить, что пациенты, включенные в исследование, имели нормальные значения гормонов ЩЖ, но большая часть из них продолжала принимать гормоно-замещающие препараты ЩЖ — тироксины. Данный предиктор эффективности требует отдельного изучения, т.к. в научной литературе его не описывали.

Заключение

ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций. Эффективность, т.е., отсутствие рецидивов ПТ через 3 мес. после одной операции РЧА: 67,2% (95% ДИ 60-74%) на фоне ААТ и 65% (95% ДИ 52-76)% без ААТ ($p=0,75$) и после двух вмешательств на фоне

ААТ — 88,55% (95% ДИ 83-92%) и без ААТ — 88,33% (95% ДИ 78-94%) ($p=0,83$).

Размер ЛП является прогностическим фактором эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца ($p<0,005$).

Более молодые пациенты чаще нуждались в повторных вмешательствах для эффективного исхода операции ($p=0,002$) после одной изоляции устья ЛВ и ($p=0,18$) — после двух.

Из сопутствующей патологии, как неблагоприятный фактор эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ у больных с пароксизмальной формой ФП, выявлена со статистической достоверностью после одной операции ($p=0,033$) и после двух вмешательств ($p=0,005$), патология ЩЖ в анамнезе и прежде всего гипотиреоз.

В исследовании ПРУФ выявлено отличие по эффективности с учетом технологий изоляции устья ЛВ: РЧА и КБА, где КБА более эффективней РЧА, но без достоверной разницы ($p=0,28$) — после одной операции и ($p=0,065$) — после двух вмешательств.

Литература

1. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russ J Cardiol 2013; 4(102), app. 3: 6-7, 61-76. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4(102), приложение 3: 6-7, 61-76).
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. Physiol Rev 2010; 11: 45-9.
4. Pappone E, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. Circulation 2000; 102: 2619-28.
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14(4): 528-606.
6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303(4): 333-40.
7. Tarasov AV, Davtyan KV, Martsevich SYu, Shatakhstyan VS. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 15(5): 43-9. Russian (Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахян В.С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(5): 43-9).
8. Tarasov AV, Davtyan KV, Miller ON, Shatakhstyan VS. The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Consilium medicum 2016; 18 (12): 49-54. Russian (Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н., Шатахян В.С. Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Consilium medicum [Профилактическая медицина] 2016; 18(12): 49-54).
9. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. Europace 2010; 12(2): 173-80.
10. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic re review. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21(11): 1208-16.
11. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. Europace 2011; 13(3): 355-61.
12. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. Eur Heart J 2014; 35: 2454-9.
13. Elesin DA, Romanov AB, Turov AN, et al. Radiofrequency ablation of paroxysmal and prolonged persistent atrial fibrillation: one-year follow-up with the use of continuous subcutaneous monitoring. J of Arrhythmology 2011; 63: 5-11. Russian (Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н. и др. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования. Вестник аритмологии 2011; 63: 5-11).

Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Трегубов В. Г., Еремина М. А., Канорский С. Г., Покровский В. М.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить эффективность терапии небивололом (Нб) или соталолом (Ст) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) на фоне гипертонической болезни (ГБ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС), учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, рандомизированных в две группы для лечения Нб (n=30) — 6,5±1,5 мг/сут., или Ст (n=30) — 156,0±35,2 мг/сут. В составе комбинированной терапии назначали лизиноприл — 13,4±3,7 и 13,3±4,0 мг/сут., соответственно, а при наличии показаний — аторвастатин — (n=10) 16,8±4,5 мг/сут. и (n=13) 16,3±4,9 мг/сут., и ацетилсалициловая кислота — (n=14) 91,1±17,2 мг/сут. и (n=12) 91,7±14,4 мг/сут., соответственно. Исходно и через 6 мес. терапии проводились: количественная оценка РАС посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма, эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления, регистрация электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом Нб положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с пароксизмами ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС применение Нб в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС в сравнении с Ст.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, пароксизмальная фибрилляция предсердий, небиволол, соталол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-46-51>

Поступила 22/08-2016

Принята к публикации 08/02-2017

Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial fibrillation

Tregubov V. G., Eremina M. A., Kanorsky S. G., Pokrovsky V. M.

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

Aim. To compare efficacy of nebivolol (Nb) and sotalol (St) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) at the background of arterial hypertension (AH) and/or coronary heart disease (CHD), taken the influence on "regulatory-adaptive status" (RS).

Material and methods. Totally, 60 patients included, with paroxysmal AF and AH of II-III stages and/or CHD, randomized to 2 groups for treatment with Nb (n=30) — 6,5±1,5 mg daily, or St (n=30) — 156,0±35,2 mg daily. In combination therapy, lisinopril was added — 13,4±3,7 and 13,3±4,0 mg daily, respectively, and if indicated — atorvastatin (n=10) 16,8±4,5 mg daily and (n=13) 16,3±4,9 mg daily, and acetylsalicylic acid — (n=14) 91,1±17,2 mg daily (n=12) 91,7±14,4 mg daily, respectively. At the baseline and in 6 months of therapy, the assessment was done: quantitative RAS by the tests of cardiac-respiratory synchronicity, echo, triplex brachiocephalic scan, treadmill test, 6-minute walking test,

ambulatory blood pressure monitoring, ECG, subjective life quality assessment.

Results. Both schemes of combination therapy were comparably sufficient for structural and functional condition of the heart improvement, with control over hypertension, and effectively suppressed the paroxysms of atrial fibrillation, and improved life quality. Also, Nb positively influenced RS and better increased exercise tolerance.

Conclusion. In paroxysmal AF patients with AH of II-III stages and/or CHD, Nb as a part of combination treatment might be more preferred due to positive influence on RS, comparing to St.

Key words: regulatory-adaptive status, paroxysmal atrial fibrillation, nebivolol, sotalol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-46-51>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДС — диапазон синхронизации, ЗС — задняя стенка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КЖ — качество жизни, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, РАС — регуляторно-адаптивный статус, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ТШМХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — бета-адреноблокатор, DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка, V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V_e — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (962) 865-55-56

e-mail: marina_eremina@inbox.ru

[Трегубов В. Г. — д.м.н. ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Еремина М. А. — аспирант кафедры нормальной физиологии, Канорский С. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Покровский В. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии].

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма сердечных аритмий. В общей популяции ФП встречается ~2% случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [1]. Наиболее частыми причинами ФП являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). ФП ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ростом частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни [2].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ и/или ИБС могут применяться β-адреноблокаторы (β-АБ). При ИБС, включая симптомную ХСН, назначение β-АБ уменьшает риск развития повторного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [3]. Основанием для их назначения служит угнетение симпатoadреналовой системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными, в профилактике рецидивов ФП, β-АБ оказались при отсутствии или слабо выраженных поражениях сердца [4]. Предупреждая рецидивы ФП, β-АБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и антигипертензивным действиями, β-АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН [5].

Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [6]. Более чем у 20% пациентов применение β-АБ ограничивается их побочным действием — повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7]. Не исключено, что внутригрупповая гетерогенность β-АБ может вызывать различные фармакодинамические эффекты и влияние на функциональное состояние организма. Поэтому для определения эффективности терапии β-АБ необходимо учитывать не только их антиаритмическую и органопротективную активности, но и способность организма к регуляции и адаптации.

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [8]. Количественная

оценка РАС в определении эффективности терапии β-АБ у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ и/или ИБС ранее не изучалась. Следовательно, выбор β-АБ, подавляющих аритмию, положительно действующих на органы-мишени и не ухудшающих функциональное состояние организма представляется актуальным. В литературе отсутствует информация о количественной оценке РАС в определении эффективности фармакотерапии у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ и/или ИБС.

Цель исследования — сравнить эффективность терапии небивололом (Нб) и соталолом (Ст) у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ и/или ИБС, учитывая их влияние на РАС.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС. После рандомизации методом случайной выборки в I группе (n=30) назначали Нб, во II группе (n=30) — Ст. Начальная доза Нб составляла 2,5 мг/сут. в 1 прием, Ст — 80 мг/сут. в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2-4 нед. до 10 мг/сут. и 320 мг/сут., соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (таблица 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл, а при наличии показаний — аторвастатин 16,8±4,5 мг/сут. (n=10) и 16,3±4,9 мг/сут. (n=13) и ацетилсалициловую кислоту 91,1±17,2 мг/сут. (n=13) и 91,7±14,4 мг/сут. (n=12), соответственно. Ежемесячно, во время визита к врачу, оценивалась приверженность пациента лечению.

Критерии включения: пациенты в возрасте 30-70 лет с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, с ХСН I-II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥50%, которые в течение предшествующих 10 сут. не принимали препараты тестируемых групп по независимым причинам, и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 мес., стенокардия напряжения III-IV ФК, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальная и атриовентрику-

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадии и/или ИБС и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)	Ст (n=30)
Возраст, годы	53,7±9,2	54,2±8,1
Пол, мужчины/женщины	15/15	15/15
Длительность ГБ, годы	6,9±2,5	6,9±2,1
Длительность ИБС, годы	4,7±1,3	4,9±1,5
Суточная доза β-АБ, мг	6,5±1,5	156,0±35,2
Суточная доза лизиноприла, мг	13,4±3,7	13,3±4,0

Таблица 2

Основные параметры пробы СДС у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (М±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	13,8±3,5	11,1±2,4* -2,7±2,1	16,2±4,3	16,7±3,3 0,5±0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	6,6±1,4	7,8±2,1* 1,2±0,9	9,5±1,3	8,1±1,4** -1,4±1,5
Индекс РАС Δ	53,9±10,1	68,1±11,4* 16,2±12,1	65,6±19,9	52,5±17,0** -13,1±9,1**

Примечание: КЦ — кардиоциклы, КРЦ — кардиореспираторные циклы, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

лярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ — ФВ ЛЖ $< 50\%$, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим Комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 34 от 27.02.2015г).

Исходно и через 6 мес. фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИ-КРО (Россия) с определением индекса РАС: индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС $\cdot 100$. Индекс РАС: ≥ 100 — РАС высокий, 99-50 — хороший, 49-25 — удовлетворительный, 24-10 — низкий, ≤ 9 — неудовлетворительный [9];

- эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;

- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7-10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима-медиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов;

- тредмилотрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

- тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;

- суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;

- СМ электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления нарушений ритма сердца, контроля эффективности фармакотерапии;

- оценка качества жизни (КЖ) с использованием опросника для определения КЖ больного с аритмией.

Статистическую обработку проводили, используя методы вариационной статистики при помощи пакета

STATISTICA (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (М), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборок по критерию Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировали результаты пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

Согласно пробы СДС на фоне лечения с Нб увеличивались ДС на 18,2%, индекс РАС на 30,1%; уменьшилась длительность развития СДС на минимальной границе ДС на 19,6%. Указанные сдвиги демонстрируют повышение РАС. В результате терапии с Ст уменьшались ДС на 14,7% и индекс РАС на 20%; существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные изменения демонстрируют снижение РАС (таблица 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с Нб увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е (V_E) на 8,3%, отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока А (V_A) (V_E/V_A) на 27,3%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (V_e') на 25,6%, время замедления трансмитрального диастолического потока Е (DT_E) на 21,1%, ФВ ЛЖ на 5,7%; уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 8%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) на 7,8%, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ на 4,8%, отношение V_E и V_e' (V_E/V_e') на 13,2%, V_A на 3,4%; существенно не изменялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные результаты демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с Ст увеличивались V_E на 6,9%, V_E/V_A на 15,7%, V_e' на 25,9%, DT_E на 12,1%; уменьшались КДР ЛЖ на 1,5%, толщина МЖП на 6,8%, переднезадний размер ЛП на 2,4%, толщина ЗС ЛЖ на 2,1%, V_A на 9,1%, V_E/V_e' на 14,3%; существенно не изменялись ФВ ЛЖ, и IVRT ЛЖ. Указанные изменения отражают регресс сердечного

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и ТС БЦА у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (М±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР ЛЖ, мм	47,3±3,6	43,8±2,8*	47,1±2,5	46,4±235*
Δ		-3,8±1,1		-0,7±1,1
ЗС ЛЖ, мм	8,9±1,3	8,5±1,1*	9,7±0,9	9,5±0,6
Δ		-0,4±1,2		-0,2±0,8
МЖП, мм	10,2±1,7	9,4±1,3	10,3±0,8	9,6±0,7*
Δ		-0,8±0,2		-0,7±0,8
ФВ ЛЖ, %	65,1±4,2	68,8±4,7	65,0±3,6	64,9±4,6
Δ		3,7±1,8		-0,1±0,1
ЛП, мм	34,8±2,7	33,2±3,6*	38,2±2,1	37,3±1,6*
Δ		-1,6±1,1		-0,9±0,6
V _E , см/с	87,2±16,4	94,6±16,1*	59,7±12,5	63,8±12,3*
Δ		7,2±2,3		4,1±5,4
V _A , см/с	71,2±20,3	68,8±21,7*	65,9±12,8	59,9±13,7**
Δ		-2,4±1,3		-6,0±8,7
V _E /V _A	1,1±0,5	1,4±0,5**	0,95±0,2	1,1±0,5*
Δ		0,3±0,5		0,15±0,4
Ve', см/с	8,2±1,6	10,3±2,1**	8,5±2,4	10,7±2,1**
Δ		2,1±0,5		2,2±1,5
V _E /Ve'	10,6±2,8	9,2±2,4**	7,0±1,9	6,0±1,6*
Δ		-1,4±0,8		-1,0±2,1
DT _E , мс	221,6±65,4	268,3±69,6**	237,7±31,1	266,5±40,2**
Δ		46,7±11,4		28,8±19,1
IVRT ЛЖ, мс	89,1±19,7	91,1±27,2	71,3±13,2	70,9±11,2
Δ		2,0±1,2		-0,4±6,1
КИМ ОСА, мм	0,87±0,16	0,81±0,16	0,86±0,17	0,83±0,13
Δ		-0,05±0,04		-0,03±0,05

Примечание: ТС БЦА — триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ОСА — общая сонная артерия, * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 4

Показатели тредмилометрии и ТШМХ пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (М±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Двойное произведение	284,8±46,1	234,2±38,4**	273,6±18,5	242,2±17,7**
Δ		-50,6±17,3		-31,4±19,2
Максимальная нагрузка, METs	8,0±2,0	10,8±2,6**	9,3±1,5	10,6±1,2**
Δ		2,8±1,2		1,3±1,1
Дистанция ТШМХ, м	417,8±59,2	531,2±57,5*	443,7±40,8	520,1±48,3*
Δ		113,4±23,7		76,4±26,8

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

ремоделирования, сопоставимый с Нб. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявило (таблица 3).

По данным тредмилометрии на фоне терапии с Нб увеличивались максимальная нагрузка на 35%; уменьшалось двойное произведение на 17,8%. В результате лечения с Ст увеличивалась максимальная нагрузка на 14%; уменьшалось двойное произведение на 11,5%.

По данным ТШМХ на фоне терапии с Нб увеличивалась пройденная дистанция на 27,1%. У 45% пациентов уменьшался ФК ХСН со II на I, в 14% случаев ХСН не регистрировали. В результате лечения с Ст увеличивалась пройденная дистанция на 17,2%; у 21% пациентов снижался ФК ХСН со II на I, в 15% случаев ХСН не регистрировали. Назначение Нб, в сравнении с Ст, приводит к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (таблица 4).

Таблица 5

Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (М±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Средняя ЧСС, в мин	78,1±9,5	65,4±6,8**	78,1±10,2	61,2±7,3**
Δ		-12,7±8,1		-16,9±7,3
Наджелудочковые экстрасистолы, в сут.	820,3±242,1	170,1±50,2*	875,2±250,1	145,6±33,6*
Δ		-650,2±163,7		-729,6±350,8
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии, в сут.	115,7±20,1	17,2±4,1	113,1±16,3	12,7±2,5
Δ		-98,6±23,6		-100,4±22,1
Неустойчивые пароксизмы ФП, в сут.	12,7±1,7	1,8±0,4*	14,6±3,5	2,7±0,7*
Δ		-10,9±3,3		-11,9±22,3
КЖ, баллы	22,4±8,7	14,2±4,8*	42,7±9,1	28,4±6,6**
Δ		-8,2±6,8		-14,3±7,1

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

По данным СМ АД целевые значения АД достигали 87% пациентов на фоне терапии с назначением Нб и 85% — Ст.

По данным СМ ЭКГ на фоне лечения с Нб уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 16,3%, количество наджелудочковых экстрасистол на 79,3% и эпизодов наджелудочковой аллоритмии на 85,1%, пароксизмов ФП на 85,8%. В результате терапии с Ст уменьшались ЧСС на 21,6%, количество наджелудочковых экстрасистол на 83,4%, количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии на 88,8%, количество пароксизмов ФП на 81,5%. Полученные результаты свидетельствуют о целевой и сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с Нб на 36,6%, в результате лечения Ст — на 33,5%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшают КЖ (таблица 5).

На фоне терапии с Нб побочные эффекты возникали в 13,3% случаев: сухой кашель ($n=1$), диспепсия ($n=2$), сонливость ($n=1$). В результате приема Ст побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель ($n=2$), диспепсия ($n=1$), сонливость ($n=1$). Указанные явления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I-II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его назначением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [10].

У больных с ХСН III ФК на фоне ГБ III стадии и/или ИБС метопролола сукцинат, в составе комплексной терапии, позитивно влиял на органы-мишени и повышал РАС [11]. У пациентов с ГБ II-III стадий и/или ИБС при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III отмечалось отчетливое снижение РАС [12]. По мере снижения РАС у больных с ХСН увеличивалась частота ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [13].

Нб — липофильный высокоселективный β -АБ третьего поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов. В клинических проектах MR NOED (Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment), NEBIS (Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study), SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) Нб подтвердил свою эффективность при лечении АГ и ХСН. Он снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных ИБС, уменьшал ремоделирование сердца, стабилизировал АД. К дополнительным преимуществам относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмены, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [14].

Ст — гидрофильный некардиоселективный β -АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие Ст сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β_1 - так и β_2 -адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β -АБ Ст уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM (Electrophysiologic Study Versus

Electrocardiographic Monitoring), VT-MASS (Metoprolol and Sotalol for Ventricular Tachycardia), Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator) при отсутствии достоверного снижения риска внезапной сердечной смерти у больных ГБ и ИБС, Ст предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АГ [15].

В представленном исследовании, при лечении Ст, улучшение структурных и функциональных показателей миокарда, целевые антиаритмическое и антигипертензивное действия, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось улучшением КЖ, но снижением РАС. Не исключено, что этот феномен обусловлен как достаточным подавлением пароксизмов ФП, так и угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших Нб, отмечались сопоставимые органопротективные, антиаритмические, антигипертензивные эффекты и улучшение КЖ. Однако Нб, положительно влиял на РАС

и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Поскольку РАС опосредуется оптимальным взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), не исключено, что такие свойства Нб как сверхселективность и периферическая вазодилатация нивелировали его ингибирующие односторонние (симпатотропные) эффекты.

Заключение

Обе схемы комбинированной фармакотерапии — с Нб или Ст, оказывали сопоставимые органопротективные эффекты, в равной степени повышали толерантность к физической нагрузке, оказывали антигипертензивное и антиаритмическое действия, улучшали КЖ.

В сравнении с Ст, Нб отличался позитивным влиянием на РАС и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Учитывая положительное влияние Нб на РАС у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, его применение может быть предпочтительней, в сравнении с Ст.

Литература

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31(8): 2369-429.
2. Wann S, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/ HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123(5): 104-23.
3. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". Eur Heart J 2009; 30(24): 2969-77.
4. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 28 (3): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4. Review.
5. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. Cardiovascular J South Africa 2006; 17(5): 278.
6. Nikonov VV, Kinoshenko EI, Grushko TI. Complications antiarrhythmic therapy. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy 2009; 1(20): 9-18. Russian (Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний 2009; 1(20):9-18).
7. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101(5): 558-69.
8. Pokrovskiy VM, Potyagaylo EG, Abushkevich VG, Pokhot'ko AG. Cardiorespiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 2003; 34(3): 68-77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотко А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук 2003; 34(3): 68-77).
9. Pokrovskiy VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.).
10. Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I-II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Kardiologiya 2012; 52(4): 31-8. Russian (Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квиннаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология 2012; 52(4): 31-8).
11. Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Alternative therapy with ivabradine in patient with chronic heart failure of functional class III. Kardiologiya 2011; 51(8):39-43. Russian (Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология 2011; 51(8): 39-43).
12. Tregubov VG, Pokrovskiy VM, Kanorskiy SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. Klinicheskaya meditsina 2012; 90(8): 32-5. Russian (Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2012; 90(8): 32-5).
13. Tregubov VG, Kanorskiy SG, Pokrovskiy VM. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status for prognostication in systolic chronic heart failure. Klinicheskaya meditsina 2015; 93(11): 22-8. Russian (Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2015; 93(11): 22-8).
14. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev 2006; 14 (5): 259-64.
15. Shubik YV, Chireikin LV. Sotalol in treatment of arrhythmias. Vestnik aritmologii. 1998; 10: 80-3. Russian (Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии 1998; 10: 80-3).

Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе

Тарасов Р. С., Неверова Ю. Н., Ганюков В. И., Иванов С. В., Нагирняк О. А., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

Цель. Оценить госпитальные и отдаленные результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) в зависимости от стратегии реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование в рамках проспективного одноцентрового регистра за период с 2012-2015 гг. включены 400 пациентов с ОКС $\downarrow$ ST и многососудистым поражением (МП) коронарного русла. В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации пациенты были разделены на три группы: поэтапное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — ЧКВ-ЧКВ, выполнено 265 (66,5%) пациентам, коронарное шунтирование (КШ) — 84 (20,2%) больным, первый этап ЧКВ и второй этап КШ (ЧКВ-КШ) реализован 34 (8,75%) пациентам. Остальным пациентам была выбрана консервативная стратегия — 17 (4,5%). Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Результаты. Максимальные значения шкалы GRACE, достигающие 138,1 $\pm$ 25,7 были отмечены в группе ЧКВ-ЧКВ ($p=0,00001$), тогда как наибольшая степень выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX 28,7 $\pm$ 10 наблюдалась в группе КШ ($p=0,00001$). Наибольшая выраженность хирургического риска по шкале EuroScoreII отмечена в группе КШ — 4,32 $\pm$ 2, ($p=0,003$). Группа ЧКВ-ЧКВ характеризовалась наиболее высокой летальностью, достигшей к 12 мес. наблюдения 7,5% (5,3% в госпитальном периоде и дополнительно 2,2% в последующем), при этом отдаленная летальность в группах ЧКВ-КШ и КШ составила 2,9% и 2,4%, соответственно ($p>0,05$); все случаи с летальным исходом в этих двух группах наблюдались в госпитальном периоде. Лидирующие пози-

ции по частоте инфаркта миокарда (ИМ) на протяжении 12 мес. также заняла группа ЧКВ-ЧКВ — 6,8%, а в группах ЧКВ-КШ и КШ все случаи ИМ отмечены в госпитальном периоде — 5,9% и 1,2%, соответственно ($p>0,05$). Минимальные показатели повторной реваскуляризации миокарда имели группы ЧКВ-КШ и КШ — 5,88% и 0%, соответственно, при этом в группе ЧКВ-ЧКВ этот показатель составил 9,81%.

Заключение. Наиболее полная реваскуляризация миокарда у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST достигается посредством таких стратегий лечения как ЧКВ-КШ и КШ, несмотря на наибольшую степень выраженности коронарного атеросклероза. Стратегия реваскуляризации, в виде поэтапного ЧКВ, находит свое применение у пациентов, имеющих наиболее высокие показатели GRACE и требующих выполнения реваскуляризации в кратчайшие сроки. Требуется разработка алгоритмов выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, имеющих МП коронарного русла, основанных на объективных критериях, подразумевающих более частое применение операции КШ, обеспечивающей максимально полную реваскуляризацию миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, многососудистое поражение, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, стратегия реваскуляризации.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 52–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-52-58>

Поступила 31/10-2016

Принята к публикации 11/11-2016

The results of myocardial revascularization in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients and multivessel disease

Tarasov R. S., Neverova Yu. N., Ganyukov V. I., Ivanov S. V., Nagirnyak O. A., Barbarash O. L., Barbarash L. S.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate in-hospital and long-term outcomes of treatment in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) according to the revascularization strategy.

Material and methods. In the study under the framework of single-center registry, in 2012-2015, 400 patients included, with NSTEMI and multivessel disease (MD). According to the revascularization strategy, all patients were selected to three groups: staged percutaneous intervention

(PCI) — PCI-PCI, for 265 (66,5%) patients, bypass grafting (CBG) — 84 (20,2%), and PCI at first step and then CBG (PCI-CBG) in 34 (8,75%). Remaining patients were treated conservatively — 17 (4,5%). Endpoints were such adverse cardiovascular events as death, myocardial infarction, stroke or transient ischemia, repeated revascularization.

Results. The highest GRACE values up to 138,1 $\pm$ 25,7 were in PCI-PCI group ($p=0,00001$), but the most severe coronary lesion by SYNTAX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 526-04-46, +7 (3842) 64-33-08

e-mail: roman.tarasov@mail.ru

[Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Неверова Ю. Н. — сердечно-сосудистый хирург, аспирант, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, сердечно-сосудистый хирург, Нагирняк О. А. — кардиолог, аспирант, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с.].

28,7±10 was in CBG group ($p=0,00001$). The highest surgical risk by EuroScore II was in CBG group — $4,32\pm2$ ($p=0,003$). The group PCI-PCI showed the highest mortality, reached 7,5% by 12 months (5,3% in-hospital and 2,2% further), and long-term mortality in PCI-CBG and CBG groups was 2,9% and 2,4%, respectively ($p>0,05$) (all fatal cases in these groups were in-hospital). The leading by MI prevalence in 12 months was PCI-PCI group (6,8%), and in PCI-CBG and CBG groups all MI cases were 5,9% and 1,2% in-hospital, respectively ($p>0,05$). Minimal levels of repeated revascularization had the groups PCI-CBG and CBG — 5,88% and 0%, resp., and in PCI-PCI group this level reached 9,81%.

Conclusion. The most complete myocardial revascularization in NSTEMI patients can be achieved with such strategies as PCI-CBG

and CBG, regardless the highest grade of coronary lesion. Revascularization strategy as the staged PCI, is applicable with in the highest GRACE patients and requiring revascularization as soon as possible. The development needed, of algorithms of optimal strategy of revascularization in NSTEMI, with MD, based upon objective criteria, and meaning the higher rate of CBG approach fulfilling the most complete revascularization.

Key words: acute coronary syndrome with no ST elevation, multivessel lesion, percutaneous intervention, coronary bypass, revascularization strategy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 52–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-52-58>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, МП — многососудистое поражение, МФА — мульти-фокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС[↑]ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС[↓]ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, EuroScore — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events (шкала стратификации риска при остром коронарном синдроме), SYNTAX — Synergy between Percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной смерти населения во всем мире, тогда как острый коронарный синдром (ОКС) является критическим проявлением данного заболевания с высокой летальностью [1]. Современное лечение ОКС и острого инфаркта миокарда подразумевает выполнение экстренной коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Начиная с 2003г, данные мировой статистики показывают изменение распространенности ИБС. На 65% возросла численность популяции пациентов с ИБС и на 50% увеличилась частота регистрации тропонин-верифицированных ОКС без подъема сегмента ST (ОКС[↓]ST) [2].

Согласно американской статистике пациенты с острой болью в грудной клетке служат значительной нагрузкой на лечебные учреждения, составляют 5% от всех поступлений в отделения неотложной помощи и до 40% срочных госпитализаций [3, 4]. Время ожидания медицинской помощи и эффективные пути лечения играют важную роль в обеспечении экономически эффективного лечения больных с ОКС. В то время как несвоевременно установленный диагноз и неэффективность лечения связаны с повышением смертности от ОКС и расходов на оказание медицинской помощи [3].

В отличие от основанной на неоспоримых данных о чрезвычайной важности выполнения первичного ЧКВ в кратчайшие сроки при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST), стратегии лечения пациентов с ОКС[↓]ST более разнообразны. Когорта пациентов с ОКС[↓]ST является более сложной для диагностики и выбора оптимального лечения. По сравнению с пациентами ОКС[↑]ST, больные с ОКС[↓]ST, как правило, старше, имеют больше сопутствующих заболеваний и более выраженное атеросклеротическое поражение коронарного русла [2-4]. В этой

группе больных такая стратегия реваскуляризации как КШ находит большее применение, и может иметь большую эффективность в сравнении с пациентами с ОКС[↑]ST [5].

Очевидно, что при отсутствии четких рекомендаций по выбору оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с ОКС[↓]ST, основанных на объективных критериях, включающих прогностические шкалы, определенная часть больных может подвергаться не оптимальной для них стратегии лечения, что приводит к получению субоптимальных результатов [6].

Цель настоящей работы — оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ОКС[↓]ST в зависимости от стратегии реваскуляризации.

Материал и методы

В исследование (одноцентровой проспективный регистр) были включены пациенты с ОКС[↓]ST и многососудистым поражением (МП), поступавшие в Кузбасский кардиологический центр в 2012-2015гг. Под МП коронарного русла понималось наличие стенозов ($\geq 70\%$) в ≥ 2 крупных ($\geq 2,5$ мм) эпикардиальных коронарных артериях или их ветвях. Критериями исключения явились следующие: выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV), предшествующее КШ и/или ЧКВ, наличие тяжелой сопутствующей патологии, лимитирующей выживаемость больных.

В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации пациенты были разделены на три группы: 1 — поэтапное ЧКВ (ЧКВ-ЧКВ), выполненное 265 (66,25%) пациентам, 2 — ЧКВ-КШ (ЧКВ — первый этап, КШ — второй этап), проведенные у 34 пациентов (8,75%); 3 — КШ у 84 (21%) больных. Следует отметить, что за период времени 2012-2015гг помимо пациентов с ОКС[↓]ST и МП коронарного русла, включенных в регистр и получивших реваскуляризацию, были также 17 (4,25%) больных, в выполнении реваскуляризации которым было отказано. Основанием для этого служило разное сочетание следующих факторов: диффузное по-

Таблица 1
Общая клинико-демографическая характеристика пациентов

Общая группа пациентов с ОКС↓ST и МП (n=400)		
Показатели	n	%
Средний возраст, лет	63,5 (55-77)	
Мужской пол	267	66,75%
Фракция выброса левого желудочка, %		56,8±9,2 (52-63)
Среднее значение по шкале GRACE, баллы	132,6±30,04	
GRACE ≥140, баллы	205	51,25%
Среднее значение по шкале SYNTAX, баллы	23,68±10,92	
Поражение СтЛКА ≥50%	58	14,5%
ХПН	18	4,5%
Сахарный диабет	76	19%
ПИКС	90	22,5%
МФА	111	27,75%
Резидуальные явления ОНМК	23	5,75%

ражение коронарных артерий с невозможностью выполнения и/или крайне высоким риском ЧКВ, неудовлетворительное состояние дистального коронарного русла и/или крайне высокий риск КШ — низкая сократительная способность левого желудочка, тяжелая сопутствующая патология, ожирение, прием препаратов двойной анти-тромбоцитарной терапии и высокий риск геморрагических осложнений. Таким образом, основной выборкой пациентов для оценки исходов различных стратегий реваскуляризации в настоящем исследовании является когорта из 383 пациентов.

Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторная ишемическая атака, повторная незапланированная реваскуляризация, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Конечные точки оценивались в период времени от индексной госпитализации по поводу ОКС↓ST до окончания 12 мес. наблюдения.

Критериями ИМ являлись симптомы ишемии миокарда, повышение кардиоспецифических ферментов, изменения на электрокардиограмме, появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо-/акинеза, выявление интракоронарного тромбоза [7]. Под мультифокальным атеросклерозом (МФА) понимали поражение ≥2 сосудистых артериальных бассейнов: коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей. Значимыми геморрагическими осложнениями считались соответствующие третьей и более градации по классификации BARC.

Каждую группу пациентов оценивали с использованием трех прогностических шкал: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events; риск неблагоприятного исхода и показания к активной инвазивной тактике при ОКС); SYNTAX (Synergy between Percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery; выраженность коронарного атеросклероза); EuroScoreII — European

System for Cardiac Operative Risk Evaluation; выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений.

Стратегия реваскуляризации в каждом конкретном случае избиралась междисциплинарным консилиумом, который включал сердечно-сосудистого хирурга, специалиста по рентгеноэндоваскулярному лечению и кардиолога.

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Общая группа пациентов с ОКС↓ST и МП (n=400) характеризовалась достаточно высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — среднее значение по шкале GRACE 132,42±27,94 баллов. При этом более половины (51,25%) больных имели показатель GRACE ≥140 баллов, что соответствовало высокому риску и требовало реализации активной инвазивной стратегии лечения в первые сут от начала заболевания. Значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) был диагностирован у 14,5% пациентов. Такие факторы риска, как сахарный диабет встречались у 19% больных, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) у четверти, признаки МФА были выявлены почти в трети случаев. Средняя продолжительность индексной госпитализации составила 15,7±4,3 сут. (10-35 сут.) (таблица 1).

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по распространенности хронической почечной недостаточности (ХПН) и сахарного диабета. Группа КШ в сравнении с группами ЧКВ-ЧКВ и ЧКВ-КШ характеризовалась преобладанием пациентов мужского пола, а также высокой распространенностью поражения СтЛКА (≥50%) и МФА. Пациенты этой группы отличались наименьшими значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тем не менее, средние показатели глобальной сократительной способности миокарда в группах находились на удовлетворительных значениях. Средний временной интервал между этапами реваскуляризации в группах ЧКВ-ЧКВ и ЧКВ-КШ, а также до выполнения операции в группе КШ находился в диапазоне 30 сут. (таблица 2).

Значимо по средним показателям шкалы GRACE отличалась группа ЧКВ-ЧКВ, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятных кардиоваскулярных событий среди пациентов этой группы и необходимости выполнения реваскуляризации для них в кратчайшие сроки. Группы ЧКВ-КШ и КШ имели максимальные значения степени выраженности коронарного атеросклероза (SYNTAX) и хирургического риска (EuroScoreII),

Таблица 2

Сравнительная клинико-демографическая характеристика исследуемых подгрупп

Подгруппы/показатели	ЧКВ-ЧКВ (1) (n=265)	ЧКВ-КШ (2) (n=34)	КШ (3) (n=84)	p
Средний возраст, лет	62 (55;68)	63 (54,5;66,75)	63 (57;68)	p>0,05
Мужской пол, n (%)	179 (67,8%)	24 (68,6%)	64 (76,2%)	p>0,05
ФВ ЛЖ, %	62 (53;64)	56,5 (52;62)	56 (51;62)	p (1-2)=0,069 p (1-3)=0,0024 p (2-3)=0,68
Поражение СтЛКА ≥50%, n (%)	33 (12,45%)	3 (8,82%)	22 (26,2%)	p (1-2)=0,8 p (1-3)=0,01 p (2-3)=0,3
ХПН, n (%)	13 (4,9%)	1 (2,94%)	4 (4,76%)	p (1-2)=0,7 p (1-3)=0,9 p (2-3)=0,8
Сахарный диабет, n (%)	57 (21,51%)	6 (17,64%)	13 (15,47%)	p (1-2)=0,6 p (1-3)=0,5 p (2-3)=0,7
ПИКС, n (%)	67 (25,3%)	4 (11,76%)	19 (22,61%)	p (1-2)=0,4 p (1-3)=0,8 p (2-3)=0,3
МФА, n (%)	70 (26,41%)	9 (26,47%)	32 (38,09%)	p (1-2)=0,3 p (1-3)=0,005 p (2-3)=0,7
Резидуальные явления ОНМК, n (%)	16 (6,04%)	2 (5,88%)	7 (8,33%)	p (1-2)=1 p (1-3)=0,4 p (2-3)=0,8
GRACE, баллы	138,1±25,7	119,6±27,43	119,3±29,27	p (1-2)<0,00001 p(1-3)<0,00001 p (2-3)=0,43
SYNTAX, баллы	20,9±10,6	27,1±11,2	28,7±10,5	p (1-2)<0,00001 p(1-3)<0,00001 p (2-3)=0,98
EuroScoreII, баллы	4±2,29	3,47±2,01	4,32±2,13	p (1-2)=0,14 p (1-3)=0,003 p (2-3)=0,52
Интервал времени между этапами реваскуляризации, дни*	33,1±5,4	15,6±3,8	18,3±7,2	p (1-2)=0,4 p (1-3)=0,4 p (2-3)=0,3

Примечание: * — интервал времени между ЧКВ-ЧКВ, ЧКВ-КШ, или до выполнения КШ.

риск по GRACE среди этих пациентов можно считать умеренным (промежуточным) (таблица 3).

Вероятно, в связи с наибольшим средним значением риска неблагоприятного исхода по шкале GRACE, большинство случаев с фатальными исходами, в т.ч. госпитальных, наблюдалось в группе поэтапной рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации (ЧКВ-ЧКВ). При этом на госпитальном этапе основной причиной смерти (n=6 пациентов) стало развитие ИМ. Манифестация этого осложнения была обусловлена тромбозом стента в 3 случаях, тогда как у оставшихся пациентов наблюдалась высокая техническая сложность ЧКВ на фоне выраженного коронарного атеросклероза при исходно высоком риске неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В отдаленном периоде в двух случаях отмечалась некардиальная смерть, связанная с прогрессированием метастатических

форм онкологических заболеваний и в 2 случаях развитие массивной тромбоэмболии легочной артерии после длительной иммобилизации, остальные летальные исходы, связаны с кардиальными причинами. 29 (10,9%) пациентов отмечали возврат стенокардии I-II функционального класса, через 7-9 мес. после этапа ЧКВ-ЧКВ. При этом у 8 из них развился ИМ в отдаленном периоде наблюдения. Было выяснено, что эти пациенты прекратили прием двойной антиагрегантной терапии, оставив только прием аспирина, через 6 мес. после первого этапа ЧКВ, связывая это с субъективно с хорошим самочувствием и экономической нецелесообразностью.

Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе КШ была минимальной. Все фатальные исходы в этой группе произошли на госпитальном этапе, и были связаны с интраопе-

Таблица 3

Госпитальные* и отдаленные исходы реваскуляризации с учетом объективных шкал

Подгруппы/показатели	ЧКВ-ЧКВ (1) n=265	ЧКВ-КШ (2) n=34	КШ (3) n=84	ОКСбнST и МП (n=383)	P
Смерть, n (%)	20 (6*) 7,54%	1 (1*) 2,94%	2 (2*) 2,38%	23 (9*) 6%	p (1-2)=0,8 p (1-3)=0,2 p (2-3)=0,5
ИМ, n (%)	18 (10*) 6,79%	2 (2*) (5,88%)	1 (1*) (1,19%)	21 (5,48%)	p (1-2)=0,4 p (1-3)=0,2 p (2-3)=0,1
ОНМК, n (%)	0	0	0	0	-
Геморрагические осложнения по BARC, тип 1-2, n (%)	3* (1,13%)	0	0	3 (0,78%)	p (1-2)>0,05 p (1-3)>0,05 p (2-3)=0,00
Геморрагические осложнения по BARC, тип 3-5, n (%)	3* (1,13%)	9* (26,47%)	8* (9,52%)	20 (5,22%)	p (1-2)=0,0001 p (1-3)=0,00002 p (2-3)=0,003
Повторная реваскуляризация целевого сосуда, n (%)	26 (6*) (9,81%)	2 (1*) (5,88%)	0	28 (7,31%)	p (1-2)>0,05 p (1-3)>0,05 p (2-3)>0,05
Повторная реваскуляризация нецелевого сосуда, n (%)	31 (2*) (11,7%)	1* (2,94%)	0	32 (8,35%)	p (1-2)>0,05 p (1-3)>0,05 p (2-3)>0,05
Комбинированная конечная точка	95 (35,85)	4 (11,76)	4 (4,76)		p (1-2)=0,0037 p (1-3)<0,00001 p (2-3)=0,22
Приверженность к медикаментозной терапии, %	72,5%	77,1%	87,6%		p (1-2)>0,05 p (1-3)>0,05 p (2-3)>0,05
Возврат стенокардии, n (%)	29 (10,2%)	3 (1*) (8,82%)	0		p (1-2)>0,05 p (1-3)>0,05 p (2-3)>0,05

Примечание: * — госпитальные исходы реваскуляризации.

рациональным ИМ и острой сердечной и дыхательной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде, что потребовало в обоих случаях подключения аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации. Для этой стратегии риск “больших” кровотечений был промежуточным (таблица 3). При этом группа КШ отличалась отсутствием возврата стенокардии в отдаленном периоде, что связано с полной реваскуляризацией, и, соответственно, не требующая незапланированной реваскуляризации.

Госпитальные и отдаленные исходы гибридной стратегии реваскуляризации (ЧКВ-КШ) продемонстрировали промежуточные значения смертности, ИМ и повторной реваскуляризации, но максимальную частоту значимых геморрагических осложнений (таблица 3). В отдаленном периоде отмечался возврат стенокардии у 3 (8,82%) пациентов, причем у 1 в госпитальный период, связанные с тромбозом стента, им было выполнено экстренное КШ.

Анализируя приверженность пациентов медикаментозной терапии, стало известно, что регулярный прием препаратов в группе ЧКВ-ЧКВ имел место у 72,5% пациентов, в группе ЧКВ-КШ у 77,1% больных, в группе КШ у 87,6%.

Обсуждение

Общепринятым фактом является то, что своевременная и полная реваскуляризация миокарда является залогом выживаемости пациентов в отдаленном периоде наблюдения, а также улучшает качество жизни, повышая социальную адаптацию [7-9]. Общая исследуемая группа пациентов с ОКС↓ST в представленном исследовании характеризовалась достаточно высоким значением по шкале GRACE — $132,42 \pm 27$ балла, причем около половины пациентов имели высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий ($GRACE \geq 140$ баллов). Средний показатель шкалы SYNTAX $23,5 \pm 11$ баллов отражал существенную выраженность коронарного атеросклероза. Каждый седьмой пациент исследуемой выборки имел значимое поражение СтЛКА, четверть страдала сахарным диабетом и МФА, что подтверждает высокую сложность популяции, а учитывая значимое МП коронарного русла, предъявляет особые требования к выбору оптимальной стратегии реваскуляризации с применением поэтапного рентгеноэндоваскулярного (ЧКВ-ЧКВ) или гибридного (ЧКВ-КШ) подхода, или одноэтапной операции КШ [8, 9].

К сожалению, международные рекомендации по реваскуляризации миокарда не содержат четких

и аргументированных алгоритмов лечения пациентов с ОКС $\downarrow$ ST. Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда для лечения пациентов с ОКС $\downarrow$ ST от 2015г предоставляют выбор оптимальной стратегии реваскуляризации на усмотрение кардиокоманды конкретной клиники с учетом собственных предпочтений, степени выраженности коронарного атеросклероза и других клинических факторов [10, 11].

Полученные в проведенном исследовании результаты свидетельствуют о том, что в настоящее время в Кузбасском кардиоцентре приоритетной стратегией реваскуляризации для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, имеющих множественный коронарный атеросклероз является поэтапное рентгеноэндоваскулярное лечение (ЧКВ-ЧКВ) — 66,25% (n=265). Далее по частоте использования следуют операция КШ — 20,2% (n=84) и стратегия с применением эндоваскулярного и хирургического способа (ЧКВ-КШ) — 8,5% (n=34). По данным европейского и американского обществ кардиологов количество, выполняемых ЧКВ составляет 65% и 70%, соответственно, что полностью соответствует результатам, полученным в настоящем исследовании. Объективными предпосылками к этому являются совершенствование техники выполнения ЧКВ и применяемого инструментария с одной стороны, и сложности организации экстренной хирургической службы, способной в режиме 24/7 выполнять операцию КШ. Значительные ограничения в работу экстренной кардиохирургической службы вносят аспекты, связанные с двойной антитромбоцитарной терапией, рутинно назначаемой всем пациентам с ОКС на догоспитальном этапе или при поступлении в клинику, а также значительно большие по сравнению с ЧКВ интервалы времени, требующиеся для выполнения операции [9, 10].

Пациентам, имевшим высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий (GRACE >140 баллов) обоснованно было выполнено ЧКВ, как первый этап реваскуляризации. Однако, анализируя госпитальные и отдаленные результаты, количество ИМ, повторных реваскуляризации и летальных исходов было несколько более высокими именно в группе ЧКВ-ЧКВ. Важно отметить то, что, несмотря на умеренную выраженность коронарного атеросклероза (средний балл по шкале SYNTAX), часть пациентов группы ЧКВ-ЧКВ имели высокие показатели. Таким образом, результаты лечения в этой подгруппе можно улучшить. Объяснением этому факту, помимо высоких значений шкалы GRACE в целом по группе, и шкалы SYNTAX у части пациентов, может быть следующее. Вероятно, с учетом выраженности коронарного атеросклероза и технической сложностью ЧКВ, для части пациентов группы ЧКВ-ЧКВ, КШ могло быть более

адекватным способом реваскуляризации. Кроме того, несмотря на рекомендации, эта группа отличалась низкой приверженностью последующей медикаментозной терапии, что потребовало внеплановой реваскуляризации у 28 (10,56%) пациентов из группы ЧКВ-ЧКВ на протяжении 12 мес. наблюдения, из них у 8 (3,01%) пациентов она касалась нецелевого сосуда.

В рентгеноэндоваскулярной группе пациентов чаще встречался сахарный диабет, что также неблагоприятно повлияло на отдаленные результаты стентирования, т.к. при проведении КШ у пациентов с диабетом реже встречаются основные неблагоприятные кардиоваскулярные события.

В подгруппе гибридной реваскуляризации (ЧКВ-КШ), где первым этапом выполнялось ЧКВ, на госпитальном этапе имели место 2 случая ИМ, возникших на фоне тромбоза стента, потребовавшим выполнения экстренной реваскуляризации. Отдаленный период продемонстрировал умеренную частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий — ИМ, повторные незапланированные реваскуляризации. Вероятно, это связано с тем, что пациентам была выполнена полная реваскуляризация в виде КШ.

Количество геморрагических осложнений по шкале BARC (3-5 степень) в группе ЧКВ-КШ было наибольшим — 26,47%. Это, по всей видимости, связано с назначением двойной дезагрегантной терапии, предшествующим операции КШ. Данный факт приобретает особое значение, с учетом того, что в когорте пациентов с ОКС геморрагические осложнения являются важнейшим предиктором, негативно влияющим на выживаемость пациентов в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения [12, 13, 15]. Таким образом, данная стратегия может быть оправданной у пациентов, для которых недоступно экстренное КШ, при необходимости реализовать инвазивную стратегию уже в первые сут от начала заболевания, но выраженность коронарного атеросклероза не позволит выполнить в последующем ЧКВ. В других же случаях, а также при возможности выполнения открытой реваскуляризации в экстренном порядке, операция КШ может быть лучшей опцией лечения.

Следует отметить, что наилучшие результаты в настоящем исследовании получены в группе КШ. Это может быть связано не только с абсолютными преимуществами этого способа реваскуляризации по сравнению с эндоваскулярным и гибридным методами, но и с тем фактом, что нередко КШ подвергались пациенты с исходно не высоким значением шкалы GRACE, для которых выполнение реваскуляризации могло быть отсрочено на несколько сут или нед. Тем не менее, с учетом среднего значения показателя SYNTAX (23,5 $\pm$ 11,2 баллов) в общей исследуемой группе

пациентов и частоты гемодинамически значимого поражения СтЛКА (14,5% случаев), становится очевидным, что КШ как самостоятельный метод или в составе поэтапной реваскуляризации должно применяться у значительного числа больных, являясь оптимальной для них стратегией реваскуляризации.

Действительно, полученные результаты показали, что КШ (КШ или ЧКВ-КШ) использовали у 29,5% пациентов. Принимая во внимание то, что такие стратегии реваскуляризации как ЧКВ-ЧКВ и ЧКВ-КШ в большей степени ассоциировались с развитием основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, можно предположить, что КШ в качестве самодостаточного способа реваскуляризации у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST должно применяться чаще. Это может привести к улучшению результатов лечения пациентов с ОКС в целом, в т.ч. и в связи с увеличением доступности реваскуляризации; ~4,25% исследуемой выборки не получили реваскуляризацию, снижением смертности, частоты повторной реваскуляризации и значимых геморрагических осложнений (максимальный риск “больших” кровотечений наблюдался при реализации стратегии ЧКВ-КШ).

Заключение

Наиболее полная реваскуляризация миокарда у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST достигается посредством таких стратегий лечения как ЧКВ-КШ и КШ, несмотря на наибольшую выраженность коронарного атеросклероза, что, вероятно и приводит к наилучшим показателям выживаемости к 12 мес. наблюдения. Стратегия реваскуляризации, включающие поэтапные ЧКВ находит свое применение у пациентов, имеющих наиболее высокие показатели GRACE, и требующих выполнения реваскуляризации в кратчайшие сроки. Именно с этим фактом, а также с объективными недостатками эндоваскулярных вмешательств: тромбоз стента, рестеноз, неполная реваскуляризация, связаны несколько худшие показатели выживаемости, ИМ и повторной реваскуляризации. Требуется разработка алгоритмов выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, имеющих МП коронарного русла, основанных на объективных критериях, которые, вероятно, будут подразумевать более частое применение операции КШ, в т.ч. и в экстренном порядке, обеспечивающей максимально полную реваскуляризацию миокарда как важнейшего фактора выживаемости больных в отдаленном периоде наблюдения.

Литература

- Goodacre S, Calvert N. Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emerg Med J* 2003; 20:429-33.
- Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015; Sep 1;8:131-7.
- Abdullaev FZ, Mamedov VSh, Bagirov IM, et al. Features of ischemic heart disease and myocardial revascularization in patients younger than 40 years. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2015;2:21-6. Russian (Абдуллаев Ф.З. Мамедов В.Ш., Багиров И.М. и др. Специфика ишемической болезни сердца и реваскуляризации миокарда у пациентов до 40 лет. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2015;2:21-6).
- Nicholl J, Mason S. Return of the “corridors of shame”. *BMJ* 2013; 347:f4343.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. “Third Universal Definition of Myocardial Infarction” translation of ESC Guidelines 2013. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184
- Gnani R, Rusciani R. Gender, socioeconomic position, revascularization procedures and mortality in patients presenting with STEMI and NSTEMI in the era of primary PCI. Difference sorinequities? *Int J Cardiol* 2014 Oct 20;176(3):724-30. doi: 10.1016
- Kang JS, Goodman SG, Yan RT, et al. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol* 2013; Jul 1;112(1):51-6.
- Blachutzik F, Achenbach S, Troebbs M, et al. Angiographic Findings and Revascularization Success in Patients With Acute Myocardial Infarction and Previous Coronary Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 2016 Aug 15; 118(4):473-6. doi: 10.1016
- Khosro AA, Kazmi KA, Tahir S, et al. Mode of Coronary Revascularization and Short term Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Pak J Med Sci*. 2014 Nov-Dec; 30(6):1180-5. doi: 10.12669
- 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. *Eur Heart J* 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Asrar UI, Haq M, Rudd N, Sibiakto I, et al. Predictors and outcomes of early coronary angiography in patients with prior coronary artery bypass surgery presenting with non-ST elevation myocardial infarction. *Open Heart* 2014 Jun 13;1(1):e000059. doi: 10.1136
- Fukui T, Tabata M. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with left main disease: single-center results of multidisciplinary decision making. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; May; 62(5):301-7.
- Barbarash LS, Ganyukov VI, Popov VA, et al. Hospital treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the method and revascularization strategy. *Heart Gazette* 2013; Tom VIII(XX): 17-22. Russian (Барбараш Л.С., Ганюков В.И., Попов В.А., и др. Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации. Кардиологический вестник. 2013; Том VIII(XX): 17-22).
- Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(4):419-27.
- Vora AN, Rao SV. Bleeding Complications After PCI and the Role of Transradial Access. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 May; 16(5):305. doi: 10.1007

Новые подходы к неинвазивному определению уровня глюкозы в крови

Курданов Х. А.¹, Эльбаев А. Д.², Эльбаева А. Д.³, Эльбаева Р. И.³

¹Центр медико-экологических исследований ФГБУН Государственный научный центр РФ “Институт медико-биологических проблем” РАН. Нальчик; ²Медицинская фирма ООО “Альбина”. Курск;

³ФГБОУ ВО “Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова”. Нальчик, Россия

Цель. Разработка нового способа неинвазивной диагностики уровня глюкозы в крови на основе показателей гемодинамики и создание автоматического неинвазивного глюкометра.

Материал и методы. В исследование были включены 170 человек в возрасте 20-75 лет: с артериальной гипертензией (n=70), сахарным диабетом типа 2 (n=70), здоровые (n=30). Измеряли артериальное давление (АД) на обеих руках пациента натощак и после приема пищи. Рассчитывали среднеарифметические значения систолического АД, диастолического АД, пульсового АД как разность этих показателей, коэффициента АД — как их отношение. Сразу выполняли биохимический анализ крови для определения содержания глюкозы.

Результаты. Задача решалась методом математического моделирования с использованием компьютерной программы Statistica. Проведены корреляционный и функциональный многофакторный анализы во всех группах. Наибольшие значения коэффициентов корреляции при всех измерениях соответствуют связи глюкозы с коэффициентом АД (0,75-0,85), который выбран для получения уравнений регрессии, характеризующих корреляционную связь АД

с глюкозой. Оптимальные уравнения регрессии использованы при разработке прибора для неинвазивной диагностики уровня гликемии.

Заключение. Разработан новый способ неинвазивной диагностики гликемии на основе моделирования корреляционной связи показателей системной гемодинамики и концентрации глюкозы крови. Полученные закономерности использованы для создания автоматического неинвазивного глюкометра по параметрам пульсовой волны. Новизна разработок подтверждена патентами РФ на изобретения. Неинвазивный глюкометр может применяться в лечебных учреждениях и для индивидуального пользования.

Ключевые слова: артериальное давление, глюкоза крови, корреляционная связь, моделирование, неинвазивный глюкометр.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-59-64>

Поступила 16/09-2016

Принята к публикации 03/10-2016

Novel approaches to non-invasive blood glucose measurement

Kurdanov Kh. A.¹, Elbaev A. D.², Elbaeva A. D.³, Elbaeva R. I.³

¹Center for Medical and Ecological Studies of State Scientific Center of RF — Institute of Medical-Biological Issues of RAS. Nalchik; ²Medical Company LLC “Albina”. Kursk; ³Kh. M. Berbekov Kabardine-Balkar State University. Nalchik, Russia

Aim. Development of a novel method for non-invasive blood glucose measurement based on the hemodynamics parameters, and implementation of non-invasive glucometer.

Material and methods. Totally, 170 persons studied, of the age 20-75 y.o.: with arterial hypertension (n=70), diabetes type 2 (n=70), healthy (n=30). Blood pressure (BP) was measured on both arms of patient, fasting and after a meal. The mean values of systolic BP, diastolic BP, pulse BP were calculated, and BP coefficient as their relation. At the same time chemistry was done for glucose levels.

Results. The case was being resolved by the method of mathematical modelling using Statistica software. Correlational and functional multifactorial tests were done, in all groups. The highest correlational coefficients in all dimensions represent the relations of glucose level with BP response (0,75-0,85), which was selected for regression equations for BP and glucose relation. Optimal regression equations were used for the device measuring glycemia non-invasively.

Conclusion. A novel method for non-invasive glycemia diagnostics is developed, based on the modelling of correlation of systemic hemodynamics and blood glucose concentration. The relations obtained, are used for invention of automatic non-invasive glucometer by the pulse wave parameters. Novelty has been proved by RF patents: “Method for non-invasive glucose concentration measurement in blood”; “Equipment for non-invasive assessment of blood glucose concentration”. Non-invasive glucometer can be used in healthcare institutions and for individual use.

Key words: blood pressure, blood glucose, correlation, modelling, non-invasive glucometer.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-59-64>

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДср. — среднее ДАД, КК — коэффициент корреляции, Кад — коэффициент АД, ПАДср. — пульсовое АД среднее, САД — систолическое артериальное давление, САДср. — среднее САД, СД — сахарный диабет, СД-2 — СД 2 типа.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 497-78-43; 8 (8662) 42-65-63

e-mail: ajqueen24@yandex.ru

[Курданов Х. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Эльбаев А. Д. — д.м.н., профессор, зав. отделением восстановительного лечения, Эльбаева А. Д. — к.м.н., доцент кафедры “Микробиология, вирусология и иммунология” медицинского факультета, Эльбаева Р. И. — к.т.н., доцент, доцент кафедры “Технология автоматизированного производства”].

Сахарный диабет (СД) относят к глобальным медико-социальным проблемам XXI века, которые затронули все мировое сообщество [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения количество зарегистрированных больных СД в мире составляет >300 млн человек, а к 2030г их число может достигнуть 550 млн [2]. В России на 01.01.2015г зарегистрировано >4 млн больных СД, что соответствует 2,8% населения РФ. Отмечается прирост распространенности СД в РФ за 5-летний период по сравнению с данными 01.01.2010г — 930 тыс (23%) пациентов, преимущественно за счет СД типа 2 (СД-2). С учетом риска развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно диагностируется >130 тыс случаев заболеваний [3, 4], умирает >3 млн больных СД [5]. Расходы на борьбу с СД составляют в развитых странах и в России не менее 10-15% от бюджетов здравоохранения. При этом ~80% затрат уходят на борьбу с осложнениями СД, которые можно предотвратить путем раннего выявления и адекватного лечения заболевания.

В 2013г опубликованы Обновленные клинические рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE — American Association of Clinical Endocrinologists) по диагностике и лечению СД, которые позиционируют приоритет профилактического подхода в управлении СД-2 [6]. В этой связи вызывает интерес разработка новых способов и приборов для ранней диагностики и лечения СД, в т.ч. неинвазивных глюкометров. Актуальной задачей является создание прибора, который может измерять сахар *non invasio*, без травмирования пациента и забора капли крови, при этом должен быть надежным, дешевым и несложным в применении. Анализируются многочисленные физические и физико-химические методы исследований, включающие инфракрасную спектроскопию глюкозы в биосредах, поляризационную спектроскопию света, ультразвуковую технологию с анализом фотоакустического эффекта, изменения электрических и тепловых характеристик крови от уровня глюкозы, монофорез, методы электромагнитного зондирования, оптической когерентной томографии и др. [7].

Однако в большинстве случаев эти методы остаются нереализованными, хотя некоторые неинвазивные глюкометры получили техническое воплощение. К числу таких относится глюкометр GlucoTrack DF-F израильской компании “Integrity Applications”, основанный на использовании сразу трех разных технологий: ультразвука, теплоемкости и электропроводимости. Прибор включает датчик-клипсу, прикрепляемую к мочке уха, и дисплей, показывающий результаты. Отличается сложностью и длительностью индивидуальных калибровок на лабораторном оптическом приборе, что ограни-

чивает его применение. Глюкометр Symphony tCGM System американской компании “Echo Therapeutics” измеряет уровень сахара трансдермально, в подкожно-жировой клетчатке, анализируя электропроводность кожи с помощью специального датчика. Однако для корректной установки датчика необходима предварительная обработка кожи специальным прибором Prelude SkinPrep System. Часы-глюкометр Glucowatch компании “Cygnus Inc” (США) измеряют уровень глюкозы с помощью слабого электрического тока клеток кожи, улавливая его чувствительным сенсором, встроенным в часы, через каждые 10 мин в течение 13 ч. К недостаткам прибора относится сложная индивидуальная калибровка, т.к. он не подходит для некоторых типов кожи, а также недостаточная точность: 25-30% по сравнению с обычным глюкометром [8].

На основании ГОСТ Р ИСО 15197-2015, действующего на территории РФ с июня 2016г, установлены требования к точности глюкометров: при концентрации глюкозы <5,55 ммоль/л — 95% измеренных значений должно укладываться в разброс $\pm 0,83$ ммоль/л; при концентрации глюкозы >5,55 ммоль/л — 95% измеренных значений должно укладываться в разброс $\pm 15\%$ (<http://www.nazdor.ru/topics/improvement/devices/current/471330/>).

Точность оценивают по величине отклонения измеренной концентрации глюкозы от истинной, за которую принимают результат измерения с помощью эталонного лабораторного автоанализатора, которым во всем мире считается прибор YSI 2300, производимый компанией Life Sciences (США). Обычно считают, что отклонения показаний глюкометра *invasio* от базовых лабораторных анализов не должны превышать $\pm 20\%$ [8].

Анализ показывает, что разработанные неинвазивные глюкометры не обеспечивают всех существующих требований, т.к. характеризуются сложностью изготовления и использования, недостаточной точностью и высокой стоимостью — до 2 тыс. \$ США.

Считаем, что положительным решением данной проблемы может служить изучение корреляционной связи уровня глюкозы крови с параметрами артериального давления (АД), которая объясняется наличием патогенетической взаимосвязи между показателями системной гемодинамики и нарушениями углеводного обмена при артериальной гипертензии (АГ) и СД [9]. Параметры АД в наибольшей степени характеризуют функциональное системное состояние организма. Комплексный подход к колебательным процессам гемодинамики, включая параметры АД, позволяет определить критерии взаимосвязей для осуществления неинвазивного контроля биохимических показателей крови [10]. Цель исследований — разработка нового способа неинвазивной диагностики уровня глюкозы в крови

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследования

Показатель	Группа АГ1 (n=70)	Группа СД-2 (n=70)	Здоровые (n=30)
Возраст, годы	58,63±6,26*	56,32±8,42*	47,63±5,53*
Офисное САД, мм рт.ст.	144,57±7,64*	136,23±6,71*	118,62±4,16*
Офисное ДАД, мм рт.ст.	85,72±5,57*	73,53±5,34*	78,37±4,24*
Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	4,85±0,65*	8,44±2,13*	4,53±0,75*
Длительность заболевания, годы	5,43±1,63*	6,45±1,22*	-
Отягощенная наследственность по основному заболеванию, %	53,22	52,14	-
Курение, %	42,16	28,43	23,35
Повышенная масса тела, %	56,12	67,14	20,55

Примечание: * — ($M \pm \sigma$), где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение, $p < 0,05$, n — число пациентов.

Таблица 2

Результаты линейной корреляции

Параметры обследования	№ измерения*	КК с глюкозой (r)**		
		Группа АГ1	Группа СД-2	Группа здоровых лиц
САДср., мм рт.ст.	1	0,824	0,823	0,822
	2	0,721	0,738	0,733
	3	0,705	0,724	0,721
ДАДср., мм рт.ст.	1	0,436	0,331	0,427
	2	0,352	0,328	0,334
	3	0,321	0,320	0,318
АД пульс., мм рт.ст.	1	0,818	0,836	0,824
	2	0,732	0,734	0,726
	3	0,734	0,723	0,725
$K_{AD} = \text{САДср.}/\text{ДАДср.}$	1	0,841	0,842	0,838
	2	0,736	0,754	0,746
	3	0,742	0,743	0,735

Примечание: * — измерение 1 — в 8:00 ч, измерение 2 — в 11:00 ч, измерение 3 — в 14:00 ч.; ** — $p < 0,001$.

на основе показателей системной гемодинамики и создание автоматического неинвазивного глюкометра.

Материал и методы

Настоящая работа базируется на результатах обследования больных в условиях ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ КБР (г. Нальчик). Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Под наблюдением находились 170 пациентов в возрасте 20–75 лет, прошедших скринирующее обследование, из их числа были сформированы 2 группы. В первую группу ($n=70$) были включены больные АГ 1–2 степеней, во вторую группу ($n=70$) — больные СД-2 средней степени тяжести, с длительностью заболевания 2–10 лет. Контрольная группа была составлена из 30 здоровых людей в возрасте 40–59 лет. При обследовании пациента измеряли показатели АД последовательно на левой и правой руках утром, натощак (в 8:00 ч) и после приема пищи: в 11:00 ч и в 14:00 ч. Точность измерения АД ± 2 мм рт.ст. Сразу после измерения АД проводили забор крови для биохимического ферментного анализа содержания глюкозы в крови, который выполняли на анализаторе Vital Diagnostics с точностью $\pm 0,05$ ммоль/л.

По измеренным показателям АД рассчитывали среднее систолическое АД (САДср.), среднее диастолическое АД (ДАДср.), среднее пульсовое АД (ПАДср.) как разность показателей: $\text{ПАДср.} = \text{САДср.} - \text{ДАДср.}$; коэффициент АД (K_{AD}) как отношение показателей: $K_{AD} = \text{САДср.}/\text{ДАДср.}$. Результаты обследования в каждой группе были статистически проанализированы с помощью компьютерных программ. Клиническая характеристика групп обследования приведена в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Выполнено математическое моделирование, включающее синтез структуры, построение типа математической модели, оценку ее точности и адекватности, анализ структуры, выбор оптимальной математической модели. В качестве зависимого параметра выбрана концентрация глюкозы в крови, определяемая натощак и после принятия пищи. К независимым параметрам отнесены показатели САД и ДАД на левой и правой руках. Факторы риска приняты условно-постоянными. При оценке вероятности отклонений значений использовали нормальное распределение. Область исследования устанавливали на основании выборочных средних значений параметров.

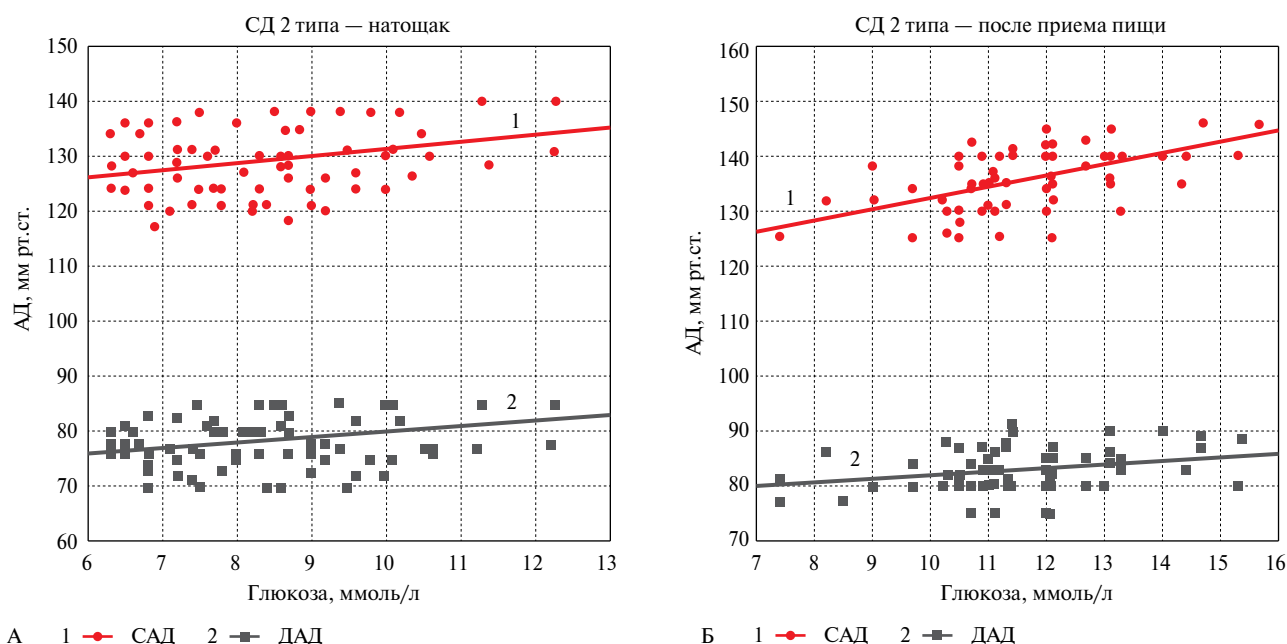


Рис. 1 (А, Б) Взаимосвязь уровня глюкозы крови и параметров АД в группе больных СД 2 типа: А — натощак; Б — после приема пищи. Примечание: 1 — САД, 2 — ДАД.

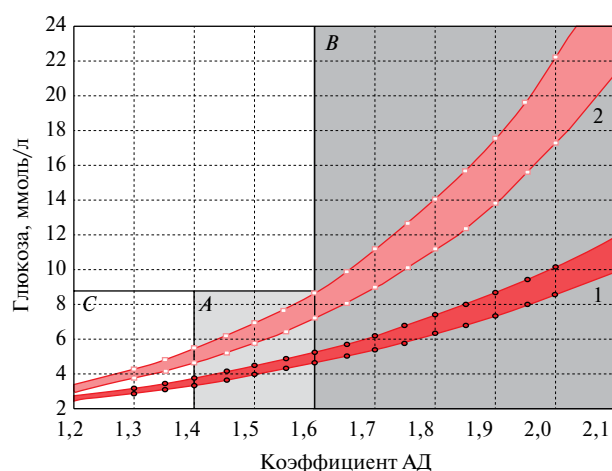


Рис. 2 Характеристика и области взаимосвязи уровня глюкозы и K_{AD} : 1 — натощак, 2 — после приема пищи, А — нормальный уровень, В — повышенный уровень, С — пониженный уровень.

Стандартным методом с помощью программы Statistica выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня глюкозы крови и параметров АД: натощак (измерение 1), после приема пищи в 11:00 ч (измерение 2) и в 14:00 ч (измерение 3). Рассчитаны коэффициенты линейной корреляции (КК) с глюкозой при всех измерениях ($p < 0,001$). Значения КК представлены в таблице 2.

Анализ показывает, что при всех измерениях высокие КК соответствуют связи уровня глюкозы с САД ($r = 0,70-0,82$) и связи с ПАД ($r = 0,73-0,82$), наименьшие КК — связи с ДАД ($r = 0,32-0,43$). Наиболее высокие КК соответствуют связи уровня глю-

козы и K_{AD} ($r = 0,75-0,85$). Для характеристики корреляционных связей были построены также диаграммы статистического распределения уровня глюкозы крови, САД и ДАД в исследуемых группах. Примеры диаграмм для больных СД-2 показаны на рисунке 1.

Распределение исследуемых факторов, представленных на рисунке 1, характеризуется разбросом точек относительно средней линии, построенной с использованием метода наименьших квадратов. При повышении уровня глюкозы в крови увеличиваются разность между показателями САД и ДАД — ПАД. Следовательно, увеличивается и отношение средних показателей САД и ДАД — K_{AD} . Аналогичные зависимости наблюдаются в группе больных АГ и в группе здоровых людей.

Закономерности взаимосвязи между параметрами АД и уровнем глюкозы устанавливали графоаналитическим методом при функциональном многофакторном анализе. Получены математические модели в виде уравнений регрессии, проведена оценка их адекватности базовым данным. В качестве оптимального критерия для характеристики корреляционной связи уровня гликемии и параметров АД был выбран K_{AD} , имеющий наиболее высокий КК с глюкозой. Построены графические зависимости уровня глюкозы от K_{AD} натощак и после приема пищи, показанные на рисунке 2.

Взаимосвязи уровня глюкозы и K_{AD} могут быть описаны уравнением типа:

$$Y = a \cdot \exp(b \cdot X),$$

где Y — уровень глюкозы в крови, ммоль/л; X — K_{AD} ; a , b — коэффициенты регрессии.

Значения коэффициентов регрессии вычисляются при измерениях натощак ($a=0,37-0,38$; $b=1,65-1,70$); или после приема пищи ($a=0,16-0,18$; $b=2,35-2,45$).

На основе полученных зависимостей установлены области взаимосвязи уровня глюкозы и K_{AD} натощак и после приема пищи, показанные на рисунке 2. Нормальному уровню глюкозы натощак от 3,5 до 5,5 ммоль/л и после приема пищи от 5,5 до 9 ммоль/л соответствуют значения K_{AD} от 1,4 до 1,6 (область А). Повышенному уровню глюкозы натощак от 5,6 ммоль/л до 10 ммоль/л и после приема пищи от 9 до 20 ммоль/л соответствуют значения K_{AD} от 1,6 до 2,1 (область В). Пониженному уровню глюкозы натощак $<3,5$ ммоль/л и после приема пищи 4-5,5 ммоль/л соответствуют значения $K_{AD}=1,2-1,4$ (область С).

Установление функциональных эмпирических зависимостей между содержанием глюкозы в крови и K_{AD} позволило разработать методику неинвазивной диагностики гликемии в динамике на основе математической формулы, которая может использоваться при обследовании для установления нарушений углеводного обмена.

Получен патент РФ на изобретение: “Способ неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови” [11]. Для автоматического контроля АД и концентрации глюкозы крови разработан и изготовлен неинвазивный глюкометр, общий вид которого показан на рисунке 3.

Работа прибора основана на анализе параметров пульсовой волны при автоматическом измерении АД с помощью компрессионной манжеты. Соотношения значений САД и ДАД являются исходными данными для вычисления концентрации глюкозы крови в соответствии с прикладной программой прибора, использующей математические зависимости. Получен патент РФ на изобретение “Устройство для неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови” [12], поясняющий работу прибора. Прибор имеет две шкалы: OFF и ON. Шкала OFF используется при измерениях натощак, и появляется при нажатии на кнопку “Старт”. Шкала ON используется при измерениях после пищевой нагрузки. Уровень мониторинга “Натощак” или “После еды” набирают на цифровом блоке, и вводят нажатием кнопки “Ввод” на клавиатуре управления в микропроцессор. Микропроцессор содержит блок памяти и индикации максимального и минимального АД путем



Рис. 3 Неинвазивный глюкометр для автоматического контроля АД и концентрации глюкозы крови “Омелон”.

сравнения амплитуд осцилляций пульсовой волны, а также включает программное обеспечение для вычисления уровня глюкозы в крови по параметрам АД в соответствии с заложенной в памяти таблицей корреляций. Программное обеспечение микропроцессора выполнено на языке DELPHI 5 OBJECT PASCAL. Нажимая на кнопку “Выбор”, можно считывать показания на индикаторе прибора: САД, ДАД, частоту пульса; сахар (мг/дл); сахар (ммоль/л) натощак или после приема пищи.

Прибор обеспечивает диапазон измерения АД от 20 до 280 мм рт.ст., уровня глюкозы в крови от 2 до 20 ммоль/л. Погрешность измерения АД — ± 3 мм рт.ст., погрешность измерения концентрации глюкозы в сравнении с биохимическим анализом — $\pm 15-20\%$. Длительность проведения анализа совместно с измерением АД составляет 50-60 с.

Заключение

Разработан новый способ неинвазивной диагностики гликемии на основе моделирования корреляционной связи показателей системной гемодинамики и концентрации глюкозы крови. Получены оптимальные уравнения регрессии, характеризующие взаимосвязь между АД и концентрацией глюкозы крови, которые использованы при разработке неинвазивного глюкометра для автоматического контроля АД и концентрации глюкозы в крови по параметрам пульсовой волны. Новизна разработок подтверждена патентами РФ на изобретения. Неинвазивный глюкометр может применяться в лечебных учреждениях и для индивидуального пользования.

Литература

1. Dedov II, Shestakova MV, Andreeva EN, et al. Diabetes mellitus: diagnostics, treatment, prevention. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: Med inform agency 2011: 124-58. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н. и др. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Мед информ агентство, 2011; 124-58).
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. State register of diabetes mellitus in Russian Federation: status in 2014 and development prospects. Diabetes mellitus 2015; 18(3): 5-23. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет 2015; 18(3): 5-23).
3. Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in different cities of RF. Russian Journal of Cardiology 2012; 2 (94): 55-62. Russian (Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал 2012; 2 (94): 55-62).
4. Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. The Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (4): 4-9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (4):4-9).
5. Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6): 5-10).
6. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. J Endocr Pract 2013; 19(2):327-36. Russian (Гарбер А.Ю., Абрахамсон М.Ю., Барцилай Ю.И. и др. ААСЕ алгоритм всеобъемлющей. Диабет управления 2013. J Endocr Pract. 2013; 19(2): 327-36).
7. Tara A, Maran A, Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. Diabetes Research and Clinical Practice 2007; 77: 16-40.
8. Tchaikovsky IA, Akhmanov M. Noninvasive blood glucose meter: review problems. Diabetes. Lifestyle 2013; 2: 48-50. Russian (Чайковский И.А., Ахманов М. Неинвазивный глюкометр: обзор проблем. Диабет. Образ жизни 2013; 2: 48-50).
9. Elbaev AD, Kurdanov HA, Elbaeva AD. Diagnostic aspects of interaction of the hemodynamic parameters and blood glucose level. Clinical Physiology of the blood circulation 2006; 3: 18-21. Russian (Эльбаев А.Д., Курданов Х.А., Эльбаева А.Д. Диагностические аспекты взаимосвязи параметров гемодинамики и уровня глюкозы в крови. Клиническая физиология кровообращения 2006; 3: 18-21).
10. Elbaev AD, Elbaeva AD. Noninvasive diagnostic method on the base of interaction of hemodynamic parameters and blood glucose level. KBSU News 2015; 5(3): 56-62. Russian (Эльбаев А.Д., Эльбаева А.Д. Неинвазивный способ диагностики гликемии на основе взаимосвязи параметров гемодинамики и уровня глюкозы в крови. Известия КБГУ 2015; 5(3): 56-62).
11. Elbaev AD, Kurdanov HA, Elbaeva AD. Patent RU 2368303 "Noninvasive method for determining the concentration of blood glucose". Publ. 27.09.2009. Bul. № 27. Russian (Эльбаев А.Д., Курданов Х.А., Эльбаева А.Д. Патент RU 2368303. Способ неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови. Опублик. 27.09.2009 Бюл. № 27).
12. Elbaev AD, Elbaeva RI, Kurdanov HA, Perkovskij RA. Patent RU 2317008 "Device for noninvasive determination of the concentration of blood glucose". Publ. 20.02.2008. Bul. № 5. Russian (Эльбаев А.Д., Эльбаева Р.И., Курданов Х.А., Перковский Р.А. Патент RU 2317008. Устройство для неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови. Опублик. 20.02.2008. Бюл. № 5).

Выявление эректильной дисфункции и ее связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа

Мехдиев С. Х.¹, Мустафаев И. И.¹, Мамедов М. Н.²

¹Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева. Баку, Азербайджан; ²ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с эректильной дисфункцией (ЭД) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в азербайджанской популяции.

Материал и методы. В одномоментном клинико-эпидемиологическом исследовании участвовали 153 мужчины 30-69 лет, которые отвечали на вопросы анкеты "ARIC" по ЭД, степень тяжести которой оценивалась по балльной системе. В то же время была определена взаимосвязь между различными факторами риска и ЭД.

Результаты. Установлено, что с увеличением возраста больных СД-2, у курящих и злоупотребляющих алкоголем, лиц с повышенным индексом массы тела, повышенным уровнем артериальной гипертензии, пониженной физической активностью, продолжительным заболеванием и неадекватным контролем гликемии, частота распространения ЭД различных степеней тяжести была статистически значимо выше. В азербайджанской популяции среди больных

СД-2 ЭД была обнаружена у 90,2%. Установлена тесная взаимосвязь между сочетанием всех изучаемых факторов и степенью тяжести ЭД.

Заключение. Реализация адекватных лечебно-профилактических мероприятий позволит улучшить эректильную функцию и может оказать положительное влияние на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эректильная дисфункция, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-65-70>

Поступила 01/11-2016

Принята к публикации 06/02-2017

Erectile dysfunction screening and its relation with the risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetes

Mekhdiev S. Kh.¹, Mustafayev I. I.¹, Mamedov M. N.²

¹A. Aliev Azerbaijan State Institute of Physician Improvement. Baku, Azerbaijan; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the relations of cardiovascular risk factors and erectile dysfunction (ED) in type 2 diabetes patients (DM2) in Azerbaijan population.

Material and methods. Into the momentary, clinical and epidemiological study, 153 males were included, age 30-69 y.o., responded for the "ARIC" survey on ED, with the grade of disorder measured in points. The various risk factors were evaluated as well.

Results. It is found that in DM2 patients, with the age, in smokers and alcoholics, in overweight, in raised blood pressure, low physical activity, with long lasting disease and inadequate glycemia control, the prevalence

of ED of various grades was statistically significantly higher. In Azerbaijan population among DM2 patients, ED was found in 90,2%.

There was close relation revealed, for all studied factors and ED severity.

Conclusion. The adequate prevention and treatment strategies will make it to improve erectile function and might influence positively the prognosis of cardiovascular diseases.

Key words: type 2 diabetes mellitus, erectile dysfunction, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 65–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-65-70>

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭД — эректильная дисфункция, ЭФ — эректильная функция, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Эректильная дисфункция (ЭД) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) наиболее часто распространенная патология. Согласно результатам исследований, проведенных в различных регионах, частота ЭД у больных СД составляет 50-83% [1-3]. Известно,

что наряду с ухудшением показателей качества жизни, ЭД считают серьезным предиктором сердечно-сосудистой патологии [4].

ЭД — мультифакториальное заболевание. Доказано, что между возрастом больных, поведенче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: + 994513744890

e-mail: smehdiyev@mail.ru

[Мехдиев С. Х.* — доцент кафедры терапии, Мустафаев И. И. — профессор, зав. кафедрой терапии, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

скими факторами риска (ФР): курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, артериальной гипертензией (АГ), продолжительностью СД, уровнем гликемии и степенью тяжести ЭД существует тесная взаимосвязь [5-7]. Эти ФР отличаются в различных климатогеографических, этнических и других популяциях [8, 9]. Поэтому, своевременное выявление ФР ЭД у больных СД-2 в каждом регионе, их адекватная коррекция, проведение мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению, профилактику жизненно опасных сердечно-сосудистых осложнений, характеризующихся похожими ФР, может иметь неоценимое значение [6, 7, 10].

Целью представленного исследования явилось определение взаимосвязи ФР с ЭД у больных СД-2 в азербайджанской популяции.

Материал и методы

В настоящем, одномоментном, клинико-эпидемиологическом исследовании участвовали 153 мужчины в возрасте 30-69 лет (средний возраст $53,3 \pm 6,7$ лет). Выборка состояла из лиц с СД-2, лечившихся как стационарно, так и амбулаторно. Больные СД типа I, с онкологическими, гематологическими, диффузными соединительнотканными, психическими заболеваниями и участвующие в других исследованиях, в выборку не были включены.

Больные были анкетированы по русифицированной версии стандартного опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), включающего возраст больных, статус курения, потребление алкоголя, физическую активность, эректильную функцию (ЭФ), определение артериального давления и индекса массы тела (ИМТ), диабетический статус, а также продолжительность СД.

Шкала по оценке ЭФ устанавливалась на основании международного индекса ЭФ. По баллам, полученным

на основании ответов больных, определяли степень нарушения ЭФ: 22-25 баллов показывают нормальную ЭФ, 17-21 балл — легкая степень нарушения, 12-16 — средне-легкая степень, 8-11 — средняя степень, 5-7 баллов — тяжелая степень нарушения ЭФ.

Больные были распределены по возрастному интервалу: 30-49, 50-59 и 60-69 лет.

Пациенты, регулярно выкуривающие в течение суток ≥ 1 сигарет/папирос, оценивались как курящие.

Если больной в течение недели ≥ 5 раз выпивал ≥ 7 бутылок пива, и/или ≥ 700 г крепкого вина, и/или ≥ 1 л вина, и/или ≥ 300 г водки и других крепких спиртных напитков, считался, злоупотребляющим алкоголем. Если употребление спиртных напитков было меньше указанных количеств, то это оценивалось, как мало употребляющий алкоголь. В зависимости от количества употребления алкоголя, больные были распределены по группам: злоупотребляющие алкоголем, мало употребляющие и совсем не употребляющие.

Согласно принятым международным критериям, ИМТ оценивали следующим образом: $18-25 \text{ кг/м}^2$ — норма; $25-29 \text{ кг/м}^2$ — повышенная масса тела; $30-34 \text{ кг/м}^2$ — I степень ожирения; $35-39 \text{ кг/м}^2$ — II степень ожирения; $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ — III степень ожирения.

Измерение артериального давления проводилось ртутным манометром в положении больного сидя, после 10-минутного покоя с 5-минутным интервалом 2 раза с точностью до 2 мм рт.ст. по методу Короткова. Для расчета использовали среднее значение 2 измерений.

Больные с нормальной физической активностью считались те, которые вели сидячий образ жизни < 5 час, и были активны ≥ 30 мин в течение сут., и/или занимающиеся физическими упражнениями не меньше 2 час в течение недели. Если показатели физической активности не соответствовали указанным, то больные считались с низкой физической активностью.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли экспресс-методом на аппарате "CLOVER A1" (Южная Корея); значение $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ оценивалось как декомпенсация болезни.

Для статистической обработки были использованы методы вариационного (t-Стьюдент) и дискриминантного (χ^2 -Пирсона, отношение шансов) анализов. При вычислениях использовали статистические пакеты MS EXCEL-2010 и SPSS-20.

Результаты

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что ЭФ была нормальной у 1/10 (9,8%) больных СД-2, у 17,6% больных отмечалась ЭД легкой степени, у 26,1% — средне-легкой, у 26,8% — средней степени, а у 1/5 (19,7%) больных — ЭД тяжелой степени (рисунок 1).

При определении связи ЭД с возрастом, было установлено, что у больных СД 60-69 лет нормальное состояние ЭФ не наблюдалось (0%); этот показатель статистически различался в других возрастных группах: 50-59 лет — 9,3% и 30-49 лет — 16,5% (95% ДИ 2,6-16,0, $p < 0,05$ и 95% ДИ 5,5-27,5, $p < 0,01$, соответственно) (рисунок 1). При сравнении этого показателя у 50-59-летних с 30-49-летними боль-

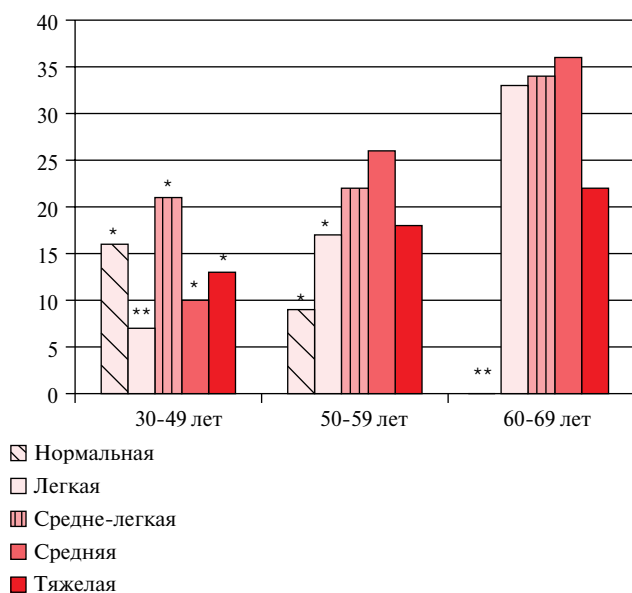


Рис. 1 Частота ЭД в различных возрастных группах (%).

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

ными, у последних частота нормальной ЭФ была достоверно выше: 9,3% и 16,5%, соответственно ($p<0,05$). При этом установлено увеличение различных степеней тяжести ЭД в зависимости от возраста больных. Установлена статистически значимая высокая выявляемость только легкой степени ЭД — 35,1% (95% ДИ 19,4-50,8), у лиц 60-69 лет в сравнении с другими возрастными группами и средне-легкой — 35,5% (95% ДИ 21,3-49,8), средней — 36,6% (95% ДИ 25,2-48,1) и тяжелой степеней — 22,5% (95% ДИ 12,6-32,4) в сравнении с больными 30-49 лет.

Что касается взаимосвязи курения с ЭД отмечено, что у некурящих в сравнении с курящими нормальная ЭФ отмечалась чаще (таблица 1). Аналогичное состояние имело место у больных с легкой, средне-легкой и средней степенью тяжести ЭД, а между статусом курения и тяжелой степенью ЭД статистически значимое различие отсутствовало.

У ~1/5 больных СД, употребляющих алкоголь в малом количестве, ЭФ была нормальной (21,7%) (95% ДИ 4,5-39,0), и этот показатель был достоверно более выражен ($p<0,01$) в сравнении с лицами, злоупотребляющими алкоголем (7,0%) (95% ДИ 1,9-12,1) и совсем не употребляющими спиртные напитки (10,3%) (95% ДИ 1,0-19,6) (рисунок 2). Частота легкой (13,9%) (95% ДИ 7,1-20,7), средне-легкой (22,8%) (95% ДИ 14,4-31,2) и средней (8,7%) (95% ДИ 3,1-14,3) степени ЭД у лиц мало употребляющих алкоголь в сравнении с злоупотребляющими лицами — 27,6% (95% ДИ 10,4-44,8); 30,4% (95% ДИ 11,2-49,6) и 35,6% (95% ДИ 26,1-45,1), соответственно, и совершенно не пьющими — 25,7% (95% ДИ 9,2-42,2); 34,5% (95% ДИ 16,9-52,1) и 29,3% (95% ДИ 15,3-43,3), соответственно, была статистически значимо низкой. Отличительной взаимосвязи между приемом алкоголя и развитием тяжелой степени ЭД не получено, причем, эта особенность была одинаковой во всех 3 группах, и не достигала статистической значимости.

При исследовании связи между ИМТ и ЭФ было установлено, что нормальная ЭФ больше была у больных СД-2 с нормальным ИМТ (таблица 2).

Этот показатель был статистически значимо высоким у больных со II и III степенями ожирения. Больше всего легкая степень ЭД присутствовала у больных с тяжелой степенью ожирения, и этот показатель был статистически достоверно выше только у больных со II степенью ожирения. Средне-легкая степень ЭД наиболее чаще диагностировали у больных с нормальным весом, а средняя степень — у лиц со II степенью ожирения. Не было установлено статистически значимого различия

Таблица 1

Взаимосвязь статуса курения с ЭФ (%)

ЭД \ СК	Курит	Не курит
Нормальная	7,7	21,7**
Легкая	21,7*	12,0
Средне-легкая	30,4*	21,4
Средняя	30,0*	18,7
Тяжелая	17,4	20,0

Примечание: СК — статус курения, * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

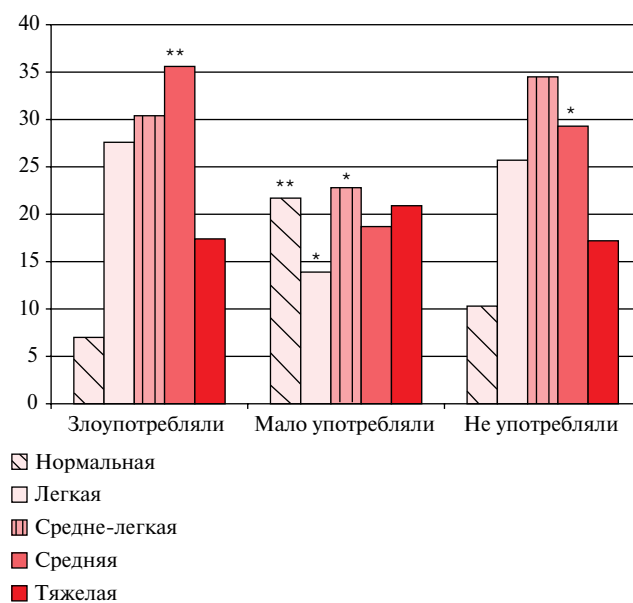


Рис. 2 Взаимосвязь между нарушением ЭФ и приемом алкоголя (%).

Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Таблица 2

Взаимосвязь ИМТ с ЭФ (%)

ЭД \ ИМТ	<25 кг/м ²	25-29 кг/м ²	30-34 кг/м ²	35-39 кг/м ²	≥40 кг/м ²
Нормальная	18,2	13,3	10,2	7,7*	4,8*
Легкая	18,2	23,3	15,4	10,2	28,6*
Средне-легкая	45,4	26,6*	30,8*	15,4**	23,8*
Средняя	10,1**	13,3**	28,9*	43,6	23,8*
Тяжелая	18,2	23,3	17,3	20,5	19,0

Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Таблица 3

Взаимосвязь форм физической активности с нарушением ЭФ (%)

ЭД	ФА	Малоподвижность	Нормальная ФА
Нормальная		9,0	10,7
Легкая		20,5*	14,7
Средне-легкая		30,8*	21,3
Средняя		20,5	33,3*
Тяжелая		19,2	20,0

Примечание: ФА — физическая активность, * — $p < 0,05$.

Таблица 4

Зависимость частоты нарушений ЭФ от статуса контроля СД (%)

ЭД	HbA _{1c} <7%	≥7%
Нормальная	20,0*	12,2
Легкая	10,0	19,5*
Средне-легкая	24,4	50,0*
Средняя	4,5	12,2*
Тяжелая	10,6	20,0*

Примечание: * — $p < 0,05$.

в выявлении тяжелой ЭД в зависимости от градации ИМТ.

Несмотря на то, что у лиц без АГ в сравнении с больными АГ нормальную ЭФ наблюдали чаще, однако это различие не было статистически значимо — 10,7% и 7,5%, соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 3). Что касается частоты ЭД в зависимости от наличия и отсутствия АГ, установлено, что частота легкой — 15,2% и 13,0%, соответственно, и тяжелой — 20,5% и 18,7%, соответственно, степени ЭД статистически значимо не отличалась, тогда как частота средне-легкой — 21,5% (95% ДИ 11,3-31,7) и 29% (95% ДИ 16,4-41,6), соответственно, и средней — 20,5% (95% ДИ 9,7-31,3) и 34,1% (95% ДИ 20,6-47,6), соответственно, степени ЭД более выраженной ($p < 0,05$) была у больных АГ.

В частоте нормальной ЭФ в зависимости от степени физической активности статистически значимое различие отсутствовало (таблица 3). Как ни парадоксально, у больных с нормальной физической активностью более часто отмечалась средняя степень ЭД, нежели у больных с низкой, а более легкие степени нарушений ЭФ (легкая, средне-легкая) преобладали у лиц с низкой физической активностью. Частота тяжелой степени ЭД не зависела от степени физической активности.

По продолжительности болезни все пациенты распределялись следующим образом: до 6 лет — 40,5%; от 6 до 11 лет — 35,3%; 11-16 лет — 15,7%; 16-20 лет — 5,9% и ≥21 года — 2,6%. Как следовало ожидать, с увеличением продолжительности забо-

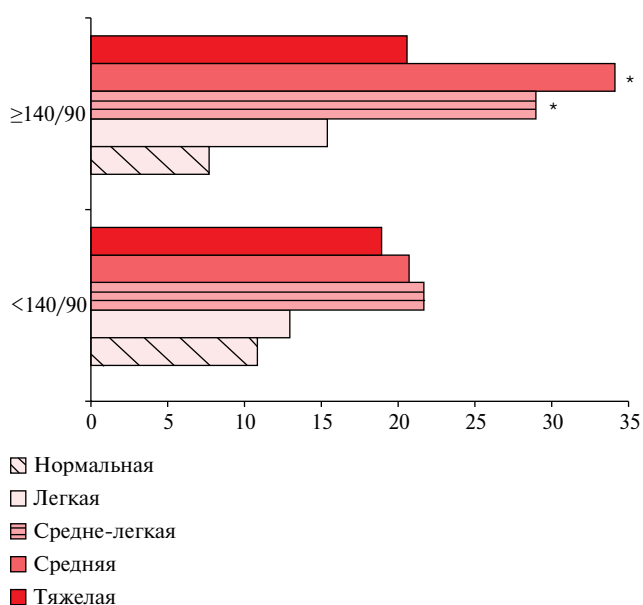


Рис. 3 Частота ЭД в зависимости от уровня артериального давления (%).

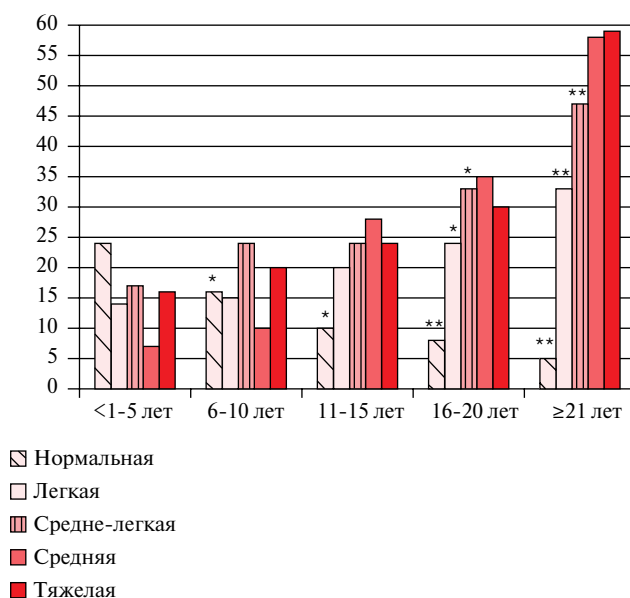
Примечание: * — $p < 0,05$.

Рис. 4 Взаимосвязь между продолжительностью СД и показателями ЭД (%).

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

левания частота нарушений ЭФ заметно нарастала (рисунок 4). Количество больных с нормальной ЭФ при продолжительности СД до 5 лет было наибольшим — 25% (95% ДИ 18,3-31,7), причем это статистически достоверно отличалось у больных СД с >5-летним стажем. У больных с самой низкой продолжительностью СД легкая степень ЭД встречалась в 14,9% случаях (95% ДИ 5,2-29,6), а при продолжительности болезни >21 года этот показатель увеличивался в >2 раза — 33,3% (95% ДИ 1,9-64,7) ($p < 0,01$). У обследованных больных СД-2

со средне-легкой, средней и тяжелой степенью ЭД наблюдались аналогичные изменения в зависимости от продолжительности болезни.

Ассоциация между контролем гликемии и частотой ЭД у больных СД-2 представлена в таблице 4. Нормальная ЭФ в ~2 раза чаще встречалась у больных с адекватным контролем гликемии, а при декомпенсации заболевания частота различных степеней тяжести ЭД была статистически достоверно выше в сравнении с больными с уровнем $HbA_{1c} < 7\%$.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что частота ЭД у больных СД-2 в азербайджанской популяции была высокой, и составила 90,2%.

В развитии и прогрессировании степени тяжести ЭД возраст считается самым значимым ФР [5, 6]. У больных СД-2, участвующими в представленном исследовании, отмечена схожая зависимость между возрастом и ЭД. В сравнении с исследованиями, выполненными в других регионах [3], в настоящей популяции частота ЭД в зависимости от возраста была выше, и составила 84,4% у лиц 40-49 лет, а у лиц ≥ 60 лет — 100%. Сходные показатели в популяции Марокко составили 60% и 94,5%, соответственно [3].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что между курением, его продолжительностью и возникновением ЭД, усугублением ее развития установлена тесная взаимосвязь. Учитывая это, изменением образа жизни больных и отказом от вредных привычек, в т.ч. от курения, можно остановить прогрессирование ЭД [7]. Была установлена ассоциация курения с ЭД не в отдельности, а в совокупности с другими ФР.

Показано, что на фоне приема алкоголя в малом количестве вероятность возникновения ЭД значительно снижается [5]. Согласно результатам настоящего исследования, среди лиц, употребляющих алкоголь в малом количестве, частота ЭД была самой низкой, следующими были лица, не употребляющие спиртные напитки. О негативном влиянии употребления алкоголя в большом количестве на ЭФ имеются многочисленные сообщения [7, 10], которые подтверждают полученные результаты. Высокая частота распространения среди больных СД тяжелой степени ЭД зависит не только от статуса приема алкоголя в отдельности, но и также в комплексе с другими ФР [7, 10], что можно объяснить развитием нейро- и ангиопатий [9].

При анализе взаимосвязи ИМТ с ЭД было установлено, что среди больных со средне-легкой степенью ЭД наблюдался «парадокс ожирения» (obesity paradox) [11]. А именно, ожирение и повышенная масса тела способствует по неизвестному

механизму относительному улучшению ЭФ в сравнении с теми, у кого нормальный ИМТ, но это не может относиться ко всем больным, т.к. ожирение считают одним из общепринятых ФР, ухудшающих ЭФ [6]. Этот факт был подтвержден у больных с легкой и средней степенью ЭД в представленной популяции.

По данным ранее выполненного исследования отмечено, что ЭД наиболее часто встречается у больных АГ, в свою очередь, АГ в отдельности и в комбинации с другими ФР считается серьезным предиктором ЭД [2, 3, 7]. Эти сведения согласуются с полученными данными. Обнаружена высокая распространенность ЭД среди больных СД, получающих антигипертензивное лечение [12]. Следовательно, на частоту ЭД у обследованных больных АГ, может оказывать и прием некоторых антигипертензивных препаратов.

Известно, что повышение физической активности оказывает протективное действие на ЭД [2] и по сравнению с лицами с низкой физической активностью, частота ЭД отмечается на 10% меньше [13]. В представленной популяции были получены аналогичные данные.

Установлено, что с увеличением продолжительности СД и на фоне неадекватного контроля гликемии развитие и увеличение степени тяжести ЭД ускоряются [5, 6]. У 1/3 мужчин с впервые диагностированным СД-2 была выявлена ЭД [14], а у лиц с СД > 15 лет частота этой патологии доходила до 93,3% [3]. Поэтому в развитии ЭД контроль гликемии играет немаловажное значение, и ее прогрессирование тесно связано с неадекватным метаболическим статусом [15]. Однако имеют место противоречивые данные о том, что между уровнем контроля гликемии и ЭД нет никакой зависимости [1], и она может довольно часто проявляться даже у больных с низким уровнем HbA_{1c} [16]. Причины этого противоречия можно объяснить тем, что изучаемые факторы оказывают влияние на ЭД не по отдельности, а в основном в комбинации [1, 2, 6, 7, 10, 12, 14]. Несомненно, совместная адекватная коррекция всех факторов образа жизни позитивна для ЭФ, т.к. снижает развитие рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

Обычно у больных СД тяжелая степень ЭД считают в прогностическом плане негативным состоянием, хотя доказано, что именно у больных с легкой степенью ЭД наиболее высока вероятность развития кардиоваскулярных осложнений [17]. Поэтому независимо от степени тяжести, ЭД необходимо считать серьезным ФР ССЗ [6].

Заключение

Таким образом, у 90,2% обследованных больных СД-2 обнаружена ЭД. Была установлена тесная взаимосвязь между возрастом больных, поведенче-

скими факторами: курением, употреблением алкоголя, физической активностью, ИМТ, АГ, продолжительностью СД, уровнем контроля гликемии, частотой и степенью тяжести ЭД. В развитии и прогрессировании ЭД немаловажную роль играют ФР не в отдельности, а в комплексе. Учитывая тот факт,

что ЭД служит серьезным предиктором ССЗ, необходимо проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения ее развития у больных СД-2, что приведет не только к улучшению качества жизни больных, но и прогноза ССЗ.

Литература

1. Al Mogbel TA. Erectile dysfunction and other sexual activity dysfunction among Saudi type 2 diabetic patients. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; 8(4): 347-59.
2. Ghalayni IF, Al-Ghazo MA, Al-Azab R, et al. Erectile dysfunction in a Mediterranean country: results of an epidemiological survey of a representative sample of men. *Int J Impot Res* 2010; 22(3): 196-203.
3. EL AY, Berraho M, Benslimane A, et al. Diabetes and erectile dysfunction in Morocco: epidemiological study among outpatients. *East Mediterr Health J* 2008; 14(5): 1090-100.
4. Ayasthi A, Grover S, Bhansali A, et al. Erectile dysfunction in diabetes mellitus contributes to poor quality of life. *Int Rev Psychiatry* 2011; 23(1): 93-9.
5. Kiskac M, Zorlu M, Cakirca M, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Turkish diabetic men. *Niger J Clin Pract* 2015; 18(2): 209-12.
6. Ahmed I, Aamir A, Amxar E, et al. Erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus in northern Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(12): 1486-90.
7. Olugbenga-Bello AL, Adeove OA, Adeomi AA, Olajide AO. Prevalence of erectile dysfunction and its risk factors among adult men in a Nigerian community. *Niger Postgrad Med J* 2013; 20(2): 130-5.
8. Lo WH, Fu SN, Wong CK, Chen ES. Prevalence, correlates, attitude and treatment seeking of erectile dysfunction among type 2 diabetic Chinese men attending primary care outpatient clinics. *Asian J Androl* 2014; 16(5): 755-60.
9. Cander S, Coban S, Altuner S, et al. Prevalence and correlated of erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional single-center study among Turkish patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(6): 324-9.
10. Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2008; 10(1): 28-35.
11. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012; 23; 155(1): 56-65.
12. Bener A, Al-Ansari, Al-Hamaq AO, et al. Prevalence of erectile dysfunction among hypertensive and nonhypertensive Qatari men. *Medicine (Kaunas)* 2007; 43(11): 870-8.
13. Gingliano F, Moiorino M, Bellastella G, et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010; 22(3): 204-9.
14. Al-Hunayan A, Al-Mutar M, Kehinde EO, et al. The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJH Int* 2007; 99(1): 130-4.
15. Lopez MCM, Heredia VME, Gonzalez HR, Rosales PE. Erectile dysfunction among diabetic patients. *Rev Med Chil* 2013; 141(12): 1555-9.
16. Derosa G, Tinelli C, D'Angelo A, et al. Glycometabolic profile among type 2 diabetic patients with erectile dysfunction. *Endocr J* 2012; 59(7): 611-9.
17. Cho SY, Son H, Kon SW, Paick JS. Should men with mild erectile dysfunction be closely evaluated for cardiovascular diseases in the Korean population? *Aging Mal* 2014; 17(2): 81-6.

Ложноположительный диагноз инфаркта миокарда при синдроме ранней реполяризации желудочков у спортсмена

Бадтиева В. А., Шарыкин А. С., Павлов В. И., Пачина А. В.

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

Синдром ранней реполяризации желудочков очень часто встречается на электрокардиограмме спортсменов, служит проявлением ваготонии, и является привычным изменением у лиц, занимающихся спортом. В ряде случаев синдром ранней реполяризации желудочков может имитировать признак, характерный для патологических состояний, в т.ч. для острого инфаркта миокарда, что создает серьезные проблемы при дифференциальной диагностики, и может сопровождаться вынесением ложных заключений.

Ключевые слова: спортивное сердце, синдром ранней реполяризации желудочков, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 71–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-71-72>

Поступила 06/10-2016

Принята к публикации 08/11-2016

False positive diagnosis of myocardial infarction in early repolarization syndrome

Badtieva V. A., Sharykin A. S., Pavlov V. I., Pachina A. V.

Clinics for Sport Medicine (branch № 1) of Moscow Scientific-Practitioner Center for Medical Rehabilitation, Regenerative and Sport Medicine. Moscow, Russia

Early repolarization syndrome is common as ECG finding in sportsmen, and is usually due to vagotony, being usual in sportsmen. Sometimes the early repolarization might mimic pathological signs, e.g. acute myocardial infarction, that is a challenge for differential diagnostics, leading to false diagnostic decisions.

Key words: sportsman heart, early repolarization syndrome, coronary heart disease, myocardial infarction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 71–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-71-72>

ИМ — инфаркт миокарда, СРПЖ — синдром ранней реполяризации желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Пациент У., возраст 30 лет, длительное время занимается легкой атлетикой — бегом на длинные и средние дистанции, официальный стаж занятий спортом приближается к 20 годам. В рамках профилактического обследования выполнено электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. У врача вызвало подозрение элевация сегмента ST на ЭКГ, напоминающей *острую стадию инфаркта миокарда (ИМ)* (рисунок 1). Пациент был госпитализирован. В отделении кардиореанимации выполненный тропониновый тест оказался отрицательным.

Зарегистрирована синусовая брадикардия — частота сердечных сокращений (ЧСС) <40 уд./мин, на суточном мониторе ночная ЧСС достигала 27 уд./мин. На эхокардиограмме (ЭхоКГ) — погранично высокие показатели толщины межжелудочковой перегородки — 13 мм при норме <12 мм, толщины задней стенки левого желудочка — 13 мм при норме <12 мм, размеров левого предсердия —

39 мм при норме <40 мм. Фракция выброса левого желудочка не выходила за рамки нормальных значений (>60%), и составила 70%. Дискинезий стенок не обнаружено. Диагноз: постмиокардитический кардиосклероз; дисфункция синусового узла; синусовая брадикардия; недостаточность кровообращения I степени.

Однако: данных за повреждение сердечной мышцы, кроме стойкой (!) элевации сегмента ST, не отмечено; результаты ЭхоКГ не указывали на нарушение сократимости; данные чреспищеводной электростимуляции исключили синдром слабости синусового узла; достаточная фракция выброса и высокая толерантность к физической нагрузке свидетельствовали против наличия сердечной недостаточности.

При выписке пациенту было рекомендовано *избегать интенсивных физических нагрузок и участия в соревнованиях.*

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 961-38-44

e-mail: mnpcsm@mail.ru

[Бадтиева В. А. — д.м.н., профессор, заведующая Клиникой спортивной медицины, Шарыкин А. С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Павлов В. И.* — д.м.н., в.н.с., зав. отделением функциональной диагностики и спортивной медицины, Пачина А. В. — врач функциональной диагностики].

Таблица 1

Дифференциально-диагностические признаки ИМ и СРРЖ

СРРЖ	Острый ИМ
Чаще встречается у лиц молодого возраста	Возникает чаще у пациентов >35 лет
Характерен для спортсменов (80-90%)	ИБС и ИМ, как ее проявление, являются большой редкостью у действующих спортсменов
Лица с СРРЖ не имеют факторов риска ИБС	Пациенты имеют факторы риска ИБС
Не сопровождается клиническими проявлениями	Сопровождается характерными клиническими проявлениями
Имеется точка J	На ЭКГ не имеется очевидной точки J
Элевация ST часто сопровождается высоким зубцом T	Элевация сегмента ST часто сопровождается отрицательным зубцом T
Характерны брадиформы нарушения ритма при регистрации у тренированных лиц	Может сопровождаться как бради-, так и тахизависимыми нарушениями ритма
Не сопровождается снижением сократимости и дискинезиями на ЭхоКГ	Сопровождается снижением сократимости и дискинезиями на ЭхоКГ
Нет клинических признаков сердечной недостаточности	Могут возникать клинические признаки сердечной недостаточности
Высокая толерантность в нагрузочном тесте	Низкая толерантность в нагрузочном тесте

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

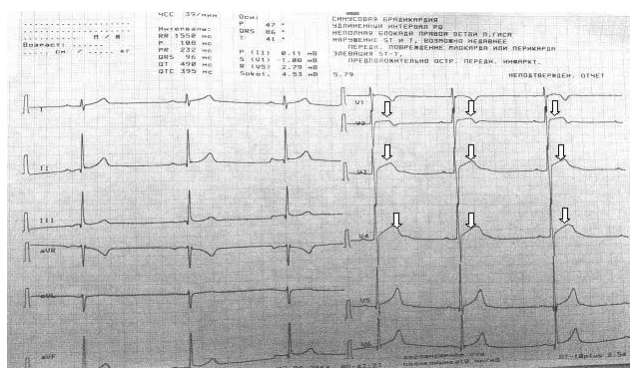


Рис. 1 Синусовая брадикардия с выраженной элевацией ST и отрицательным зубцом T в V2; инфарктоподобная ЭКГ (стрелками отмечены наиболее выраженные изменения).



Рис. 2 Максимальный ступенчатый тредбан-тест с газоанализом (эргоспирометрия) спортсмена (пациента) У., 30 лет.

Примечание: VO_2 (мл/мин/кг) — потребление кислорода, VCO_2 (мл/мин/кг) — экскреция углекислоты, W (Вт) — мощность ступенчато возрастающей нагрузки, AT — anaerobic threshold (ПАНО) (комментарии в тексте).

При обследовании через год в клинике спортивной медицины на ЭхоКГ наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Проведен максимальный ступенчато-нарастающий тредбан-тест с газоанализом (эргоспирометрия) (рисунок 2) [1]. Максимально достигнутая скорость бега — 19 км/час; максимальная мощность выполненной работы ($W_{\max}$) — 323 Вт; максимальное потребление кислорода в тесте (МПК, или $\text{VO}_{2\max}$) — 59 мл/мин/кг; максимальная вентиляция легких — 135 л/мин; максимальная ЧСС в тесте — 197 уд./мин. Порог анаэробного обмена (ПАНО, или AT), определенный методом “перекреста” (пересечение трендов

O_2 и CO_2) соответствует потреблению кислорода — 49,8 мл/мин/кг и ЧСС — 169 уд./мин. Результаты показали высокую толерантность пациента к выполнению физической работы, и хорошо коррелировали с показателями покоя, характерными для спортсменов: брадикардия, гипертрофия миокарда и др. Брадикардия в покое является следствием ваготонических влияний [2].

Все выявленные изменения свидетельствовали о наличии на ЭКГ синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ), являющегося проявлением спортивного сердца (таблица 1) [3, 4].

Литература

1. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2010; 122: 191-225.
2. Maron BJ, Zipes DP. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Preamble, Principles, and General Considerations. JACC 2015; 66(21): 2343-9.
3. Corrado D, Biffi A, Basso C, et al. 12-lead ECG in the athlete: physiological versus pathological abnormalities. Br J Sports Med 2009; 43: 669-76. Review.
4. Zeppilli P. ECG in medicina dello sport. CESI; 2009; 114 p.

Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Драпкина О. М.^{1,2}, Дуболазова Ю. В.¹, Елиашевич С. О.¹

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

Высокий индекс массы тела — доказанный фактор риска сердечной недостаточности (СН) как со сниженной фракцией выброса (ФВ), так и с сохраненной ФВ. В качестве первичной профилактики, а также в целях предотвращения прогрессирования хронической СН, лечение сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение рассматривают как патогенетически обусловленный подход. Безопасность и эффективность терапии ожирения при СН с сохраненной ФВ изучены мало. Не утихают дискуссии о наличии так называемого “парадокса ожирения”, согласно которому повышение индекса массы тела ассоциировано с низким риском общей смертности. Как известно, ожирение ассоциировано с гипертрофией и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Длительность существования морбидного ожирения влияет на обратимость изменений ЛЖ в ответ на снижение веса. Важно

также, что при наличии ожирения наблюдается четырехкратное увеличение распространенности обструктивного апноэ во сне, которое участвует в патогенез СН. В статье представлен обзор имеющихся публикаций о безопасности и эффективности применения немедикаментозных методов лечения ожирения при СН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ожирение, диета, физическая активность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 73–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-73-80>

Поступила 14/11-2016

Принята к публикации 19/01-2017

The role of diet and physical activity in therapy of cardiovascular patients with normal ejection fraction

Drapkina O. M.^{1,2}, Dubolazova Yu. V.¹, Eliashevich S. O.¹

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

High body mass index is a proven risk factor for heart failure (HF) with either reduced and normal ejection fraction (EF). As primary prevention, and to prevent progression of chronic HF, it is pathogenetically evident to manage comorbidities as arterial hypertension, diabetes, obesity. Safety and efficacy of obesity treatment for HF with normal EF course is not studied well. There is still a discussion on the “obesity paradox” taken that body mass index increase is associated with lower risk of overall mortality. It is known that obesity is related to hypertrophy and dysfunction of the left ventricle (LV). Duration of morbid obesity course influences the reversibility of LV changes in response to weight

reduction. It is important as well, that in obesity there is four-time growth of prevalence of obstructive sleep apnea that plays role in HF pathogenesis. The article provides review of recent publications on safety and efficacy of non-medication methods for obesity treatment in HF with normal EF.

Key words: heart failure with normal ejection fraction, obesity, diet, physical activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 73–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-73-80>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МПК — максимальное потребление кислорода, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СН-сНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СН-срФВ — сердечная недостаточность со средней фракцией выброса, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрий-уретический пептид, NYHA (New-York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация сердца, VO_{2max} — время максимального физического усилия.

Введение

В развитых странах распространенность сердечной недостаточности (СН) составляет ~1-2% среди взрослого населения. У лиц >70 лет она достигает >10% [1]. Пожизненный риск развития СН

в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 73% для женщин. Доля пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) по данным клинических исследований варьирует от 22% до 73% в зависимости от определения, используемого при поста-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 454-11-32

e-mail: Drapkina@bk.ru

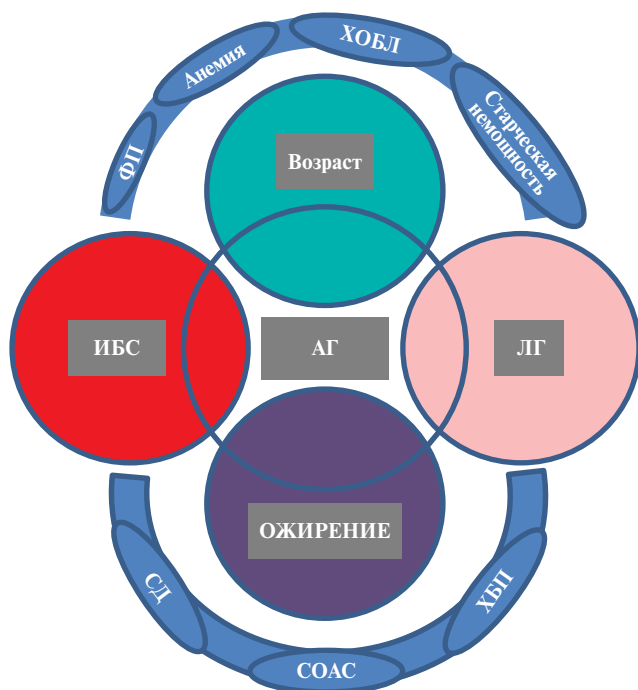
[Драпкина О. М.* — ¹д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, первый заместитель директора по научной и лечебной работе, ²профессор кафедры факультетской терапии, Дуболазова Ю. В. — к.м.н., с.н.с., Елиашевич С. О. — лаборант-исследователь].

Таблица 1

Определение СН-сФВ, СН-срФВ и СН-снФВ, адаптировано по [1]

Тип СН	СН-снФВ	СН-срФВ	СН-сФВ
Критерий	1 Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	2 ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ ≥50%
	3 -	1. Повышенный уровень НУП. 2. Один из дополнительных критериев: А. Значимое структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ДЛП), Б. Диастолическая дисфункция	1. Повышенный уровень НУП. 2. Один из дополнительных критериев: А. Значимое структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или ДЛП) Б. Диастолическая дисфункция

Примечание: НУП — натрийуретический пептид, ДЛП — дилатация левого предсердия.

Рис. 1 Фенотипы СН-сФВ и коморбидность, адаптировано по [3].
Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек.

новке диагноза, коморбидности, пола, возраста лиц в изученной популяции и года публикации результатов исследования.

В рекомендациях Европейского общества по СН 2016г предложена новая классификация СН, основанная на величине ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) (таблица 1). У пациентов с ФВ ЛЖ ≥50% и соответствующими клинико-лабораторными признаками вероятно наличие СН-сФВ. Наличие только лишь ультразвуковых признаков диастолической дисфункции не доказывает диагноз СН.

В отдельную группу выделена СН со средней ФВ (СН-срФВ) от 40% до 49%, представляющая собой “серую зону”. Эксперты считают, что эта группа пациентов нуждается в тщательном наблюдении с целью определения дальнейшего прогноза.

СН со сниженной фракцией выброса (СН-снФВ) — ФВ ЛЖ <40%. Разделение пациентов с СН на группы в соответствии с величиной ФВ ЛЖ важно вследствие различной этиологии, демографических признаков, сопутствующей патологии и реакции на терапию [1].

Диагностика хронической СН-сФВ сложнее, чем диагностика СН-снФВ. У пациентов с СН-сФВ в большинстве случаев отсутствует дилатация ЛЖ, но вместо этого имеется увеличение толщины стенки ЛЖ и/или увеличение размера левого предсердия как признака повышенного давления наполнения. СН-сФВ зачастую является частью “союза” сочетанных заболеваний: сердечно-сосудистых, метаболических, патологии почек и возрастных изменений.

Ряд исследователей предлагает классифицировать СН-сФВ на основании патофизиологических механизмов, по клинко-этиологическому принципу, типу клинических проявлений и фенотипу [2]. Другие авторы выделяют только клинические фенотипы СН-сФВ и сопутствующую патологию; предлагают ориентироваться на четыре наиболее часто встречающихся фенотипа, в основе которых лежат: пожилой и старческий возраст, ожирение, легочная гипертензия (ЛГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (рисунок 1) [3].

Артериальная гипертензия (АГ) является той неизменной платформой, на которой развивается СН-сФВ. Именно поэтому врачу следует уделять особое внимание контролю артериального давления (АД) и подбору антигипертензивной терапии. По данным крупных клинических исследований, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин [4]. По данным исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial), в котором участвовали >25600 чел. из 40 стран, включая Россию, доказана эффективность телмисартана в дозе 80 мг/сут., которая была сопоставима с рамиприлом в дозе 10 мг/сут. В ходе этого исследования было продемонстрировано снижение риска

инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне его приема у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в анамнезе [4]. По данным исследований ONTARGET и PROFESS/TRANSCEND (The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes/Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) телмисартан снижает риск развития новых случаев СД-2 [5]. У пациентов с уже имеющимся СД-2 телмисартан оказывает выраженное нефропротективное действие и замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации [4]. Это имеет значение в контексте коморбидности у пациентов с СН-сФВ. Влияние телмисартана на инсулинорезистентность путем стимуляции PPAR-γ рецепторов — рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, оказывает антиокислительное, антипролиферативное действия, уменьшает воспаление [6]. Однако учитывая, что большинству пациентов с сопутствующей патологией — ожирением, СД-2 и др., предпочтительно назначение комбинации антигипертензивных препаратов. Комбинация блокаторов ангиотензиновых рецепторов и блокаторов кальциевых каналов является высоко эффективным способом контроля АД у большинства пациентов, что было показано в многочисленных клинических исследованиях. В исследовании TEAMSTA Severe (Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension) комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг 1 раз в сут. обеспечивала значительно более выраженный антигипертензивный эффект чем монотерапия, при этом 80% антигипертензивного эффекта достигалось уже через 2 нед. от начала терапии. Данная комбинация была изучена у различных групп пациентов, в т.ч. при тяжелой, неконтролируемой АГ, сопутствующем СД-2, ожирении, метаболическом синдроме. Применение комбинации телмисартана и амлодипина позволяет добиться снижения и поддержания целевых значений АД у пациентов высокого риска, включая пациентов с тяжелой АГ, СД-2 и ожирением [7].

Возраст, ожирение, ЛГ и ИБС воздействуют на клиническое течение и прогрессирование СН-сФВ. СН-сФВ — наиболее часто встречающаяся форма СН у пожилых. Ежегодно распространенность СН среди мужчин и среди женщин удваивается с каждым десятилетием в возрасте >65 лет, а преобладание СН возрастает с 0,5% в группе 20-39 лет до ≥10% у пациентов ≥80 лет. Пациенты старшего возраста имеют значительный риск смерти после установления диагноза СН, и нормальная ФВ ЛЖ не гарантирует благоприятный исход [8].

В популяционных исследованиях получены результаты о высокой частоте СН-сФВ у лиц

пожилого и старческого возрастов. Системные изменения, связанные с возрастом приводят к дисфункции миокарда на “тонком” молекулярном уровне. В новой концепции патогенеза СН-сФВ особое место уделяется системному воспалению как фактору, ассоциированному с сопутствующей патологией и приводящему к повышению жесткости ЛЖ. Клеточные и молекулярные механизмы, способствующие развитию миокардиального фиброза — сниженная биоактивность оксида азота, содержание циклического гуанозин монофосфата и протеинкиназы G, также являются причиной нарушения жизнедеятельности эндотелиальной клетки, которая является неотъемлемой частью сосудистого гомеостаза. Сосудистое русло является “слабым звеном” в цепи возрастных изменений. Основным показателем патологических изменений в эндотелии служит повышение жесткости артерий. Порочный круг замыкается и, в конечном итоге, это приводит к структурным повреждениям и развитию СН-сФВ. Увеличение артериальной жесткости с возрастом можно рассматривать в качестве возможного триггера ремоделирования ЛЖ.

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания при СН-сФВ: ожирение, АГ, СД, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), анемия и поражение почек, также связаны с повышением жесткости артерий. Однако стоит отметить, что степень артериальной жесткости выше у пациентов с СН-сФВ, чем у пациентов с такими же сопутствующими заболеваниями, но без СН.

Фенотип “СН-сФВ — ожирение”

Учитывая большую распространенность ожирения во всем мире, целесообразно более подробно остановиться на фенотипе СН-сФВ, связанном с ожирением, и терапии таких пациентов. Высокий индекс массы тела (ИМТ) — доказанный фактор риска для впервые возникшей СН-сФВ и СН-сФВ. Наличие ожирения у пациента осложняет диагностику СН. Это происходит в связи с тем, что при ожирении, так же как при манифестации СН, наблюдаются одышка, сниженная толерантность к физическим нагрузкам и отеки голеней. А наличие большого количества жировой ткани затрудняет получение качественного эхокардиографического изображения [1].

Впервые связь между ожирением и СН-сФВ была отмечена в популяции афроамериканских женщин. По данным исследования I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) ожирение отмечено у 34% пациентов с СН-сФВ [9].

Как известно, ожирение ассоциировано с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) и начальной дисфункцией ЛЖ. В исследовании Dallas Heart Study, центральное (абдоминальное) ожирение коррелировало

с концентрической ГЛЖ, а ожирение по типу “груши” — с эксцентрической ГЛЖ [10].

В ходе проведения ряда клинических исследований были выявлены особенности фенотипа ожирения при СН-сФВ. Среди них можно выделить две главных: корреляция ожирения с артериальной жесткостью у женщин, но не у мужчин, и обратимость изменений ЛЖ в ответ на снижение веса в зависимости от длительности существования морбидного ожирения. Важно также, что при наличии ожирения наблюдалось четырехкратное увеличение распространенности СОАС, которое участвует в патогенезе СН-сФВ посредством различных механизмов: симпатической активации и повышения постнагрузки на ЛЖ; гипоксической легочной вазоконстрикции и снижения преднагрузки на ЛЖ; окислительного стресса и стимуляции воспаления; гипоксии как фактора риска предсердных и желудочковых аритмий [11].

Ведущие механизмы формирования симптомов при СН-сФВ

Существенное внимание уделяется определению центральных и периферических механизмов, лежащих в основе одышки и сниженной физической работоспособности у пациентов с СН.

Основным симптомом у пациентов с СН-сФВ, даже в период компенсации, является выраженная непереносимость физической нагрузки. Она может быть объективно измерена как снижение максимального потребления кислорода (МПК) во время максимального физического усилия ($VO_{2\text{макс}}$), и является определяющим фактором прогноза и качества жизни. МПК может быть измерено во время дозированной физической нагрузки. У испытуемых подсчитывают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а МПК рассчитывают путем экстраполяции кривой зависимости “нагрузка — ЧСС”. Обычно для этой цели используются формулы или номограммы, отражающие линейную зависимость между мощностью нагрузки, с одной стороны, и ЧСС или текущим потреблением кислорода — с другой.

Снижение МПК у пациентов СН-сФВ может быть вызвано уменьшением сердечного выброса, сниженной доставкой кислорода к тканям или нарушенной утилизацией кислорода при выполнении физической нагрузки скелетными мышцами. Более ранние исследования свидетельствуют о том, что МПК при СН-сФВ снижается за счет вторичного уменьшения сердечного выброса вследствие невозможности повышения конечного диастолического давления и ударного объема сердца посредством механизма Франка-Старлинга [12].

Учитывая, что большую часть пациентов с СН-сФВ составляют люди пожилого возраста, заслуживает внимания взаимосвязь саркопенического ожирения и физической работоспособности. Под сар-

копеническим ожирением понимают наличие избыточной жировой массы и сниженной мышечной массы. Данная форма ожирения является не просто сочетанием двух состояний, но патогенетически связанным процессом, приводящим к кардио-метаболическим и функциональным нарушениям [13].

Исследование SICA-HF (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure) показало, что мышечная атрофия является частой сопутствующей патологией у пациентов с СН-сФВ, и ассоциирована с худшей переносимостью физической нагрузки по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы. Большинство исследований было проведено среди пациентов с СН-сФВ. Специфические изменения в скелетной мускулатуре при СН-сФВ менее ясны. Прогрессирующее падение мышечной массы, силы и нарушение функции, которые появляются в процессе старения, связаны со снижением работоспособности (старческой немощностью) и прогрессированием СН-сФВ.

Было показано, что по сравнению со здоровыми лицами, пожилые пациенты с СН-сФВ имеют перераспределение типов волокон скелетной мускулатуры со снижением процента медленных сокращающихся волокон типа I, снижения соотношения типа I к типу II и снижения соотношения капилляров и мышечных волокон. Более того, как соотношение капилляров к мышечным волокнам, так и процент волокон I типа являются достоверными, независимыми предикторами величины МПК. По сравнению со II типом волокон, мышечные волокна I типа, количество которых снижено при СН-сФВ, имеют большую кислородную емкость и плотность митохондрий, распределены непропорционально, что снижает возможность выполнять устойчивую аэробную нагрузку. У мышей линии Dahl, чувствительных к соли, СН-сФВ связана с достоверными молекулярными, митохондриальными и гистологическими повреждениями в диафрагме и камбаловидной мышце. Физическая активность способствовала предотвращению нарушения сократительной функции как диафрагмы, так и камбаловидной мышцы, и ассоциировалась с сохранением митохондриальной функции [14]. Эти исследования дают ключ к пониманию патофизиологии СН-сФВ.

Уменьшение соотношения капилляры/мышечные волокна у пациентов с СН-сФВ также связано с саркопеническим ожирением и, возможно, приводит к сниженной диффузионной способности O_2 к скелетным мышцам во время нагрузки и, таким образом, ограничивает физическую работоспособность. Потенциальными причинами нарушения функции скелетной мускулатуры могут быть нейро-эндокринная активация, симпатическое перевозбу-

ждение, окислительный стресс, воспаление, нарушенный цикл Ca^{2+} и взаимодействия расслабления-сокращения, детренированность.

На втором месте по частоте выявления симптомов у лиц с СН-сФВ стоит одышка. В этом аспекте представляют интерес результаты недавно опубликованного исследования, целью которого было определение прогностического вклада функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association) (ФК NYHA) и других гемодинамических параметров в клинические исходы у пациентов с СН-сФВ [15]. С января 2011г по февраль 2015г в исследование были включены 193 пациента с СН-сФВ. Пациенты с более высоким ФК NYHA (III и IV; $n=136$) имели более высокий ИМТ ($p=0,004$) и более высокий уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($p=0,001$) по сравнению с лицами с незначительно выраженными симптомами — II ФК NYHA ($n=57$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что возраст ($p=0,007$), ИМТ ($p=0,002$), уровень NT-proBNP ($p<0,001$), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости кровотока через митральный клапан во время систолы предсердий ($p<0,031$), диастолическое давление в легочной артерии ($p<0,001$) были независимо ассоциированы с ФК в соответствии с классификацией NYHA. Через 21,9 мес. наблюдения, у 64 (33,2%) пациентов была зарегистрирована комбинированная конечная точка, которая включала госпитализацию по поводу СН и/или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин. Главным результатом исследования явилось то, что ФК NYHA являлся независимым предиктором комбинированного исхода — относительный риск (ОР) 2,1; ($p=0,04$), также как, и NT-proBNP — ОР 1,65; ($p<0,001$).

Одышка, как ведущий симптом у пациентов с СН-сФВ, была обусловлена комплексом факторов: высоким ИМТ, диастолической дисфункцией ЛЖ и ЛГ (рисунок 2).

Совершенно логично, что клинически эффективное вмешательство у пациентов с СН-сФВ должно быть направлено на снижение массы тела, уменьшение “жесткости” миокарда и ЛГ. В настоящее время последнее положение требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Доказательная база по немедикаментозному лечению ожирения при СН

Возраст, АГ и ожирение являются главными факторами риска увеличения артериальной жесткости. На модели мышей с метаболическим синдромом/ожирением было показано, что набор веса предшествовал повышению артериальной жесткости, которая была обратима при снижении потребления калорий и возврата к нормальному весу [16]. Также у мышей этой линии была выявлена связь

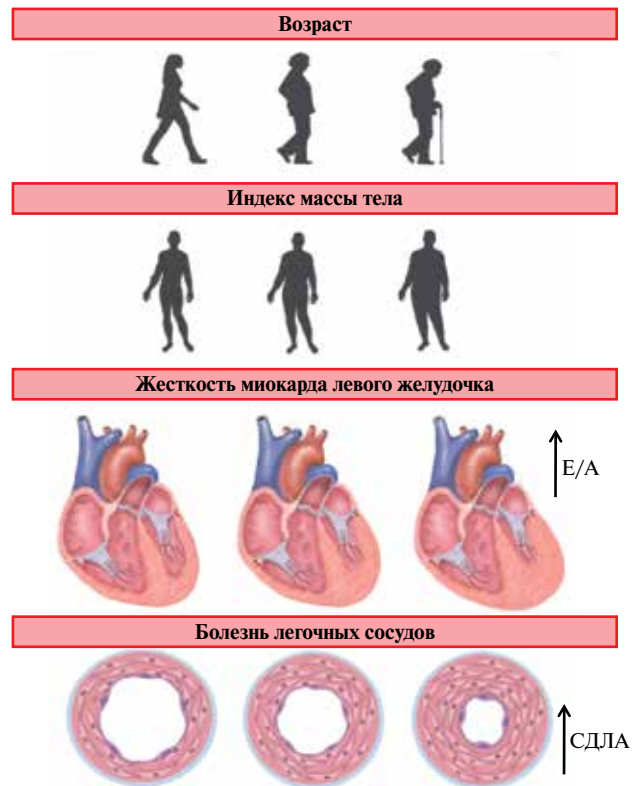


Рис. 2 Причины, влияющие на тяжесть симптомов в соответствии с классом NYHA, у пациентов с СН-сФВ, адаптировано из Daniel Dalos [11].

Примечание: СДЛА — среднее диастолическое давление в легочной артерии.

между повышенной артериальной жесткостью, активацией нервной системы, снижением биоактивности оксида азота и воспалением.

У лиц среднего и пожилого возрастов с избыточной массой тела и ожирением снижение веса при применении низкокалорийной диеты в течение 12 нед. было связано с уменьшением артериальной жесткости [17]. У лиц с морбидным ожирением в группе применения аэробных физических нагрузок и низкокалорийной диеты в течение 7 нед. было выявлено большее снижение жесткости артерий, чем в группе применения одной диеты [17].

Снижение жесткости артерий является одной из задач при лечении пациентов с СН-сФВ и ожирением. В частности, этому способствует физическая нагрузка. Всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением с СН-сФВ необходимо рекомендовать снижение массы тела. В настоящее время отмечено, что помимо соблюдения низкоуглеводной диеты с уменьшением суточного калоража на 500-600 ккал, необходима физическая активность [18].

Снижение переносимости физической нагрузки является первым и основным симптомом, приводящим к снижению качества жизни у пациентов с СН-сФВ и статистически значимо коррелирует с наличием ожирения [19].

Показано, что увеличение физической нагрузки у пожилых пациентов с саркопеническим ожирением улучшает функциональный статус. Результаты исследования LIFE-P (Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot) показали, что тренировки улучшают физическую работоспособность в группе участников в возрасте 70–89 лет. Уже через 12 нед. тренировки на выносливость 2–3 сут в нед. приводили к гипертрофии мышц и увеличению площади разных слоев мышечных волокон — как волокон I типа, так и волокон II типа, необходимых для выносливости и силы [20].

Были представлены результаты одноцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования, сравнивающего влияние тренировок на выносливость в течение 16 нед. у 53 пожилых пациентов с СН-сФВ. Физическая нагрузка повышала МПК, дыхательный анаэробный порог, дистанцию при тесте 6-минутной ходьбы и качество жизни [21]. По данным другого исследования тренировки на выносливость приводили к достоверному повышению МПК без влияния на жесткость сонных артерий и поток в плечевых артериях [22].

Физическая нагрузка с или без силовой нагрузки является эффективной немедикаментозной терапией клинически стабильных пациентов с СН-сФВ с целью улучшения физической работоспособности и качества жизни.

Однако пациенты с СН-сФВ не всегда могут удовлетворительно переносить физическую активность достаточной интенсивности, чтобы повернуть вспять ожирение и ремоделирование сосудов. Достаточно вспомнить типичного пациента с СН с признаками одышки, отеками нижних конечностей и сниженной толерантностью к физическим нагрузкам. Трудно представить себе, какую физическую активность рекомендовать в таком случае. Проясняют этот вопрос следующие данные.

С 2009 по 2014гг в США в Wake Forest School of Medicine проводилось клиническое исследование, направленное на оценку влияния только лишь диеты или диеты в комбинации с аэробной физической нагрузкой, на физическую работоспособность (оценка МПК или $\text{VO}_{2\text{max}}$) и качество жизни [19]. В исследование были включены 100 пациентов >60 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м², симптомами и признаками СН-сФВ. Длительность наблюдения составила 20 нед. Участники были рандомизированы в 3 группы: группа физической активности — n=26, группа диеты — n=24, группа “физическая нагрузка + диета” — n=25, группа контроля — n=25; закончили исследование 92 пациента. Под физической нагрузкой подразумевалась ходьба 3 раза в нед. по 20 мин, уровень интенсивности которой увеличивался по мере переносимости, и основывался преимущественно на частоте сердечных сокращений. Диетические вмешательства включали низкокалорийную

диету с дефицитом калорий в 400 ккал/день для пациентов из группы диеты и в ~350 ккал/сут. для группы диета+упражнения, но не менее 1000 ккал/сут. Диета обеспечивала ~1,2 г белка/кг идеальной массы тела, от 2% до 30% суточного калоража за счет жиров, и остальное — за счет углеводов. Участники, рандомизированные в группу контроля, не получали ни диеты, ни дополнительной физической активности и добровольно согласились не модифицировать свой образ жизни в течение 20 нед.

Результаты выполненной работы имеют большой практический интерес.

Приверженность физическим нагрузкам и соблюдению диетических рекомендаций была высокой — 84% и 99%, соответственно. Величина МПК возросла в обеих группах вмешательства: в группе физической активности МПК составило 1,2 мл/кг массы тела/мин — 95% ДИ 0,7–1,7 ($p<0,001$); в группе диеты — 1,3 мл/кг массы тела/мин — 95% ДИ 0,8–1,8 ($p<0,001$). В группе диета + физические нагрузки наблюдался аддитивный эффект: МПК составило 2,5 мл/кг массы тела/мин [19].

Для оценки динамики массы тела у обследуемых пациентов авторы использовали двухкомпонентную модель анализа состава тела, согласно которой выделяют тощую массу тела (безжировую) и жировой компонент. В группе диеты тощая масса тела (–2 кг), масса жира и процент жировой массы (–5 кг) достоверно снизились, в то время как процент тощей массы тела достоверно вырос. В группе только физической нагрузки, масса жира снизилась (–2 кг). В группе диеты толщина подкожного жира на бедрах (–16 см), мышц на бедрах (–6 см), абдоминального подкожного жира (–5 см) и висцерального жира достоверно уменьшились (–31 см).

Масса тела снизилась на 7% (7 кг) в группе диеты, на 3% (4 кг) в группе физических нагрузок, на 10% (11 кг) в группе “диета + физические нагрузки” и на 1% (1 кг) в группе контроля.

При увеличении МПК наблюдалась положительная корреляционная связь с увеличением процентного соотношения тощей массы тела ($r=0,32$; $p=0,003$). Не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций. Качество жизни, которое оценивалось по опросникам, статистически значимо не отличалось в группе диеты + физической нагрузки.

В группе диеты масса ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (–4 г) и относительной толщины стенки ЛЖ по данным эхокардиографии достоверно снизилась, а соотношение Е/А достоверно повысилось. Других достоверных изменений по данным магнитно-резонансной томографии или эхокардиографии не выявлено. Уменьшение симптомов СН наблюдалось как в группе диеты, так и в группе физической нагрузки. Множественный

регрессионный анализ показал, что изменение общей массы тела было единственным независимым предиктором изменения МПК.

Был сделан вывод о безопасности и эффективности низкокалорийной диеты и расширении физических нагрузок у пожилых пациентов с ожирением и хронической, стабильной СН-сФВ. Такой подход к терапии статистически значимо приводил к улучшению переносимости физической нагрузки. Комбинация диеты + физическая нагрузка приводила к повышению физической работоспособности при СН-сФВ.

Таким образом, данные клинических исследований среди пациентов с СН-сФВ свидетельствуют об эффективном и безопасном применении диеты и индивидуально подобранного режима физических нагрузок.

Худеть или не худеть...

Ожирение — признанный независимый фактор риска развития и прогрессирования СН, однако долгосрочные эффекты снижения массы тела в отношении течения СН неизвестны. Лечение ожирения и нарушений углеводного обмена входит в перечень рекомендаций экспертов по предотвращению развития СН — Па, С класс рекомендаций, наряду с лечением АГ, дислипидемии — I А класс рекомендаций, отказа от курения и уменьшения употребления алкоголя — I С класс рекомендаций [1].

В качестве первичной профилактики, в целях предотвращения развития СН, лечение ожирения рассматривают как патогенетически обусловленный подход. Однако в вопросе вторичной профилактики СН, замедления скорости прогрессирования СН при эффективном влиянии требуются дальнейшие исследования.

За последние 15 лет большое количество исследований и мета-анализов показали, что лица с избыточной массой тела и ожирением I-II ст. имеют лучший прогноз, чем худые пациенты [23]. По данным исследования I-PRESERVE среди 4109 пациентов с СН, наибольшее число неблагоприятных исходов наблюдалось в группах с наиболее низким (ИМТ <25 кг/м²) и наиболее высоким ИМТ (ИМТ >30 кг/м²). Это феномен получил название “парадокс ожирения” [24]. У пациентов с СД-2 этот феномен не наблюдался [25]. По данным мета-анализа 14 исследований, опубликованного в 2014г и включившего в себя данные 23976 пациентов (средний возраст 66,8 лет, 32% женщин) с II или III ФК NYHA повышение ИМТ ассоциировано с низким риском общей смертности как у пациентов с СН-снФВ, так и СН-сФВ, с наименьшим риском смерти у лиц с ИМТ между 30 и 34,9 кг/м² [26].

Однако при оценке ожирения по показателям окружности талии (ОТ) и отношения ОТ к окружности бедер (ОБ) (ОТ/ОБ), “парадокс ожирения” отсутствовал [1]. Встает закономерный вопрос: чем объяснить полученные результаты, на что ориенти-

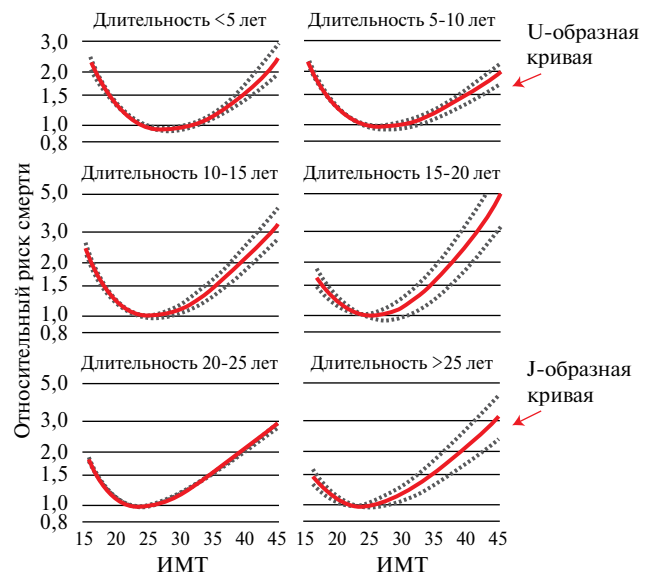


Рис. 3 Кривая зависимости между величиной ИМТ и смертностью при различной длительности наблюдения, адаптировано по [27].

роваться в лечении пациентов с СН? Известно, что показатель ИМТ может приводить как к гиподиагностике ожирения — саркопеническое ожирение, так и к гипердиагностике — у спортсменов с увеличением мышечной массы. В связи с этим показатель ИМТ имеет свои ограничения для прогностического применения.

Представляют интерес результаты проведенного в 2016г систематического обзора, целью которого было изучение формы кривой зависимости между ИМТ и смертностью [27]. В анализ были включены результаты 230 когортных исследований. Полученные данные свидетельствовали о том, что самый низкий риск смертности наблюдали при ИМТ 22-23 кг/м² в когорте никогда не куривших пациентов; при наблюдении за этой группой в течение 20 лет — самый низкий уровень смертности регистрировали при ИМТ 20-22 кг/м². Авторы подчеркивают, что кривая зависимости между ИМТ и смертностью имеет J-образную форму. U — образная кривая наблюдалась в исследованиях с высоким риском систематических ошибок, среди которых: отсутствие учета анамнеза курения у пациентов, малая медиана длительности исследований (<5 лет), отсутствие учета динамики ИМТ (только исходные величины), отсутствие подтверждения истинного объема жировой ткани по данным импедансометрии (рисунок 3).

Заключение

Рациональным подходом к улучшению исходов у пациентов с СН-сФВ является лечение, направленное на устранение патофизиологических механизмов, лежащих в основе ведущих клиниче-

ских симптомов и жалоб пациента. Необходима терапия, ориентированная на фенотип СН. Обратив взгляд вперед, становится ясно, что для улучшения прогноза и качества жизни пациентов, в арсенале врача должны быть рычаги воздействия на ключевые факторы риска прогрессирования СН. Среди них выделяют АГ и ожирение. Подбор

патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии и немедикаментозных методов воздействия на ожирение пациентам с СН-сФВ позволят повысить качество и продолжительность их жизни. Результаты клинических исследований позволяют судить о безопасности и эффективности такого подхода.

Литература

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J Advance Access 2016; 1-85.
2. Shah J, Katz H, Deo C, et al. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin 2014; 10(3): 407-18.
3. Samson R, Jaiswal A, Ennezat V, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc 2016; 5(1): 24-30.
4. Yusuf S, Koon KT, Pogue J, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.
5. Oparil S, Kjeldsen SE, Hedner T, et al. ONTARGET, TRANSCEND and PROFESS — Clarifying, confusing or misleading? Blood Pressure 2009; 18(1-2): 4-6.
6. Nedogoda S. PPAR-γ-activation — the key benefit of telmisartan and its combination. Atmosphere. Cardiology News 2016; 1: 21-5.
7. Neutel JM and the TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. J Clin Hypertens 2012; 14(4): 206-15.
8. Upadhy B, Haykowsky J, Eggebeen J, Kitzman W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. J Geriatr Cardiol 2015; 12(3): 294-304.
9. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Results from the Ibesartan in Patients with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. Circ Heart Fail 2011; 4: 324-31.
10. Neeland I, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 800-7.
11. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. Circulation 2005; 112: 375-83.
12. Upadhy B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, et al. Sarcopenic Obesity and the Pathogenesis of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Curr Heart Fail Rep 2015; 12(3): 205-14.
13. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. Obes Res 2004; 12: 1995-2004.
14. Bowen S, Rolim NP, Fischer T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. Eur J Heart Fail 2015; 10: 55-70.
15. Dalos D, Mascherbauer J. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC 2016; 68(2): 189-99.
16. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. Hypertension 2013; 62: 1105-10.
17. Nordstrand N, Gjevestad E, Hertel JK, et al. Arterial stiffness, lifestyle intervention and a low-calorie diet in morbidly obese patients—a nonrandomized clinical trial. Obesity 2013; 21: 690-7.
18. Sanguankee A, Lazo M, Upala S, et al. Effects of visceral adipose tissue reduction on CVD risk factors independent of weight loss: The Look AHEAD study. Endocrine Research 2016; 3: 10-20.
19. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315(1): 36-46.
20. Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, et al. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. J Appl Physiol 2006; 101: 531-44.
21. Kitzman D, Brubaker P, Morgan T, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2010; 3: 659-67.
22. Kitzman D, Brubaker P, Herrington D, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. JACC 2013; 62: 584-92.
23. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. Circ Res 2016; 118: 1752-70.
24. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. Results from the Ibesartan in Patients with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. Circ Heart Fail 2011; 4: 324-31.
25. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2016; 10: 34-45.
26. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Intern J Obesity 2014; 38: 1110-4.
27. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ 2016; 31: 1-17.

Опечатка

В статье “Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1”, авторы Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздец-кий С.И., Чесникова О.И. от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1, опубликованной в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 67-73, допущена опечатка в инициалах одного автора. Вместо Чесникова О.И. следует читать Чесникова А.И.

К вопросу о классификации психических расстройств в кардиологии (дискуссионные аспекты статьи Дробижева М. Ю., Кикты С. В., Мачильской О. В. “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода”)

Волель Б. А.

ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова”
Минздрава России. Москва, Россия

В работе обсуждаются дискуссионные аспекты статьи Дробижева М. Ю., Кикты С. В., Мачильской О. В. “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода”, опубликованной в журнале Кардиоваскулярной терапии и профилактика 2016; 15(4): 88-97. Представленная авторами классификация кардиопсихиатрических расстройств основана лишь на анализе литературных данных и на деле представляет собой редукционистскую попытку выяснения соотношения нейрофизиологических механизмов со сложными психопатологическими и психосоматическими образованиями, реализующимися в сфере сердечно-сосудистой системы. Возражения вызывает также раздел публикации, посвященный психофармакотерапии психических расстройств

в кардиологической практике, в котором авторская позиция сводится к рекомендации применения лишь одного лекарственного препарата.

Ключевые слова: психокardiология, кардиопсихиатрия, сердечно-сосудистые заболевания, психические расстройства, классификация, психофармакотерапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 81–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-81-83>

Поступила 11/11-2016

Принята к публикации 02/02-2017

Towards a classification issue of psychiatric disorders in cardiology (disputable aspects of the article by Drobizhev M. Yu., Kikta S. V., Machilsky O. V., “Cardiopsychiatry. Problems of translation”)

Volel B. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is on the discussion of the article by Drobizhev M. Yu., Kikta S. V., Machilsky O. V. “Cardiopsychiatry. Problems of translation”, published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 15(4): 88-97. The authors propose classification of cardiopsychiatric disorders which is based only on literary data and is itself just a reductionist attempt to relate neurophysiological mechanisms with complex psychopathological and psychosomatic compounds being reified at the level of cardiovascular system. Also, it cannot be agreed,

the publication part on psychopharmacotherapy of psychiatric disorders cardiological practice, where the authors position is just an application of one single medication.

Key words: psychocardiology, cardiopsychiatry, cardiovascular diseases, psychiatric disorders, classification, psychopharmacotherapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 81–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-81-83>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПР — психические расстройства, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, МКБ 10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра.

В современных зарубежных и отечественных медицинских исследованиях большое внимание уделяется аспектам коморбидности психической и соматической, в частности, кардиологической патологии [1-10]. В настоящее время определены психические заболевания, наиболее часто распространенные среди больных кардиологического стационара. По данным эпидемиологических разработок, ишемическая болезнь сердца (ИБС) достаточно часто соотносится с соматоформными, нозогенными, аффективными и органическими расстройствами. В частности, результаты проведенного обследования [6] свидетель-

ствуют о том, что распространенность этих психопатологических состояний (на 100 больных) составляет 13,7%; 25,5%; 40,4%; 28,2%, соответственно. Наряду с диагностическими и клинико-эпидемиологическими вопросами обосновано сочетанное применение психотропных и кардиотропных препаратов при лечении кардиологических больных [11-13].

Представленная в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” (2016; 15 (4): 88-97) статья Дробижева М. Ю., Кикты С. В., Мачильской О. В. [14] претендует на пересмотр существующих, основанных на положениях современной интегративной меди-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 616-07-60

e-mail: beatrice.volel@gmail.com

[Волель Б. А. — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИПО].

цины, разработанных на базе обширного клинического материала и отражающих структуру психосоматических соотношений, классификации психических расстройств (ПР) в кардиологии [6, 15], в соответствии с которой выделяют три основные категории психокардиологических нарушений: ПР, реализующиеся в соматопсихической сфере — соматоперцептивные акцентуации; соматоформные расстройства; кардионевроз, и ПР, спровоцированные (обусловленные) соматической патологией — нозогении (реакции, развития); соматогении; соматические расстройства, обусловленные психической патологией, аномалиями личности или психогенными факторами: психосоматические заболевания — ИБС, артериальная гипертензия.

Представленная авторами рецензируемой публикации классификация кардиопсихиатрических расстройств¹, хоть и анонсируется как клинически релевантная и доступная для применения врачами общемедицинской сети, основана лишь на анализе литературных данных и на деле представляет собой попытку соотношения пато- и нейрофизиологических механизмов со сложными психопатологическими конструктами/образованиями, реализующимися в сфере сердечно-сосудистой системы. За отправную точку разработанной систематики (включает в себя три типа ПР, см. далее), претендующей на анализ фундаментальных патогенетических аспектов психосоматических соотношений, лежит фактор “стресса”, специфичность которого отражает пределикционную возможность формирования тех или иных психосоматических соотношений². На наш взгляд, уже эта посылка представляется недостаточно корректной, поскольку анализ проблемы “стресса” как угрожающего или не угрожающего/“обычного” (в понимании авторов) не может составить предмет психиатрической классификации, т.к. не включает в себя целый ряд основополагающих клинических паттернов — расстройство личности и др., соучаствующих в формировании психокардиологических нарушений. Наряду с представленными дискуссионными положениями, за рамками клинической реальности, на что указывают сами авторы публикации, оказывается группа “ПР у лиц с ССЗ”: 2-й “А” тип: “стресс-зависимая гипертензия”, “адреналиновое заболевание сердца” и пр., также включенная ими в анализ психокардиологических соотношений. С учетом анонсирования разработанной для целей практического звена

здравоохранения систематики ПР, правомерно ли включение в оценку взаимовлияния психической и кардиологической патологий такого рода казуистических наблюдений, не соотносящихся с представлениями клинического опыта врачей.

Особое дискуссионное положение в статье Дробужева М. Ю. и др. представляет безапелляционный подход к анализу психосоматических соотношений на основе связи т.н. “нейрональных систем” с симптомами и диагностическими рубриками ПР (по МКБ-10 и вне МКБ-10). Выстроенный авторами некий нейроклинический континуум: изменение уровня нейротрансмиттера → симптомы ПР → диагнозы ПР, представляется спорным ввиду явного редуccionистского подхода, сводящего сложные психические проявления к изменению уровней отдельных нейромедиаторов. Изменения активности нейротрансмиттеров бесспорно соучаствуют в патогенезе многих ПР на молекулярном уровне, однако современный уровень развития нейробиологических наук не ограничивается представлениями о специфических поведенческих и психических нарушениях лишь как о результате дисфункции отдельных регуляторных механизмов. Например, формирование ипохондрического и соматоформного синдрома у больных ССЗ невозможно свести к изолированному повышению уровня дофамина или норадреналина.

Кроме того, представленный континуум включает в симптоматику ПР нерядоположенные феномены: с одной стороны, физиологические и вегетативные проявления — повышение АД, температурные реакции, а с другой, психопатологические — фобии, коэнестезиопатии и пр., и психологические — преодолевающее, избегающее поведение и пр., паттерны.

Наиболее существенные возражения вызывает раздел публикации, посвященный психофармакотерапии ПР в кардиологической практике. Согласно основным принципам лечения многообразных и в значительной части случаев, ассоциированных с коморбидной кардиологической патологией психосоматических расстройств требует строго индивидуального, нешаблонного подхода. При определении лекарственного воздействия в первую очередь учитываются клиническая характеристика ПР и соматическое состояние пациентов. Принимаются во внимание возможности отрицательного влияния психотропных средств или их побочных эффектов на проявления ССЗ [13]. Существенное влияние на выбор терапии оказывают характеристики взаимодействия психотропных средств с другими, и, прежде всего, соматотропными препаратами. Известно, что среди основных классов психотропных средств наибольшее применение в общемедицинской, в т.ч. кардиологической, практике находят анксиолитики/гипнотики, антидепрессанты и антипсихотики. Несмотря на широкий спектр имеющихся в настоящее время препаратов и теоретический призыв автора к “расши-

¹ Авторы намеренно не используют принятый для обозначения психосоматических расстройств в кардиологии и отражающий весь спектр взаимодействий психических расстройств (расстройства личности, пограничные состояния, эндогенные заболевания), функциональных кардиальных симптомокомплексов и заболеваний сердца термин “психокардиология”, введенный Stoudemire A, et al. (1999) [16]. Следует отметить, что термин “психокардиология” широко используется как в отечественной, так и в западной медицине, и именно под таким названием выходит большинство современных монографий и публикаций, посвященных проблеме коморбидности психических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): “Психокардиология” Смулевич А. Б. и др., 2005 [6]; “Contributions Toward Evidence-Based Psychocardiology: A Systematic Review of the Literature” Jordan J, Barde B, Zeiler AM, 2007 [17]; “Handbook of Psychocardiology”, Alvarenga M, Byrne D, 2016 [18].

² 1-й тип — ПР вызваны ССЗ. 2-й тип — ПР вызваны иной угрожающей ситуацией: катастрофы, несчастные случаи, проблемы на работе. 3-й тип — ПР вызваны “обычной”, не угрожающей ситуацией или неизвестными факторами.

рению арсенала лекарственных средств” (цит. по Дробизеву М. Ю. и др.) для лечения кардиопсихиатрических расстройств, на деле рекомендации ограничиваются применением лишь одного препарата из группы антипсихотиков, а именно дженерика сульпирида, несомненно, являющегося эффективным препаратом для лечения ряда психокардиологических нарушений. Представляется, что эти терапевтические аспекты проблемы нуждаются в обсуждении, хотя бы в полемическом контексте. Наряду с бензодиазепиновыми препаратами, применение которых в ряде случаев ограничено фактором формирования поведенческой токсичности, аддиктивного поведения и доступности специализированных номерных бланков для выписки препаратов, обладающими эффективными противотревожным и вегетостабилизирующим эффектами,

в кардиологической практике широко используются и небензодиазепиновые анксиолитики — афобазол, гидроксизин, этифоксин, буспирон [19–21] и фармакологические агенты с бимодальной ноотропизирующей активностью (D-, L-гопантеновая кислота) [22, 23]. С критической оценкой можно выступить в отношении авторской позиции в контексте антидепрессивной терапии. За рамками клинической реальности и анализа литературных данных остается применение тимоаналептиков (антидепрессантов) других (помимо указанных М. Ю. Дробизевым и др. селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) группы (препаратов двойного действия, агомелатин), зарекомендовавших себя как высокоэффективные и безопасные в отношении целого ряда психосоматических расстройств у больных с ССЗ [24–28].

Литература

- Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004; 66(5): 645–50.
- Birket-Smith M, Rasmussen A. Screening for mental disorders in cardiology outpatients. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(2): 147–50.
- Shapiro PA. Heart Disease. In: *Textbook of psychosomatic medicine*. Ed. by J. L. Levenson. The APP 2011; 407–41.
- Altintas E, Yigit F, Taskintuna N. The impact of psychiatric disorders with cardiac syndrome X on quality of life: 3 months prospective study. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(10): 3520–7.
- Bunz M, Kindermann I, Karbach J, et al. Psychocardiology: how heart and mind interact. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(2): 117–22.
- Smulevich AV, Syrkina AL, Drobizhev MJ, Ivanov SV. *Psychocardiology*. Moscow, MIA. 2005; 777p. Russian (Смулевич А. Б., Сыркина А. Л., Дробизев М. Ю., Иванов С. В. Психокardiология. Москва, МИА, 2005; 777с).
- Oganov RG, Pogossova GV, Shalnova SA, et al. Depressive disorders in all-medical practice according to the research COMPASS: look of the cardiologist. *Cardiology* 2005; 8: 38–44. Russian (Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 38–44).
- Artyukhova MG. Mental disorders in drug treatment practice. *Farmateka* 2010; 7; 15–21. Russian (Артюхова М. Г. Психические расстройства в кардиологической практике. Фарматека 2010; 7; 15–21).
- Dovzhenko TV, Semiglazova MV, Krasnov VN, Vasyuk YA. Anxiety and depressive disorders in cardiovascular diseases. *Dr Ru* 2010; 4: 39–47. Russian (Довженко Т. В., Семиглазова М. В., Краснов В. Н., Васюк Ю. А. Тревожно-депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Доктор Ру 2010; 4: 39–47).
- Krasnov VN. The contradictions in the modern sense of comorbidity in psychiatry. *Mental disorders in general medicine*. 2016; 1–2: 4–6. Russian (Краснов В. Н. Противоречия в современном понимании коморбидности в психиатрии. Психические расстройства в общей медицине 2016; 1–2: 4–6).
- Chong SA, Mythily M, Mahendran R. Cardiac effects of psychotropic drugs. *Cardiology* 2005; 103: 101–6.
- Potočnjak I, Degoricija V, Vukićević Boudoin D, et al. Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. *Int J Cardiol* 2016; 219: 367–72.
- Ivanov SV. Treatment of psychosomatic disorders. In Book: “Psychosomatic disorders in clinical practice”, ed. Acad. RAS Smulevich A. B., MEDpress-Inform, Moscow, 2016; 484–655. Russian (Иванов С. В., 2016. Терапия психосоматических расстройств. В кн. “Психосоматические расстройства в клинической практике” под ред. акад. РАН Смулевича А. Б. Медпресс-информ, Москва 2016; 484–655).
- Drobizhev MY, Kikta SV, Machilskaya OV. *Kardiopsihiatriy. Problems of translation*. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 4; 88–97. Russian (Дробизев М. Ю., Кикта С. В., Мачильская О. В. Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 4; 88–97).
- Smulevich AB. Lectures on Psychosomatics. MIA, Moscow, 2013; 352p. Russian (Смулевич А. Б. Лекции по психосоматике. МИА, Москва, 2013; 352с).
- Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg D, editors: *Psychiatric Care of the Medical Patient*. Oxford University Press, New York, 1999.
- Jordan J, Barde B, Zeiger AM. Contributions Toward Evidence-Based Psychocardiology: A Systematic Review of the Literature. Washington, DC: APA. 2007; 373 pp.
- Alvarenga M, Byrne D. *Handbook of Psychocardiology*. Springer Singapore. 2016; 1156 pp.
- Ramires JA, Solimene MC, Serrano Júnior CV, et al. Efficacy of and tolerance to buspirone hydrochloride in the treatment of psychosomatic symptoms in clinical cardiology. Article in Portuguese. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60(4): 269–72.
- Andryushchenko AV, Beskova DA, Romanov DV. Psychopharmacotherapy generalized anxiety (experience of Strezama and Atarax). *Mentally disorders in general medicine* 2010; 1: 33–6. Russian (Андрющенко А. В., Бескова Д. А., Романов Д. В. Психофармакотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезамы и Атаракса). Психические расстройства в общей медицине 2010; 1: 33–6).
- Volel BA. The range of application Afobazol in general practice (review of clinical trials). *Mental disorders in general medicine* 2015; 1; 52–60. Russian (Вольель Б. А. Спектр применения Афобазола в общей медицинской практике (обзор клинических исследований). Психические расстройства в общей медицине 2015; 1; 52–60).
- Smulevich AB, Volel BA, Ternovaya ES, Nikitina YM. Use of the drug Pantogam active (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in hypertensive patients. *J Neurology and psishistarii im.S.S.Korsakova*. 2015; 12; 115; 40–9. Russian (Смулевич А. Б., Вольель Б. А., Терновая Е. С., Никитина Ю. М. Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2015; 12; 115; 40–9).
- Putilina MV. Anxiety disorders in patients with hypertensive encephalopathy. *Medical advice* 2011; 107–10. Russian (Путилина М. В. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической энцефалопатией. Медицинский совет 2011; 107–10).
- Martinez C, Mines D, Dell’Aniello S, Suissa S. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: 249.
- Podvigin SN, Kazakov MB. Agomelatine — the drug of choice in the treatment of depression, comorbid somatic diseases. *Mental disorders in general medicine* 2013; 4; 52–3. Russian (Подвигин С. Н., Казакова М. Б. Вальдоксан — препарат выбора при лечении депрессий, коморбидных соматическому заболеванию. Психические расстройства в общей медицине 2013; 4; 52–3).
- Smulevich AB, Andryushchenko AV, Brajnikov AY, et al. Efficacy and safety of agomelatine (agomelatine) in the treatment of depression in primary care interdisciplinary branches network (FORUM observation program). *Mental disorders in general medicine* 2014; 02: 24–40. Russian (Смулевич А. Б., Андрющенко А. В., Бражников А. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общей медицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ). Психические расстройства в общей медицине 2014; 02: 24–40).
- Volel BA. Safety and efficacy of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in clinical practice (results of octave). *Psychiatry and Psypharmacotherapy* 2015; 2(17): 9–15. Russian (Вольель Б. А. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам ОКТАВА). Психиатрия и психофармакотерапия 2015; 2(17): 9–15).
- Kutashov VA, Budnevsky AV, Priputnevich DN, Samsonov AS. Use of agomelatine (agomelatine) in the treatment of chronic heart failure in patients ambulatory and hospital care in rural areas. *Mental disorders in general medicine* 2015; 1: 40–6. Russian (Куташов В. А., Будневский А. В., Припутневич Д. Н., Самсонов А. С. Использование агомелатина (Вальдоксана) в терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов амбулаторного и госпитального звена, проживающих в сельской местности. Психические расстройства в общей медицине 2015; 1: 40–6).

Кардиопсихиатрия. Столкновение мнений

Дробизhev М. Ю.

ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова”
Минздрава России. Москва, Россия

В статье сравниваются новая и старая классификации психических расстройств (ПР) в кардиопсихиатрии. Новая классификация связывает ПР с механизмами стресса. Она учитывает, что механизмы стресса могут влиять на риск возникновения и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Старая классификация основана на перечислении не связанных между собой терминов и включает сомнительные данные и устаревшие диагнозы. Она не объясняет, как ПР могут влиять на ССЗ. Сопоставляются современные и традиционные взгляды на патогенез ПР и подбор препаратов для их лечения. В ряде случаев ПР возникают из-за нарушения активности нейронов, тогда выбор препарата зависит от его

способности противодействовать этим нарушениям. В других случаях — патогенез ПР неизвестен, а препараты назначаются без учета их влияния на активность нейронов.

Ключевые слова: кардиопсихиатрия, сердечно-сосудистые заболевания, психические расстройства, классификация, патогенез, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 84–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-84-87>

Поступила 30/11-2016

Принята к публикации 02/02-2017

Cardiopsychiatry. A clash of opinions

Drobizhev M. Yu.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on the novel and former psychiatric disorders (PD) classification in cardiopsychiatry. Novel classification relates PD to the mechanisms of stress. It takes into consideration that stress mechanisms might influence the risk of development and/or progression of cardiovascular diseases (CVD). Former classification is based upon the list of hardly related terms and includes doubtful and outdated diagnoses. It does not explain the pathways of PD influence of CVD. The traditional and recent viewpoints are considered in PD, as the drugs prescription. In a range of cases, PD develop

due to neuronal activity dysfunction, hence the selection of drug relates on its ability to influence these disorders. In other cases PD pathogenesis is not known, and drugs are prescribed with unknown influence on neuronal activity.

Key words: cardiopsychiatry, cardiovascular diseases, psychiatric disorders, classification, pathogenesis, management, treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 84–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-84-87>

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, ПР — психические расстройства, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Развитие кардиопсихиатрии сопровождается столкновением мнений психиатров о психических расстройствах (ПР), наблюдающихся у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В работе, опубликованной в этом номере журнала Б.А. Волеель критикует новую классификацию ПР, представленную в статье Дробизхева М. Ю. и др., 2016 [1]. Эта классификация учитывает, что ПР в кардиопсихиатрии часто возникают по механизмам стресса, источником которого могут быть: сами ССЗ, угрожающие жизни пациента и/или ее качеству; иные серьезные угрожающие ситуации: катастрофы, несчастные случаи, неприятности на работе, в семье и др.; “обычные”, не опасные ситуации — открытые или закрытые пространства и др., или какие-либо неизвестные психотравмирующие факторы. Классификация принимает во внимание, что механизмы стресса, свойственные патогенезу ПР, могут способствовать как возникновению ССЗ

(если ПР им предшествуют), так и их прогрессированию (если ПР наблюдаются на фоне ССЗ).

В результате в кардиопсихиатрии целесообразно учитывать ПР, спровоцированные:

- 1-й тип — самими ССЗ;
- 2-й тип — иными угрожающими ситуациями: катастрофы, несчастные случаи, неприятности на работе, в семье и др.:
 - подтип “А” — у лиц без ССЗ,
 - подтип “Б” — у больных ССЗ;
- 3-й тип — “обычными”, не угрожающими ситуациями: открытые или закрытые пространства и др., или вообще неизвестными факторами:
 - подтип “А” — у лиц без ССЗ,
 - подтип “Б” — у больных ССЗ.

Представленная рабочая классификация позволяет группировать ПР в кардиопсихиатрии по силе и особенностям стресса, а, следовательно, по интен-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 490-65-62

e-mail: dmyu2001@mail.ru

[Дробизhev М. Ю. — д. м. н., в. н. с. НОКЦ “Здоровое сердце”].

сивности и характеру тех механизмов, которые способны повлиять на риск возникновения ССЗ или их прогрессирование. Классификация облегчает планирование последующих научных работ. При анализе большого количества статей, посвященных влиянию ПР на ССЗ, обнаружена явная неравномерность при выборе объектов исследования. В частности, ПР 2-го типа изучались очень часто [2-4], а 1-го и 3-го — гораздо реже [5].

Рассмотрим возражения Б.А. Волель на эту классификацию. Во-первых, ее критикуют за то, что она основана только на “анализе литературных данных”. Смысл этого замечания не вполне понятен и вызывает ряд вопросов. Возможно ли, чтобы в ходе работы над своей публикацией Б.А. Волель не ознакомилась с предыдущими исследованиями авторов статьи “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода”? Кроме того, необходимо задать и другие вопросы. Отчего зависит качество классификации? Неужели от использования собственных или чужих исследований? Или качество классификации зависит от правильного выбора ее основания (наиболее существенного признака), уровня сделанных обобщений, логики, использования точных и понятных формулировок?

Во-вторых, Б.А. Волель утверждает, что стресс не может быть основанием для классификации ПР. Это утверждение ошибочно, и убедиться в этом достаточно просто. В современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6] содержится одна из самых значительных по числу диагнозов рубрика “F40-F48 Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства”. Иными словами, стресс и его механизмы являются общепризнанным и важным классифицирующим признаком, по крайней мере, в МКБ-10. Не случайно сама Б.А. Волель охотно прибегает к источнику стресса в качестве основного признака, разделяющего больных на группы. В ее работе “Коморбидная ишемическая болезнь сердца депрессия: психометрическое и молекулярно-генетическое исследование” [7] все пациенты делятся на две категории. У одних источником стресса, вызвавшего ПР, является ишемическая болезнь сердца, у других — все иные психотравмирующие факторы.

В-третьих, Б.А. Волель утверждает, что любая классификация ПР в кардиопсихиатрии должна включать характеристику личности больного. Но это утверждение представляется спорным, хотя бы потому, что сама возможность влияния личности на риск возникновения ССЗ и их течение в настоящее время ставится под сомнение [8]. В качестве примера можно привести так называемый тип “А”, который характеризуется чрезмерно “конкурентным” поведением, большим стремлением к достижению успехов, легко провоцируемой враждебностью, агрессией, нетерпеливостью и т.д.

Ранее считали, что рассматриваемый тип личности является важным фактором риска ССЗ и даже смертности от них. Однако последующие 50 лет

изучения проблемы показали, что с типом “А” не связаны какие-либо негативные последствия для здоровья [8]. И самое главное, что у типа “А” не удалось выявить никаких патогенетических механизмов, достоверно влияющих на риск ССЗ или его прогрессирование. Между тем, стресс, как о том уже упоминалось выше, обладает множеством таких механизмов [9, 10]. Соответственно, в современной кардиопсихиатрии классификация ПР, основанная на характере стресса, может быть куда более полезна для дальнейших исследований нежели систематика, базирующаяся на особенностях личности больного.

В-четвертых, Б.А. Волель утверждает, что “за рамками клинической реальности, оказывается группа “ПР у лиц с ССЗ (2-й “А” тип)”. Это возражение содержит очевидную ошибку. Во-первых, ПР у лиц с ССЗ отнесены в классификации к подтипу Б, а не А (см. выше). Во-вторых, как может оказаться за рамками “клинической реальности” то, что учитывает классификация? Далее Б.А. Волель выступает против включения в классификацию “стресс-зависимой гипертензии” и “адреналинового заболевания сердца” в силу их редкости. Но они туда и не входят! Напомним, что представленная классификация предназначена для ПР, а не для ССЗ. Что же касается упомянутых терминов, то они появляются в статье “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода” из публикаций кардиологов [11-13]. Они утверждают, что ПР, вызванные стрессом, не способны ухудшать состояние всех больных с тем или иным диагнозом ССЗ. Скорее ПР способствуют прогрессированию отдельных патогенетических вариантов ССЗ — стрессовой кардиомиопатии, стресс-зависимой гипертензии, для которых в цитируемых работах предложен специальный термин: “адреналиновые заболевания сердца”.

Теперь подробно остановимся на том, что предлагает Б.А. Волель вместо представленной выше новой классификации. Она также предлагает учитывать три основных типа ПР (или “психокardiологических нарушений” в ее терминологии).

К первому из них, относятся ПР, “реализующиеся в соматопсихической сфере: соматоперцептивные акцентуации; соматоформные расстройства; кардионевроз”.

Ко второму — ПР, “провоцированные (обусловленные) соматической патологией — нозогении (реакции, развития)¹; соматогении”.

К третьему — “соматические расстройства, провоцированные (обусловленные) психической патологией, аномалиями личности или психогенными факторами — психосоматические заболевания — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия”.

К сожалению, принцип построения рассматриваемой классификации не совсем ясен. В результате возникает много вопросов. Что является здесь основным классифицирующим признаком? Почему одни

¹ Здесь и далее при цитировании сохранена пунктуация Б. А. Волель.

Таблица 1

Активность нейронов у больных с ПР и возможные результаты воздействия на нервные клетки некоторых психотропных препаратов (жирным шрифтом выделены основные механизмы действия)

Активность нейронов	При симптомах ПР	Результаты воздействия		
		Бензодиазепинов	СИОЗС	Сульпирида
↓ГАМК	заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”	↑ГАМК	↓↓ГАМК	↑ГАМК
↑ГЛУ	нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами	↓ГЛУ	↓ГЛУ	↓ГЛУ
↑ДА ↑НА	страхи смерти, ухудшения состояния повышение артериального давления, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха обдумывание “собственных” методов лечения	↓ДА ↓НА	↓ДА ↓НА	↓ДА ↓НА
↑ГИ	бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распирания и т.д.	↓ГИ	↓ГИ	↓ГИ
↓СЕ	избегающее (неоправданно ограничительное) поведение	↓↓СЕ	↑СЕ	↓СЕ
↑СЕ	преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью	↓СЕ	↑↑СЕ	↓СЕ

Примечание: ГАМК — гамкергические нейроны (от ГАМК — гамма-аминомасляная кислота), ГИ — гистаминовые нейроны, ГЛУ — глутаматные нейроны, ДА — дофаминарные нейроны, НА — норадреналиновые нейроны, СЕ — серотониновые нейроны.

ПР реализуются (возникают?) в “соматопсихической сфере” (теле и психике человека?), а другие лишь провоцируются “соматической патологией” (ССЗ?) и возникают неизвестно где? На каком основании ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертонию относят одновременно к ПР и ССЗ?

Классификация, представленная Б.А. Волель, включает явно сомнительные данные и устаревшие диагнозы. Утверждается, что ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония обуславливаются психической патологией и аномалиями личности. Иными словами, причиной возникновения этих ССЗ могут быть ПР! В классификации используются термин “психосоматическое заболевание”, который вот уже ~20 лет исключен из МКБ для того, чтобы “не подразумевалось, будто при других заболеваниях психологические факторы не имеют значения в их возникновении, течении и исходе” [6]. Но самое главное, что представленная Б.А. Волель классификация никак не указывает на патогенетические механизмы ПР, которые могли бы оказать неблагоприятное влияние на возникновение или течение ССЗ. Соответственно, остается только догадываться о том, как именно ПР, “реализующиеся” в теле и психике человека (в “соматопсихической сфере”), или спровоцированные ССЗ (“соматической патологией”) будут влиять на их течение.

Некоторые возражения Б.А. Волель касаются данных патогенеза ПР, представленных в статье “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода”. В ней указывается, что ПР формируются по механизмам стресса, которые приводят к изменению (снижению или повышению) активности нейронов. Представленные данные Б.А. Волель считает примером “явного редуccionистского подхода, сводящего сложные психические прояв-

ления (симптомы расстройства?) к изменению уровней отдельных нейромедиаторов”.

Но ведь в статье “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода” нет ни одного слова про “нейромедиаторы”, равно как и про изменение их уровня. В этой ситуации очень сложно понять, против чего столь энергично возражает Б.А. Волель. Но допустим, что она против “сведения сложных психических проявлений” к изменениям активности нейронов. Однако такая точка зрения противоречит современным представлениям о работе мозга. Общеизвестно, что самые сложные психические явления — следствие жизнедеятельности нейронов; нарушения их активности, в свою очередь, ведут к возникновению ПР [14, 15]. Таким образом, смысл рассмотренных возражений Б.А. Волель остается непонятным и нуждается в дальнейшем уточнении. Тем более, что сама она вообще не приводит каких-либо собственных представлений о патогенезе ПР.

Заслуживает особого обсуждения критика Б.А. Волель изложенных в статье “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода” принципов подбора психотропных препаратов для их использования в кардиологии. В этой статье терапевтический эффект лекарственных средств связывается с механизмом действия — возможностью противостоять снижению и/или повышению активности разных нейронов, участвующих в патогенезе ПР (таблица 1). При снижении активности нейронов препарат должен их “стимулировать”, а при повышении — “тормозить”. Причем лучше всего, чтобы такое противодействие осуществлялось в отношении всех типов нервных клеток, участвующих в патогенезе ПР. Если же препарат приводит к дополнительному снижению или повышению активности хотя бы одного вида нейронов, то общая эффективность терапии ПР

снижается и развиваются неблагоприятные явления, которые затрудняют лечение.

Представленные положения иллюстрируются на примерах двух самых больших по числу представителей групп транквилизаторов и антидепрессантов: бензодиазепинов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), соответственно (таблица 1); анализируются возможности применения еще одного препарата — сульпирида. При этом подчеркивается, что все перечисленные лекарственные средства вполне подходят для лечения самых разных ПР в кардиопсихиатрии. Хотя механизм действия сульпирида в большей мере соответствует патогенезу ПР, что обеспечивает ему некоторое преимущество в переносимости.

Между тем, Б.А. Волель утверждает, что “рекомендации” статьи “ограничиваются применением лишь одного препарата, а именно дженерика сульпирида”. В свете изложенных выше фактов смысл этого возражения остается не совсем понятным. Также неясно откуда у международного непатентованного названия препарата (сульпирид) появился дженерик. Ведь воспроизведенные лекарственные средства (дженерики) “бывают” только у препаратов-брендов.

Сама же Б.А. Волель при выборе препаратов рекомендует руководствоваться не их влиянием на активность нейронов, т.е. известным механизмом действия, а строго индивидуальным, нешаблонным подходом. Она советует учитывать “клинические характеристики ПР и соматического состояния пациентов”, “возможности отрицательного влияния психотропных средств

или их побочных эффектов на проявления сердечно-сосудистой патологии”, “особенности взаимодействия психотропных средств с другими, и, прежде всего — соматотропными, препаратами”.

К сожалению, публикация Б.А. Волель не содержит каких-либо практических примеров использования таких рекомендаций. Скорее всего она руководствовалась ими, когда предлагала применять при лечении ПР в кардиопсихиатрии несколько транквилизаторов и антидепрессантов, в т.ч. “двойного действия” и агомелатин. Между тем антидепрессанты “двойного действия” (венлафаксин, дулоксетин) и агомелатин в отличие от СИОЗС, бензодиазепинов и сульпирида не имеют в России зарегистрированных показаний для лечения подавляющего большинства ПР, возникающих по механизмам стресса [16–18].

Таким образом, публикация Б.А. Волель содержит много критических замечаний, смысл которых непонятен. Некоторые из ее возражений адресованы утверждениям, которые отсутствуют в статье “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода”. Часть критических замечаний носит ошибочный или спорный характер. Наконец, альтернативные предложения, касающиеся классификации ПР и их лечения мало соответствуют современному уровню развития кардиопсихиатрии. И, тем не менее, необходимо выразить искреннюю благодарность Б.А. Волель за проявленный интерес к статье Дробизжева М.Ю., Кикты С.В., Мачильской О.В. “Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода” [1]. Хотелось бы надеяться, что завязавшаяся дискуссия будет в дальнейшем носить более плодотворный характер.

Литература

1. Drobizhev MY, Kikta SV, Machilskaya OV. Cardiopsychiatry. Problems of translation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 15(4): 88–97. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-88-97. Russian (Дробизhev М.Ю., Кикта С.В., Мачильская О.В. Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(4): 88–97. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-88-97).
2. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015; 25(5): 479–88.
3. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, et al. Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. J Am Heart Assoc 2014; 3(3): e000687.
4. Husarewycz MN, El-Gabalawy R, Logsetty S, et al. The association between number and type of traumatic life experiences and physical conditions in a nationally representative sample. Gen Hosp Psychiatry 2014; 36(1): 26–32.
5. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. Am Heart J 2015; 170(6): 1105–15.
6. Mental and behavioral disorders (F00 — F99) Class V of ICD-10, adapted for use in the Russian Federation Moscow 1998 <http://psychiatr.ru/download/1320?view=1&name=МКБ-10+адаптированный+для+РФ+1998.pdf>. (29 November 2016) Russian (Психические расстройства и расстройства поведения (F00 — F99) Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации Москва 1998 <http://psychiatr.ru/download/1320?view=1&name=МКБ-10+адаптированный+для+РФ+1998.pdf>).
7. Golimbet VE, Volel' BA, Korovaitseva GI, Dolzhikov AV. Depression comorbid to ischemic heart disease: a psychometric and molecular-genetic study. Journal of Neurology and psychiatry im. S.S.Korsakova 2015; 115(2): 42–7. DOI: 10.17116/jnevro20151152142-47. Russian (Голимбет В.Е., Волель Б.А., Коровайцева Г.И., Должиков А.В. Коморбидная ишемической болезни сердца депрессия: психометрическое и молекулярно-генетическое исследование. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115(2): 42–7. DOI: 10.17116/jnevro20151152142-47).
8. Šmigelskas K, Žemaitienė N, Julkunen J, Kauhanen J. Type A behavior pattern is not a predictor of premature mortality. Int J Behav Med 2015; 22(2): 161–9. doi: 10.1007/s12529-014-9435-1.
9. Kim DA, McClure WG 3rd, Neighoff JB, et al. Platelet response to serotonin in patients with stable coronary heart disease. Am J Cardiol 2014; 114(2): 181–6.
10. Alevizos M, Karagkouni A, Panagiotidou S, et al. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112(4): 309–16.
11. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2014; 35(21): 1404–10.
12. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2012; 9(6): 360–70.
13. Wybraniec M, Mizia-Stec K, Krzych L. Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury: 'stress cardiomyopathy'. Cardiovasc Pathol 2014; 23(3): 113–20.
14. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge University Press 2008; 1117 p.
15. Morrisette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. CNS Spectr 2014; 19 Suppl 1: 57–67; quiz 54–7. doi: 10.1017/S1092852914000613.
16. Velaxin. Instruction for medical use of the drug. <http://medi.ru/doc/a02104.htm>. (29 November 2016) Russian (Велаксин. Инструкция по медицинскому применению препарата. <http://medi.ru/doc/a02104.htm>).
17. Cymbalta. Instruction for medical use of the drug. <http://medi.ru/doc/2508.htm>. (29 November 2016) Russian (Симбалта. Инструкция по медицинскому применению препарата (информация для специалистов) <http://medi.ru/doc/2508.htm>).
18. Valdoxan. Instruction for medical use of the drug. <http://medi.ru/doc/f4216.htm>. (29 November 2016) Russian (Вальдоксан. Инструкция по медицинскому применению препарата <http://medi.ru/doc/f4216.htm>).

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество**

**10-11 ноября 2017 года
Самара**

6-я Всероссийская конференция

“Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертензия
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца: медикаментозное и немедикаментозное лечение
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детские кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Заявки принимаются до 01 июля 2017г на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого, 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
 - Подача тезисов открывается **01 апреля 2017г**
 - Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2017г**

Форма участия молодых кардиологов до 35 лет включительно — научная сессия молодых исследователей, научная сессия “Редкие клинические случаи”, постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте — www.samaracardio.ru

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 2017

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

6 номеров

(годовая подписка)

600-00 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



36

Кандесартан блокирует AT1-рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени
не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает
целевое артериальное давление
дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®, Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-000207 от 05.01.2012. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензиновые II рецепторы антагонисты. Показания к применению: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и нарушение гемодинамической функции левого желудочка. Вертикальный выброс левого желудочка (ВЛВ) не более 40%) в качестве дополнительного лечения с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелые нарушения функции почек; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина. Предостережения: препараты для лечения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочные действия (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение, головная боль, слабость, частые — респираторные инфекции, фарингит, диарея, частое — увеличение объема АД, частое — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®, Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-000207 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензин II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана антигипертензивная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонмида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени; хроническая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции почек; хроническая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); детский возраст до 18 лет; одновременное применение с ангиотензиновыми или ангиотензинпревращающим ферментом ингибиторами. Предостережения: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонмида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени; хроническая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочные действия (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение, головная боль, слабость, частые — респираторные инфекции, фарингит, диарея, частое — увеличение объема АД, частое — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



1. Mavroudis S, et al. Blood Pressure. 2012; 21 Suppl 1: 29-32. 2. Kaya Y, et al. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76-81. 3. Eiser B, Gertler M, Boud M, Fickler C. Arzneimitteltherapie. 2005; 55: 585-13. В сравнении с другими sartанами (азартан, валсартан, телмисартан, омаксартан и эмбесартан). 4. Nalavala H, et al. Clin Exp Hypertens. 2012; 34(2): 86-91.