

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 6, 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27–29 марта 2018 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

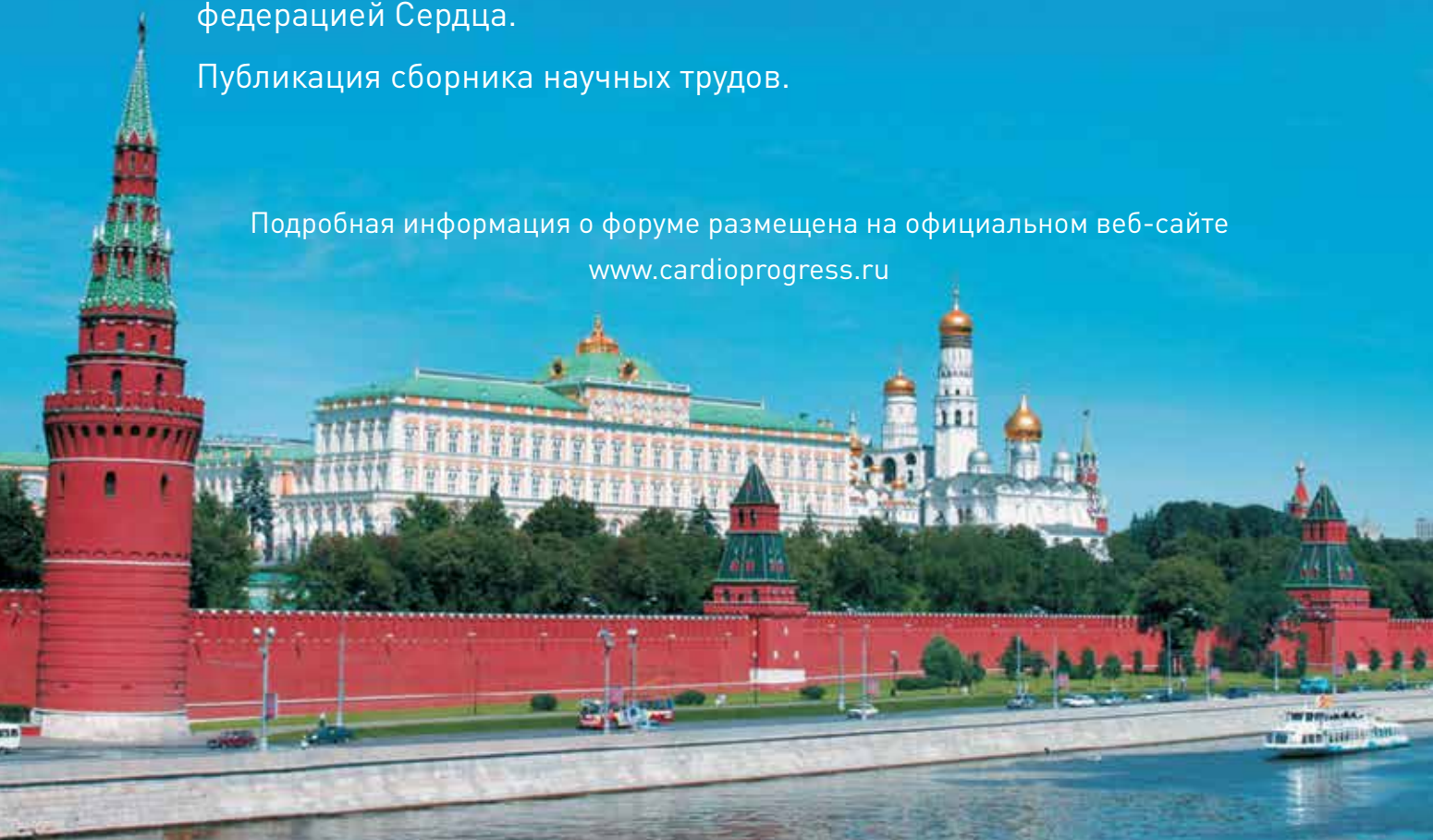
Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы.

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США.

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца.

Публикация сборника научных трудов.

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте
www.cardioprogress.ru



Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO
Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 3,719
импакт-фактор (2016) 1,364

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

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

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

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

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

Издательство:
ООО "Силиция-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 6'2017 / Vol.16 6'2017

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

Марцевич С. Ю. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галевич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиридзе 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)

Чумбурдзе 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)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ya. 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)

Nebiridze 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)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция “Сочетанные патологии”
Коморбидная патология в клинической практике.
Клинические рекомендации

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Акимова А. В., Воронина В. П., Лерман О. В., Гайсенко О. В., Гомова Т. А., Ежов А. В., Куимов А. Д., Либис Р. А., Матюшин Г. В., Митрошина Т. Н., Нечаева Г. И., Резник И. И., Скибицкий В. В., Соколова Л. А., Чесникова А. И., Добрынина Н. В., Якушин С. С. от имени рабочей группы исследования “НИКЕЯ”

Изменение показателей качества жизни при применении никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца (результаты наблюдательной программы “НИКЕЯ”)

Магомедова Б. М., Глебов К. Г., Теплова Н. В., Котовский А. Е., Артамонова Н. Г.

Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца

Острый коронарный синдром

Каюмова Г. Х., Разин В. А., Гимаев Р. Х., Рузов В. И., Арямкина О. Л., Гноевых В. В.

Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме

Аритмии

Иванчина А. Е., Копылов Ф. Ю., Самойленко И. В., Сыркин А. Л., Серова М. В.

Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла

Хроническая сердечная недостаточность

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А.
Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью

Шукуров Р. Т., Абдуллаев Т. А.
Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью

Ватутин Н. Т., Шевелёк А. Н.
Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка

Contents

Clinical guidelines

Association of General (Family Care) Practitioners (Russian national registered charity). Section “Comorbidities”
Comorbidities in practice. Clinical guidelines

Original articles

Ischemic heart disease

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Akimova A. V., Voronina V. P., Lerman O. V., Gaisenok O. V., Gomova T. A., Ezhov A. V., Kuimov A. D., Libis R. A., Matyushin G. V., Mitroshina T. N., Nechaeva G. I., Reznik I. I., Skibitsky V. V., Sokolova L. A., Chesnikova A. I., Dobrynina N. V., Yakushin S. S. on behalf of the workgroup of NIKEA study
The dynamics of life quality parameters with nicorandil usage in stable coronary heart disease patients (results of the observation study “NIKEA”)

Magomedova B. M., Glebov K. G., Teplova N. V., Kotovsky A. E., Artamonova N. G.
Changes in the mucosa of upper gastrointestinal tract in coronary heart disease

Acute coronary syndrome

Kayumova G. Kh., Razin V. A., Gimaev R. Kh., Ruzov V. I., Arjamkina O. L., Gnoevykh V. V.
Prognosis of one-day mortality and protein growth and damage factors in acute coronary syndrome

Arrhythmias

Ivanchina A. E., Kopylov F. Yu., Samoilenko I. V., Syrkin A. L., Serova M. V.
Significance of the algorithms on minimization of right-ventricular electrostimulation in prevention of atrial fibrillation progression in patients with sick sinus syndrome

Chronic heart failure

Drapkina O. M., Shepel R. N., Deeva T. A.
Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure

Shukurov R. T., Abdullaev T. A.
Gender difference and comorbidities in chronic heart failure patients

Vatutin N. T., Shevelyok A. N.
Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle

Синдром дисплазии соединительной ткани

Тимохина В. Э., Мехдиева К. Р., Чередниченко А. М., Бляхман Ф. А.

Место ложных сухожилий в левом желудочке в системе подходов к диагностике синдрома дисплазии соединительной ткани у детей

99

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Зангелова Т. Э.

Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана

105

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Комкова Н. А., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Переверзева К. Г., Кутишенко Н. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю. от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА

Оценка терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом в амбулаторной клинической практике

111

Эпидемиология и профилактика

Ефимова Е. В., Конобеевская И. Н., Максименко Г. В., Карпов Р. С.

Курение и сердечно-сосудистая смертность населения в условиях Томска — типичного города Западной Сибири

115

Мнение по проблеме

Шарвадзе Г. Г., Керимов А. К., Мамедов М. Н.

Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности

122

Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В., Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний

128

Обзоры

Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Каишанова Д. А., Бойцов С. А.

Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2

133

Любимов А. В., Черкашин Д. В., Аланичев А. Е.

Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического preconditioning: гипоксия-индуцируемый фактор 1 — возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии

139

Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Килина О. Ю., Польща Н. Г., Кулакова Т. С., Ханарин Н. В.

Новые направления фармакотерапии атеросклероза

148

Юбилей

Оганов Рафаэль Гегамович

155

Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2017 году

157

160

Syndrome of connective tissue dysplasia

Timokhina V. E., Mekhdieva K. R., Cherednichenko A. M., Blyakhman F. A.

Significance of the false chords in the left ventricle for diagnostic approaches in child connective tissue dysplasias

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Zangelova T. E.

Diagnostic significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary mitral valve prolapse

Treatment of cardiovascular diseases

Komkova N. A., Zagrebelsky A. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Vorobyov A. N., Pereverzeva K. G., Kutishenko N. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu. on behalf of the workgroups of the PROFILE and RECVAZA registries

Evaluation of beta-adrenoblockers treatment in cardiovascular diseases comorbid with diabetes in outpatient setting

Epidemiology and prevention

Efimova E. V., Konobeevskaya I. N., Maksimenko G. V., Karpov R. S.

Smoking and cardiovascular mortality in Tomsk inhabitants as a typical city of Western Siberia

Opinion on a problem

Sharvazde G. G., Kerimov A. K., Mamedov M. N.

Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity

Nebieridze D. V., Kamyshova T. V., Safaryan A. S., Sargsyan V. D.

Treatment adherence as an essential element of cardiovascular disorders management

Reviews

Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Kashanova D. A., Boytsov S. A.

The study of longevity: recent updates and further direction. Part 2

Lyubimov A. V., Cherkashin D. V., Alanichev A. E.

Cardiocytoprotection perspectives with ischemic preconditioning: hypoxia-induced factor 1 — possible molecular mechanism and target for pharmacotherapy

Dutova S. V., Saranchina Yu. V., Kilina O. Yu., Polshcha N. G., Kulakova T. C., Khanarin N. V.

New directions in atherosclerosis pharmacotherapy

Jubile

Rafael G. Oganov

Information

Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2017

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины”**

**Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний
Национальное Общество Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
Национальное Общество Доказательной Фармакотерапии
Российское Кардиологическое Общество**

Всероссийская научно-практическая конференция

“НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ”

17-19 мая 2018г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”, посвященной 30-летию создания Центра профилактической медицины, которая состоится 17-19 мая 2018г в г. Москве, в здании НМИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро “Китай-город”, “Лубянка”.

Научная программа конференции включает пленарное заседание, научные симпозиумы, сателлитные конференции, круглые столы, школы и мастер-классы, конкурс молодых ученых. В рамках конференции состоится заседание Профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по профилактической медицине.

Адрес Оргкомитета: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России) www.gnicpm.ru

Подробную информацию Вы можете найти на сайте конференции www.gnicpm-conf.ru и на сайте НМИЦПМ www.gnicpm.ru

Тезисы принимаются на электронный адрес: www.gnicpm-conf.ru или tesisi-ncd@gnicpm.ru до 01 марта 2018г.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС И ОПЛАТА
ЗА ПУБЛИКАЦИЮ ТЕЗИСОВ НЕ ВЗИМАЮТСЯ**

Ответственный секретарь: Метельская Виктория Алексеевна. Тел. (495) 628-94-17, (499) 553-68-14. E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Контакты: Оксана Владимировна Стефанюк. Тел.: +7 (903) 250 5288. E-mail: OStefanyuk@gnicpm.ru

Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция “Сочетанные патологии”

Рабочая группа: академик РАН, профессор Р. Г. Оганов (Председатель) (Москва), академик РАН, профессор И. Н. Денисов (Председатель) (Москва), профессор В. И. Симаненков* (Научный координатор) (Санкт-Петербург), профессор Бакулин И. Г. (Санкт-Петербург), профессор Бакулина Н. В. (Санкт-Петербург), профессор Болдуева С. А. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН профессор Барбараш О. Н. (Кемерово), профессор Гарганеева Н. П. (Томск), профессор Дошицин В. А. (Москва), член-корр. РАН профессор Драпкина О. М. (Москва), к. м. н. Дудинская Е. Н. (Москва), профессор Котовская Ю. В. (Москва), профессор Лиля А. М. (Санкт-Петербург), профессор Мамедов М. Н. (Москва), к. м. н. Марданов Б. У. (Москва), профессор Миллер О. Н. (Новосибирск), профессор Петрова М. М. (Красноярск), профессор Поздняков Ю. М. (Москва), д. м. н. Рунихина Н. К. (Москва), профессор Сайганов С. А. (Санкт-Петербург), к. м. н. Тарасов А. В. (Москва), профессор Ткачева О. Н. (Москва), к. м. н. Уринский А. М. (Москва), профессор Шальнова С. А. (Москва).

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый континуум, коморбидная патология, метаболический синдром, гериатрическая коморбидность, первичная и вторичная профилактика, рациональная фармакотерапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 5–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>

Comorbidities in practice. Clinical guidelines

Association of General (Family Care) Practitioners (Russian national registered charity). Section “Comorbidities”

Workgroup: R. G. Oganov (Co-chair) (Moscow), I. N. Denisov (Co-chair) (Moscow), V. I. Simanenkova (Coordinator) (Saint-Petersburg), Bakulin I. G. (Saint-Petersburg), Bakulina N. V. (Saint-Petersburg), Boldueva S. A. (Saint-Petersburg), Barbarash O. N. (Kemerovo), Garganeeva N. P. (Tomsk), Doshchitsin V. L. (Moscow), Drapkina O. M. (Moscow), Dudinskaya E. N. (Moscow), Kotovskaya Yu. V. (Moscow), Lila A. M. (Saint-Petersburg), Mamedov M. N. (Moscow), Mardanov B. U. (Moscow), Miller O. N. (Novosibirsk), Petrova M. M. (Krasnoyarsk), Pozdnyakov Yu. M. (Moscow), Runikhina N. K. (Moscow), Sayganov S. A. (Saint-Petersburg), Tarasov A. V. (Moscow), Tkacheva O. N. (Moscow), Urinsky A. M. (Moscow), Shalnova S. A. (Moscow).

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular continuum, comorbid pathology, metabolic syndrome, geriatric comorbidity, primary and secondary prevention, rational pharmacotherapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017;16(6): 5–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>

Рекомендации созданы при организационной поддержке Профессионального фонда содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”

С рекомендациями можно ознакомиться на сайте www.profmedforum.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
visimanenkov@mail.ru

Оглавление

Введение	7
Раздел 1	Технология создания Рекомендаций
Раздел 2	Терминология
Раздел 3	Методы изучения коморбидности
Раздел 4	Хронические неинфекционные заболевания в XXI веке. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний
Раздел 5	Коморбидность и сердечно-сосудистый континуум, факторы риска
Раздел 6	Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания
Раздел 7	Сахарный диабет и сердечно-сосудистая коморбидность
Раздел 8	Неалкогольная жировая болезнь печени и проблемы коморбидности
Раздел 9	Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов
Раздел 10	Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения
Раздел 11	Психосоциальные факторы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
Раздел 12	Метаболический синдром и патология опорно-двигательного аппарата. Нежелательные явления при терапии НПВП
Раздел 13	Особенности коморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста
Раздел 14	Принципы рационального применения лекарственных препаратов у полиморбидных пациентов
Заключение	49

Список сокращений и условных обозначений

β-АБ — бета-адреноблокаторы	НДА — низко дозовый аспирин
АВ — атриовентрикулярный (ая)	НИЗ — неинфекционные заболевания
ААП — антиаритмические препараты	НПВТ — нестероидные противовоспалительные препараты
ААТ — антиаритмическая терапия	НПР — нежелательные побочные реакции
АГ — артериальная гипертензия	НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе
АД — артериальное давление	ОА — остеоартрит
АИР — антагонисты имидазолиновых рецепторов	ОКС — острый коронарный синдром
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОБ — окружность бедер
АО — абдоминальное ожирение	ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
АСТ — аспаратаминотрансфераза	ОТ — окружность талии
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота	ОШ — отношение шансов
ББ — бета-блокаторы	РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина	РФ — Российская Федерация
БКК — блокаторы кальциевых каналов	САД — систолическое артериальное давление
ВСС — внезапная сердечная смерть	СД — сахарный диабет
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения	СЖК — свободные жирные кислоты
ГБ — гипертоническая болезнь	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ГГТ — гамма-глутамил транспептидаза	СН — сердечная недостаточность
ДАД — диастолическое артериальное давление	СНС — симпатическая нервная система
ЖА — желудочковая аритмия	СОАГС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЖТ — желудочковая тахикардия	ТГ — триглицериды
ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей	УДХК — урсодеоксихолевая кислота
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ХИМ — хроническая ишемия мозга
ИМ — инфаркт миокарда	ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ИМТ — индекс массы тела	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ИПП — блокаторы протонной помпы	ХС — холестерин
ИР — инсулинорезистентность	ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
КТ — компьютерная томография	ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ЛЖ — левый желудочек	ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛП — левое предсердие	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	ФВ — фракция выброса
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности	ФЖ — фибрилляция желудочков
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	ФК — функциональный класс
ЛС — лекарственное средство	ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
МНН — международное непатентованное название	ФП — фибрилляция предсердий
МРТ — магнитно-резонансная томография	ФР — факторы риска
МС — метаболический синдром	ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	ЩФ — щелочная фосфатаза
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит	ЭД — эндотелиальная дисфункция

Введение

Необходимость создания первых отечественных Клинических Рекомендаций по коморбидной патологии связана с рядом актуальных тенденций в современном отечественном здравоохранении:

1. Преобладание в структуре заболеваемости хронических страданий, генез которых имеет преимущественно мультифакторный характер, отличающихся системностью поражения и коморбидностью. Это обуславливает сложность диагностики, выбора первоочередной стратегии лечения, тактики ведения таких коморбидных больных и профилактики осложнений сочетанных заболеваний.

2. Увеличение абсолютного числа пациентов с коморбидной патологией и их удельного веса в структуре работы врачей “первой линии” (врачи общей практики, семейные врачи, врачи терапевты участковые).

3. Высокая социально-экономическая значимость для общества коморбидной патологии. С увеличением количества заболеваний у пациента затраты на диагностику и лечение вырастают в геометрической прогрессии.

4. Клиническая и прогностическая значимость коморбидности. Установлено, что коморбидность является независимым фактором риска летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни.

5. Недостаточная эффективность ведения таких пациентов “узкими специалистами”, отсутствие в практическом здравоохранении “командной стратегии” по отношению к этим больным.

6. Отсутствие необходимых знаний врачей “первой линии” о клинико-терапевтических особенностях ведения коморбидных больных.

7. Неизбежная полипрагмазия при коморбидных заболеваниях и ее потенциально негативные последствия. При приеме одновременно более 10 лекарственных средств риск нежелательных явлений и негативных лекарственных взаимодействий достигает 100%.

8. Отсутствие международных и национальных рекомендаций по данной проблеме, ориентированных на нужды врачей “первой линии” [5].

Коллектив Рабочей группы хочет подчеркнуть, что представленные Рекомендации предназначены для врачей, работающих в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи, поскольку на них ложится основная нагрузка по выявлению, ведению и диспансеризации пациентов с коморбидной патологией.

При этом мы ни в коей мере не стремились к противопоставлению врачей общей практики и “узких” специалистов. И все же, по нашему мнению, именно врач “первой линии” должен выполнять интегрирующие функции по отношению к коморбидным пациентам, реализовывать “пациент ориентированные” стратегии [2].

Раздел 1 Технология создания Рекомендаций

По инициативе академика РАН, профессора Р.Г. Оганова была сформирована Рабочая группа по созданию первых Клинических Рекомендаций “Коморбидная патология в клинической практике”.

Академик РАН, профессор **Р. Г. Оганов** и академик РАН, профессор **И. Н. Денисов** стали **Руководителями Рабочей группы**.

Членами Рабочей группы являлись:

профессор **В. И. Симаненков** — *Научный координатор* (Санкт-Петербург), профессор **Бакулин И. Г.**, Санкт-Петербург, профессор **Бакулина Н. В.**, Санкт-Петербург, профессор **Болдуева С. А.**, Санкт-Петербург, член-корр. РАН профессор **Барбараи О. Н.**, Кемерово, профессор **Гарганеева Н. П.**, Томск, профессор **Дощицин В. Л.**, Москва, член-корр. РАН профессор **Драпкина О. М.**, Москва, к.м.н. **Дудинская Е. Н.**, Москва, профессор **Котовская Ю. В.**, Москва, профессор **Лила А. М.**, Санкт-Петербург, профессор **Мамедов М. Н.**, Москва, к.м.н. **Марданов Б. У.**, Москва, профессор **Миллер О. Н.**, Новосибирск, профессор **Петрова М. М.**, Красноярск, профессор **Поздняков Ю. М.**, Москва, д.м.н. **Рункина Н. К.**, Москва, профессор **Сайганов С. А.**, Санкт-Петербург, к.м.н. **Тарасов А. В.**, Москва, профессор **Ткачева О. Н.**, Москва, к.м.н. **Уринский А. М.**, Москва, профессор **Шальнова С. А.**, Москва.

В связи с необходимостью создания достаточно компактного документа для соавторов Рекомендаций были сформулированы ограничения по объему разделов, иллюстративным материалам и количеству цитируемых источников. К анализу привлекались только источники с высоким уровнем доказательности. В первую очередь использовались национальные и международные Рекомендации и Консенсусы. Члены Рабочей группы на основе изучения соответствующей отечественной и зарубежной литературы, опираясь на собственный клинический опыт и проведенные ими научные исследования по проблемам коморбидности, подготовили первоначальный текст по порученным разделам.

Тексты разделов Рекомендаций были подвергнуты научному редактированию, объединены в целостный документ, который был разослан всем членам Рабочей группы для получения их замечаний и предложений по совершенствованию содержания Рекомендаций. После анализа предложений членов Рабочей группы, их учета осуществлено итоговое редактирование документа, рецензирование и утверждение Рекомендаций Ассоциацией врачей общей практики (семейных врачей).

Следует сразу подчеркнуть, что представляемые Рекомендации не являются всеобъемлющими. Стремление создать достаточно компактный и удобный для использования практическими врачами документ, обусловило ограничения по нозоло-

гическому спектру описываемой коморбидной патологии.

При отборе анализируемых вариантов коморбидности Рабочая группа исходила из документов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о неинфекционных заболеваниях (НИЗ) XXI века. В соответствии с ними в XXI веке в развитых странах 80% смертей будут связаны с **четырьмя группами НИЗ**. На первом месте останется сердечно-сосудистая патология. Не менее актуальными будут онкологические заболевания, бронхолегочные страдания (в первую очередь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), сахарный диабет (СД) [8].

Исходя из этого в первом издании Рекомендаций в основном были рассмотрены проблемы сердечно-сосудистой коморбидности, связанные с представлениями о сердечно-сосудистом континууме, метаболическом синдроме и проблемами полифармакотерапии.

Раздел 2 Терминология

Определение коморбидности впервые дано американским эпидемиологом А. R. Feinstein в 1970г. По его мнению, “коморбидность — это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента” (43). Согласно этому определению, одному заболеванию (индексному) отводится центральное положение, а другим — второстепенное место, так как последние могут, либо не могут повлиять на течение и лечение основного заболевания (10). В то же время, накопленный за прошедшие десятилетия клинический опыт свидетельствует о том, что все коморбидные болезни влияют на течение и исход друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной (6). В данных рекомендациях используется следующее определение коморбидности.

Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

Это определение не ставит индексное (основное, ведущее) заболевание в “привилегированное” положение и подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания возникают вследствие сходства или единства отдельных звеньев их этиопатогенеза.

Существует множество синонимов коморбидности (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология). Достаточно популярным в последние годы

стал термин “синдром перекреста или наложения — overlap syndrome”. Первоначально использовавшийся в ревматологии и гепатологии, он стал популярным и в других разделах клиники внутренних болезней. Однако в отечественной и зарубежной литературе все же чаще используются два термина: коморбидность и мультиморбидность. В тексте Рекомендаций эти два термина будут использоваться в качестве синонимов (23).

Основные причины развития коморбидных заболеваний можно разделить на две группы: внутренние и внешние.

К внутренним причинам относится генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях.

Среди внешних причин основными являются: состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность (28).

Выделяют **три формы взаимовлияния заболеваний друг на друга**: синтропия (“взаимное притяжение”) — сочетание двух и более патологических состояний с общими этиопатогенетическими механизмами; дистропия (“взаимное отталкивание”) — невозможность сочетания болезней и нейтропия (“нейтральное состояние”, хронологическая коморбидность) — случайное сочетание болезней.

Общепринятой классификации коморбидности не существует. Наиболее часто выделяют три вида коморбидности: **транссиндромальная, транснозологическая и хронологическая**. Первые два варианта описывают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний требует их временного совпадения или временной последовательности.

Раздел 3 Методы изучения коморбидности

На протяжении последних десятилетий зарубежными исследователями делались многочисленные попытки количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии. С этой целью были разработаны ряд индексов и систем. Основными из них являются следующие: Индекс Kaplan-Feinstein, Индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease), Индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), Индекс TIBI (Total Illness Burden Index), Шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), Система ACG (Adjusted Clinical Groups), Система CIRS или CIR (Cumulative Illness Rating Scale), Система CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) (15).

Таблица 1
Индекс коморбидности Charlson

Заболевание	Балл	
ИМ	1	
СН	1	
Поражение периферических сосудов	1	
Транзиторное нарушение мозгового кровообращения	1	
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	1	
Деменция	1	
Бронхиальная астма	1	
ХОБЛ	1	
Диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты	1	
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	1	
Цирроз печени без портальной гипертензии	1	
Сахарный диабет без поражения органов или конечностей	1	
ОНМК с гемиплегией или пареплегией	2	
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 265 мкмоль/л	2	
СД с поражением органов или конечностей	2	
Злокачественные опухоли без метастазов	2	
Острые и хронические лейкозы	2	
Лимфомы	2	
Цирроз печени с портальной гипертензией	3	
Злокачественные опухоли с метастазами	6	
Синдром приобретенного иммунодефицита	6	
Сумма баллов		

Одним из наиболее популярных в клинической практике является **Индекс Charlson**, предложенный М. Е. Charlson в 1987г для оценки отдаленного прогноза полиморбидных больных. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. Имеется возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии полиморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах — 26%, при 3-4 баллах — 52%, а при сумме более 5 баллов — 85%. Ниже приводится таблица расчета данного индекса (таблица 1).

Сравнительный обзор ряда индексов полиморбидности (Charlson, CIRS, Kaplan-Feinstein, GIC), проведенный в 2010г с целью предсказания неблагоприятных исходов госпитализации, показал, что индекс GIC был наиболее точным в прогнозировании смертности во время госпитализации, а индекс CIRS ассоциировался с длитель-

ностью пребывания пациента в стационаре. Другой систематический обзор, проведенный в 2009г и охвативший 17 методов оценки полиморбидности, продемонстрировал, что наиболее часто используемыми зарубежными коллегами методиками являются индексы CDS, ACG, Charlson, CIRS и DUSOI. Авторы сделали вывод, что необходима разработка методики, представляющей собой сочетание нескольких индексов [51].

Анализ представленных опросников и шкал позволяет согласиться с этим выводом. На сегодняшний день оригинальный инструмент количественной и прогностической оценки коморбидности, применимый в практической деятельности российского врача “первой линии”, не разработан. Следует подчеркнуть, что простое “механическое” перенесение зарубежных опросников и шкал в отечественную клиническую практику является некорректным, поскольку отсутствует их стандартизация и валидизация для наших контингентов больных.

Ключевые положения

1. В связи с глобальной динамикой структуры заболеваемости центральную роль в смертности населения России в XXI веке будут сохранять сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).
2. У большинства пациентов с этой патологией имеет место сердечно-сосудистая коморбидность.
3. Наличие такой коморбидности резко удорожает лечение и существенно ухудшает прогноз.
4. Трудности терапии коморбидных пациентов связаны с вынужденной полипрагмазией.
5. Ключевую роль в профилактике, диагностике и лечении пациентов с коморбидной патологией должен играть врач “первой линии” — врач общей практики, семейный врач, врач терапевт участковый.

Раздел 4 Хронические неинфекционные заболевания в XXI веке

Эпидемиология ССЗ

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения в структуре заболеваемости взрослого населения. Во многих публикациях используется термин “глобальный патоморфоз”, поскольку меняется не только структура заболеваемости, но и клинические проявления болезней. Мир охватила эпидемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и, в первую очередь, ССЗ [42]. Это привело к тому, что профилактика и контроль ССЗ, а также и других ХНИЗ в настоящее время признаны Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций “одним из основных вызовов развития в XXI веке”.

В общей структуре смертности населения Российской Федерации (РФ) ССЗ составляют 56%,

среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). По оценкам экспертов в 2012г от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти от ХНИЗ в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ИБС и 6,7 миллиона человек от инсульта. В России в 2015г умерло от болезней системы кровообращения 930102 человека, что составило 48,7%, в том числе 494638 (53,2%) человек от ИБС и 290300 (31,2%) человек ЦВЗ. Можно констатировать, что в нашей стране в структуре смертности от всех причин значительно преобладает сердечно-сосудистая смертность [22].

Нельзя не отметить, что начало XXI века характеризуется положительными тенденциями смертности в большинстве развитых стран мира, иначе говоря, в последние два десятилетия в развитых странах наблюдалось снижение смертности, в том числе от ССЗ. Весьма впечатляющим примером может служить Финляндия, где смертность от ИБС за последние годы снизилась на 75%. По мнению большинства исследователей, такая позитивная динамика в основном связана с успешной реализацией популяционных программ профилактики [46].

С 2000 по 2009гг смертность от ССЗ в России также снизилась с 846,1 до 799,9 в большей степени за счет ее снижения среди женщин. Указанные тенденции наблюдаются и в последние годы. Так, по данным Росстата, за 2016г по сравнению с 2015г показатели смертности от болезней системы кровообращения снизились на 6,5% и составили 622,9 на 100 тыс. населения. При этом снижение смертности от ССЗ наблюдается в 74 субъектах федерации, рост — в 11. В то же время смертность от инфаркта миокарда (ИМ) на протяжении всего периода наоборот повышалась как среди всего населения на 8%, так и среди мужчин (4,9%), и среди женщин (на 11,7%). Напротив, от ЦВЗ отмечалось снижение смертности (на 22,4%) практически одинаковое среди мужчин и женщин. Несмотря на снижение смертности от ССЗ среди российских мужчин и женщин в последние годы, ее показатели в начале XXI века все еще в шесть раз превосходят аналогичные показатели для стран Евросоюза [7].

В эти годы во многом благодаря успехам современной медицины, в том числе в области кардиологии, увеличивается продолжительность жизни и, соответственно, доля лиц пожилого возраста в структуре населения также возрастает. Это привело к тому, что *распространенность ССЗ увеличивается во всех развитых странах*. Важно отметить, что ожидается увеличение эпидемии ССЗ. По данным американских исследователей, распространенность ИБС к 2030г увеличится на 9,3%, гипертонии на 9,9%, ИБС на 16,6%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта на 25%.

Другой особенностью нашего времени является смещение бремени ССЗ в страны с низким и средним уровнем дохода, где происходит более 75% случаев смерти от ССЗ. Из 16 миллионов случаев смерти от НИЗ в возрасте до 70 лет 82% случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а ССЗ являются причиной смерти в 37%. Поскольку Россия относится к странам со средним доходом, основные тенденции применимы и к нам [44].

В настоящее время накоплено достаточно фактических данных, свидетельствующих о том, что ССЗ и другие НИЗ способствуют обнищанию семей из-за катастрофических расходов на медицинскую помощь и высокой доли расходов из собственных средств. Специалисты США подсчитали, если имеющаяся тенденция увеличения распространенности ССЗ сохранится, то к 2030г прямые (медицинские) затраты на борьбу с ССЗ в США увеличатся на 200%, а не прямые (потери производительности) на 60%. Если распространенность таких факторов риска (ФР) ССЗ, как диабет или ожирение, будет продолжать расти, эти негативные изменения будут происходить еще быстрее. Указанные тенденции характерны и для нашей страны. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) экономический ущерб от ССЗ в России в последние годы составляет 3,5% внутреннего валового продукта страны — около 12 триллионов рублей, что сопоставимо с государственными расходами на здравоохранение в РФ в целом.

Основных причин сердечно-сосудистых катастроф две: артериальная гипертония (АГ) и атеротромбоз. Однако последовательность сердечно-сосудистых осложнений из-за этих причин несколько различается. Так, если наиболее частыми осложнениями АГ являются нарушения мозгового кровообращения, затем острый коронарный синдром (ОКС) и заболевания периферических артерий, то атеротромбоз в первую очередь чаще проявляется в виде ОКС.

Атеросклероз и АГ являются системными заболеваниями и наличие клинически выраженного заболевания в одном месте увеличивает вероятность поражения другой локализации. Так, по результатам обследования 529 больных ишемическим инсультом у 90,8% из них были выявлены различные сердечно-сосудистые осложнения кроме АГ, которой страдали все больные. У 74% больных имелась стенокардия, у 34,5% — стенокардия и фибрилляция предсердий (ФП), у 23% — перенесенный ИМ, у 9% — стенокардия, ФП и СД, у 3,4% — стенокардия, перенесенный ИМ, ФП и СД. При проведении дуплексного сканирования сонных артерий у 194 пациентов с ранее выполненной коронароангиографией в 75% случаев были выявлены сочетанные поражения. В российской части международного

исследования эффективности гипопиридемиической терапии DYSIS II среди больных стабильной ИБС 90% страдали АГ, 21,3% — заболеваниями периферических артерий, 17,5% — СД, 9,8% — хроническими болезнями почек, 37,9% — ожирением, 9,3% перенесли мозговой инсульт. Среди пациентов с перемежающейся хромотой 40-60% одновременно страдают ИБС и 25-50% — цереброваскулярными заболеваниями. Наблюдение в течение года за пациентами после ангиопластики коронарных артерий показало, что если имелась только ИБС, то смертность составила 5%, если ИБС и ЦВЗ — 10%, а если ИБС, заболевания цереброваскулярных и периферических артерий — 17%. Даже, казалось бы, такое далекое от ССЗ состояние, как эректильная дисфункция, является показателем латентной сосудистой патологии.

В США был проведен статистический анализ с учетом коморбидной патологии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В анализ были включены пациенты, пользующиеся федеральной программой медицинского страхования для населения старшего возраста в США (Medicare), с четырьмя основными ССЗ: ИБС (всего 8678060 пациентов), сердечная недостаточность (СН) (4366489 пациентов), ФП (2556839 пациентов) и инсульт (1145719 пациентов). Наличие СД, как сопутствующей патологии, обнаружено у 41,7%, 47,1%, 37,1%, 41,5%, соответственно. Артрит был сопутствующей патологией у 40,6% пациентов с ИБС, в 45,6% среди пациентов с СН, в 41,7% у больных с ФП и в 44,2% у пациентов, перенесших инсульт. Анемия встречалась у 38,7%, 51,2%, 43,0%, 46,8% пациентов, соответственно. Реже, но почти у каждого четвертого, встречались хроническая болезнь почек, катаракта, ХОБЛ, болезнь Альцгеймера, деменция и депрессия.

По результатам проведенного исследования было установлено, что основными факторами риска развития данных заболеваний следует считать наличие повышенного артериального давления (АД) и гиперхолестеринемию.

На сегодняшний день убедительно доказано, что большинство ССЗ можно предотвратить, если снизить частоту так называемых поведенческих ФР (употребление табака, низкая физическая активность, неправильное питание, ожирение, пагубное употребление алкоголя) с помощью стратегий, охватывающих все население (популяционная стратегия).

Воздействие поведенческих факторов риска на человека может проявляться в виде повышения АД, повышения уровня глюкозы в крови, повышения уровня липидов в крови, а также избыточной массы тела и ожирения. Оценка этих факторов риска должна проводиться в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Лица, страдающие ССЗ или имеющие высокий риск таких заболе-

ваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, например, повышенное АД, диабет, дислипидемия), нуждаются в раннем выявлении и консультировании и, при необходимости, в приеме лекарственных средств.

Несмотря на то, что нынешний уровень смертности от ССЗ сам по себе является достаточно тревожным фактом, еще более серьезной причиной для беспокойства является ранний возраст смерти от ССЗ в развивающихся странах. В России, в сравнении с другими странами, очень низок средний возраст смерти от ССЗ. За счет преждевременной смерти населения трудоспособного возраста от ССЗ ежегодно теряется около 2 млн лет потенциальной активной жизни населения страны. Основная доля потерянных лет (около 85%) приходится на мужчин, у которых пик смерти от ССЗ наблюдается в наиболее трудоспособном возрасте — 25-60 лет.

Существует также целый ряд факторов, влияющих на развитие хронических болезней. Это урбанизация и старение населения. Всемирная федерация сердца (WHF) утверждает, что урбанизация в развивающемся мире ответственна за рост ССЗ. В 1900г только 10% населения проживало в городах, тогда как сейчас 50% населения мира живет в городских условиях, и эта доля будет достигать 75% к 2050г. Урбанизация приводит к нездоровому образу жизни за счет увеличения употребления табака и алкоголя, продуктов с высоким солевым компонентом, повышенным содержанием жиров в продуктах питания, а также снижения физической активности. Урбанизация поощряет переход от традиционной кулинарии к готовым и обработанным пищевым продуктам, которые часто содержат много калорий, соли и жира [64].

Для профилактики ССЗ и борьбы с ними ВОЗ определила ряд “наиболее выгодных” или высокоэффективных мероприятий, практически осуществимых даже в условиях дефицита ресурсов. Это популяционная стратегия для всего населения и индивидуальные меры (стратегия высокого риска), которые могут использоваться в сочетании друг с другом для снижения бремени ССЗ.

Примерами подходов, которые могут осуществляться для снижения ССЗ на популяционном, общенациональном уровне, могут служить:

1. **Всесторонняя политика борьбы с табаком.**
2. **Налогообложение с целью снижения потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли.**
3. **Строительство пешеходных и велосипедных дорожек для повышения уровня физической активности.**
4. **Стратегии, направленные на снижение пагубного употребления алкоголя.**
5. **Обеспечение правильного питания детей в школах.**

Для первичной профилактики ССЗ предупредительные меры индивидуального характера должны быть ориентированы на лиц с высоким уровнем суммарного сердечно-сосудистого риска или тех, у кого отдельные факторы риска, такие, как диабет, гипертония и гиперхолестеринемия, превышают уровни, рекомендованные для проведения лечения.

Под руководством ВОЗ в 2013г все государства-члены (194 страны) приняли “Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013-2020 годы”. Этот план направлен на сокращение числа случаев преждевременной смерти от НИЗ на 25% к 2025г с помощью 9 добровольных глобальных целей, 2 из которых непосредственно направлены на профилактику ССЗ.

Так, **шестая цель** “Глобального плана действий” в отношении НИЗ предусматривает снижение распространенности повышенного АД в мире на 25%. Повышенное АД является одним из основных факторов риска ССЗ, уровень распространенности которого (определяемого как систолическое (САД) и/или диастолическое давление (ДАД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.) в мире среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014г составлял около 22%. Для сравнения в России — среди трудоспособного населения повышенное АД выявляется у 33%.

Восьмая цель “Глобального плана действий” в отношении НИЗ предусматривает обеспечение, по крайней мере для 50% людей, имеющих соответствующие показания, лекарственной терапии и консультирования (включая контроль гликемии) для профилактики ИМ и инсульта. Иными словами, цель по снижению распространенности инфаркта и инсульта подразумевает расширение охвата лекарственной терапией и консультированием населения с повышенным риском развития ССЗ и с диагностированными заболеваниями. Это доступные по стоимости мероприятия, которые можно проводить в рамках первичной медико-санитарной помощи даже в условиях дефицита ресурсов.

Мероприятия по профилактике инфаркта и инсульта необходимо включать в базовый пакет медицинских услуг. Кроме того, необходимо увеличивать доступ к базовым технологиям и лекарственным средствам и повышать качество образования медицинских кадров, в том числе в сфере оказания профилактических услуг, информирования пациентов, обращая при этом особое внимание на первичную медико-санитарную помощь.

Ключевые положения

1. ССЗ остаются основной причиной летальности от НИЗ. Следует ожидать увеличения их распространенности в ближайшие годы.
2. Среди причин этого существенная роль принадлежит урбанизации и старению населения.

3. Для ССЗ характерна высокая внутри системная коморбидность.

4. С целью первичной профилактики ХНИЗ необходимо использовать как популяционную стратегию для всего населения, так и индивидуальные меры (стратегия высокого риска), которые могут использоваться в сочетании друг с другом для снижения бремени ССЗ.

Раздел 5 Коморбидность и сердечно-сосудистый континуум, факторы риска

В 1991г V. Dzau и E. Braunwald высказали гипотезу о том, что последовательность развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, может быть представлена в виде цепи событий или — сердечно-сосудистого континуума. В этой концепции были объединены патофизиологические механизмы от наличия и реализации ФР до формирования ХСН, и, как исхода — смерти [41].

Доказано, что, прерывая цепь последовательных событий на различных этапах сердечно-сосудистого континуума можно предотвратить или замедлить развитие заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту.

На данный момент сердечно-сосудистый континуум рассматривается как последовательность событий, которые начинаются с сердечно-сосудистых ФР, включающих СД, дислипидемии, АГ, курение и висцеральное ожирение, приводящих к прогрессированию атеросклероза, возникновению ИБС, ИМ, гипертрофии и дилатация левого желудочка (ЛЖ), что в конечном итоге приводит к диастолической и/или систолической дисфункции ЛЖ, ХСН и смерти [40].

ФР ССЗ, как уже упоминалось, находятся в самом начале сердечно-сосудистого континуума, в известной степени являясь пусковым механизмом для последующего развития патологических состояний. На практике различают *модифицируемые* и *немодифицируемые факторы*. Из названия следует, что модифицируемые факторы можно предупредить или уменьшить их влияние, иначе говоря, изменить на фоне вмешательства. Немодифицируемые факторы (пол, возраст, семейная предрасположенность) не могут быть изменены, но их необходимо учитывать при определении степени сердечно-сосудистого риска [32].

АГ является одним из наиболее важных модифицируемых ФР, являясь в то же время самостоятельным заболеванием. Она широко распространена и сопровождается поражением так называемых органов-мишеней, приводя к развитию множества фатальных и нефатальных осложнений. В настоящее время более 40 миллионов взрослого населения России имеет повышенное АД, однако лечится лишь половина из них и эффективность лечения составляет около 50%. Важно, что 60% мужчин

и 40% женщин с АГ не принимают антигипертензивных препаратов, а среди принимающих препараты половина находится на монотерапии, треть принимает два препарата и лишь около 10% принимают три и более лекарственных средств, что несомненно недостаточно, учитывая, что примерно 30% наших больных являются пациентами высокого риска. Вместе с тем, результаты крупных исследований показали, что необходимо по крайней мере два препарата, чтобы достичь целевого уровня АД. Поэтому основной заботой врача является выявление больных АГ, формулировка для них индивидуальных рекомендаций по профилактике, назначение адекватных антигипертензивных препаратов, диспансерное наблюдение.

Вторым по частоте ФР является дислипидемия. На практике чаще всего оценивается повышенный уровень холестерина (ХС) или гиперхолестеринемия и высокий уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Для этого ФР наиболее характерна очень широкая распространенность (от 55 до 68% населения) и низкая информированность о собственных уровнях ХС. Осведомленность населения не превышает 30%, а среди пациентов с ИБС знают свой уровень ХС не более 40%. Соответственно, частота назначения липидснижающих средств до сих пор крайне недостаточна (от 7% до 30% в зависимости от заболевания), а достижение целевых уровней составляет лишь около 10-12% у пациентов высокого риска [24].

Ключевые положения

1. У истоков сердечно-сосудистого континуума лежат модифицируемые и немодифицируемые ФР. Ключевыми модифицируемыми ФР являются АГ и дислипидемия.
2. Прерывая цепь последовательных событий сердечно-сосудистого континуума на различных этапах с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств можно предотвратить или замедлить развитие заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту.
3. Достижению этой цели во многом препятствует низкая приверженность к лечению и изменению образа жизни, характерная для значительного числа здоровых людей или пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Раздел 6 Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром (МС), как “пандемию XXI века”. По данным ряда крупных эпидемиологических исследований распространенность МС составляет от 20% (страны Западной Европы) до 45% (Индия) [62].

На частоту МС большое влияние оказывают такие демографические показатели, как этническая

принадлежность, пол, возраст, социально-демографические показатели, образ жизни. В последние годы отмечается “омоложение” МС, то есть среди подростков и детей в крупных городах его частота стремительно растет [11].

В России проводились единичные популяционные исследования по изучению распространенности МС. Было показано, что 20,6% лиц трудоспособного возраста имеют МС. Значительное увеличение частоты развития МС в популяции связывают с урбанизацией, избыточным питанием и развитием ожирения, а также малоподвижным образом жизни. При развитии МС наблюдается 5-кратное увеличение риска СД 2 типа и 2-кратное повышение риска развития ССЗ в течение последующих 5-10 лет. Кроме того, у пациентов с МС в 2-4 раза увеличивается риск инсульта, в 3-4 раза — ИМ, в 2 раза повышается риск смерти от этих заболеваний по сравнению с пациентами без МС вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых событий [52].

В 2009г Международная федерация по изучению СД совместно с Американским национальным институтом сердца, легких и крови, Американской ассоциацией сердца, Международным обществом по атеросклерозу приняли единый консенсус по диагностике МС, названный “гармонизированным определением МС”.

Согласно критериям, используемым до настоящего времени, диагноз МС может быть поставлен при наличии любых трех признаков из пяти: гипертриглицеридемия, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), абдоминальное ожирение (АО), АГ.

Пациенты, имеющие нормальные значения вышеуказанных показателей на фоне соответствующей гиполипидемической, гипогликемической и гипотензивной терапии, все равно относятся к группе МС.

Таким образом, МС — это не заболевание, а совокупность расстройств, предрасполагающих к развитию серьезной сердечно-сосудистой патологии и СД. Поэтому эксперты ВОЗ еще в 2008г предложили не относить МС к нозологическим формам и не ставить такой диагноз. По этой причине в международной классификации болезней 10-го пересмотра такого диагноза нет. Вместе с тем, в реальной клинической практике и научных исследованиях во всем мире данный термин по-прежнему широко используется (таблица 2) [64].

Встречаемость МС выше в развитых странах в связи с тем, что население в них злоупотребляет высококалорийной диетой, имеет низкую физическую активность. По данным ВОЗ около 30% жителей планеты имеют избыточный вес, из них — 16% — это женщины и 14% — мужчины, причем численность людей, страдающих ожирением, возрастает каждые 10 лет на 10%.

Таблица 2

Критерии диагностики метаболического синдрома*

ОСНОВНОЙ	
Центральное ожирение (АО)	ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ	
АГ	АД >140/90 мм рт.ст.
Повышение уровня ТГ	>1,7 ммоль/л
Снижение концентрации ХС ЛВП	<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин
Повышение концентрации ХС ЛНП	>3,0 ммоль/л
Гипергликемия натощак	глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л
Наличие у пациента АО и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС	

*Примечание: Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 42 с.

Результаты многоцентровых исследований показали двукратное увеличение распространенности ожирения в мире за последние годы. Более того, в 2012г насчитывалось около 40 миллионов детей с данной патологией. По данным международного регистра Global Burden of Disease Study 1980-2013гг Россия занимает 4 место после США, Индии и Китая по распространенности ожирения.

Патогенез МС складывается из взаимодействия ряда причин, из которых ведущими являются наследственные (генетические) факторы и определенные условия окружающей среды (приобретенные факторы).

Среди *генетических факторов*, которые приводят к развитию МС и АО, в настоящее время выделяют в первую очередь мутации генов адипонектина, лептина, бета-3 адренорецепторов, рецептора меланокортина 4-го типа и целого ряда других генов. Для проявления генетической предрасположенности важное значение имеют приобретенные факторы, в частности, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни.

Ключевым механизмом патогенеза МС, по мнению большинства исследователей, является инсулинорезистентность (ИР), которая объединяет и связывает между собой различные компоненты МС. Под ИР понимают снижение чувствительности периферических тканей к биологическим эффектам инсулина и развитие компенсаторной гиперинсулинемии.

МС, помимо ССЗ и СД, способствует развитию таких заболеваний, как жировой неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит, желчнокаменная болезнь, синдром обструктивного апноэ. МС ассоциирован с развитием поликистоза яичников, а также — с некоторыми формами рака: рак груди, предстательной железы, поджелудочной железы, колоректальный рак.

МС и АГ

Ключевую роль в развитии АГ у больных с МС играют ИР и гиперинсулинемия. Описано несколько

патогенетических механизмов, с помощью которых нарушение тканевой чувствительности к инсулину ведет к формированию АГ. Доказано, что ИР способствует активации симпатической нервной системы (СНС) и установлено дозозависимое повышение содержания норадреналина в крови при повышении концентрации инсулина. Усиление активности СНС ведет к развитию вазоконстрикции резистивных артериальных сосудов, повышению сердечного выброса, периферического сопротивления и задержке ионов натрия в почках. Кроме того, инсулин обладает антинатрийуретическим эффектом, так как на 30-40% усиливает реабсорбцию ионов натрия на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефронов.

МС, атеросклероз и ИБС

Развитие атеросклероза при МС связано с воздействием нескольких важнейших факторов. Помимо АГ, о которой шла речь выше, это атерогенная дислипидемия. Липидный профиль при МС характеризуется гипертриглицеридемией, повышением содержания липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП и снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также повышением апо-В и снижением апоА-1 белков. Доказано, что ЛПВП является независимым, “обратным” предиктором ССЗ. Сочетание повышенной концентрации ТГ с низким уровнем ЛПВП увеличивает риск ССЗ. Влияние МС на сосуды не ограничивается только формированием атерогенных дислипидемий и АГ. Показано влияние висцерального ожирения на гемореологические показатели, в частности, установлена склонность к протромботическому состоянию [52].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет существенную роль в развитии атеросклероза при МС. В ответ на действие провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса снижается биодоступность NO, а образующийся в ходе свободнорадикальных

реакций пероксинитрат лишен эффектов NO. При ИР и высокой концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- α) ингибируется активность NO-синтазы, что усугубляет дисбаланс между эндотелийзависимой релаксацией и вазоконстрикцией.

МС и ХСН

Опасными последствиями МС являются не только ИБС, но также неишемическая миокардиальная дисфункция и ХСН, развивающиеся вследствие так называемой “дисметаболической кардиомиопатии”.

Важная роль принадлежит сочетанному влиянию метаболических (ИР) и гемодинамических факторов, связанных с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани, в том числе — эпикардиального жира. Нарушение поступления глюкозы в клетки миокарда вследствие ИР способствует также снижению выработки аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) миокардиоцитами, накоплению продуктов окисления свободных жирных кислот (СЖК), нарушению работы ионных каналов. Возникающая вследствие ИР эндотелиальная дисфункция ведет к развитию микроваскулярных расстройств и нарушению перфузии миокарда.

МС и инсульты

Увеличение количества висцерального жира при МС рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта во всех этнических группах. Возможно это связано с протромботическим состоянием, воспалительными факторами, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Недавний обзор 16 проспективных исследований показал, что МС является мощным предиктором острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), преимущественно — ишемического типа, и при этом развитии ОНМК больше подвержены женщины.

МС и другие заболевания

МС ассоциирован с развитием многих других заболеваний. В этом разделе мы коснемся лишь некоторых из них.

Гиперурикемия

Гиперурикемия в последние годы считается неотъемлемой составляющей МС. Опубликованные к настоящему времени исследования свидетельствуют о неразрывной связи высоких концентраций мочевой кислоты в плазме с НТГ, АГ, АО, высоким содержанием триглицеридов (ТГ) в плазме и низким уровнем ХС-ЛПВП. В качестве главного патогенетического механизма гиперурикемии при МС рассматривается гиперинсулинемия, приводящая к усилению реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах. Доказан факт

отрицательного влияния мочевой кислоты на биодоступность оксида азота в периферических тканях, что сказывается на их чувствительности к инсулину и развитию ЭД. Гиперурикемия — это не только фактор риска развития подагры, но и предиктор повышенного риска ССЗ и смертности. Клинические аспекты подагры как компонента сердечно-сосудистого континуума коморбидности будут рассмотрены ниже.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна (СОАГС) — это состояние, характеризующееся развитием во время сна обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки с прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, что приводит к возникновению храпа, снижению уровня кислорода крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости. Ожирение тесно связано с СОАГС. Увеличение веса на 10% приводит к 6-кратному увеличению риска развития этого синдрома.

Этот синдром характеризуется активацией СНС и приводит к развитию АГ, в том числе резистентной, способствует возникновению инсульта, ИМ, нарушению ритма, а также внезапной смерти. Больные с АО должны обследоваться на предмет наличия СОАГС, который существенно ухудшает качество жизни пациентов. С этой целью проводится анкетирование, кардиореспираторное мониторирование и полисомнографическое исследование. При соответствующих показаниях назначается лечение, включающее ночную респираторную поддержку с помощью специальных аппаратов.

Когнитивные нарушения (метаболический “когнитивный синдром”)

Ожирение и МС являются одной из значимых причин развития когнитивных нарушений и деменции, встречаемость которых может достигать 76%. О механизмах развития и диагностике когнитивных нарушений будет сказано ниже.

Принципы лечения МС в условиях коморбидности

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные методы — правильное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т.е. формирование здорового образа жизни. При недостаточной эффективности немедикаментозного лечения приступают к лекарственной терапии ожирения, дислипидемии и НТГ, коррекции других ФР [50].

В этом разделе речь пойдет об особенностях терапии ССЗ у пациентов с МС.

Лечение АГ

Немедикаментозное лечение АГ у пациентов с МС проводится во всех случаях и имеет особенно важное значение именно у этой категории больных, так как снижение веса само по себе приводит к понижению АД.

Принципы медикаментозного лечения у этой категории пациентов такие же, как и у всех больных с АГ и зависят от степени и стадии АГ, наличия факторов риска и ассоциированных состояний, однако подходить к назначению антигипертензивных препаратов в этой популяции рекомендуется особенно тщательно, так как некоторые из лекарственных средств способствуют усилению метаболических нарушений.

Целевой уровень АД, согласно последним российским (2010, 2013) и европейским (2013) рекомендациям по АГ остается прежним — менее 140/90 мм рт.ст. (IV). При высоком нормальном АД антигипертензивные препараты назначать не следует.

Предпочтительно использовать антигипертензивные препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшить чувствительность к инсулину. К таким средствам относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые). Из группы БКК наиболее выраженными профилактическими эффектами по отношению к когнитивным расстройствам и деменции обладает нитрендипин (на 55%). Эти группы лекарств не влияют негативно на липидный и углеводный обмен и показали свою высокую эффективность в снижении АД и улучшении прогноза при АГ, в том числе — уменьшении новых случаев развития СД 2 типа. Одновременное назначение двух блокаторов РААС (включая ингибитор ренина — алискирен) не рекомендуется.

Бета-блокаторы (ББ) (кроме вазодилатирующих ББ) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты при МС. Однако при высокой активности СНС и необходимости назначения этой группы во избежание негативного влияния ББ на показатели липидного и углеводного обмена (повышение уровня ТГ, ЛПНП, усиление ИР, маскировка симптомов гипогликемии), целесообразно использовать только кардиоселективные ББ (небиволол, бисопролол, метопролола-сукцинат медленного высвобождения) или препараты этой группы с вазодилатирующими свойствами: небиволол и неселективный ББ — карведилол. Карведилол вследствие комбинированной блокады альфа и бета-рецепторов снижает общее периферическое сопротивление, улучшает клубочковую фильтрацию и снижает ИР.

Тиазидные диуретики кроме гипотензивного эффекта могут оказывать неблагоприятное действие на углеводный и липидный обмен, повышая ЛПНП и ТГ, вызывая гипергликемию. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. Тем не менее, гиперволемиа, развивающаяся при МС вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, довольно часто делает необходимым использование диуретиков. Препаратом выбора из группы тиазидоподобных диуретиков для лечения больных с МС является индапамид. Петлевые диуретики при лечении АГ у больных с МС не рекомендуются, так как могут вызывать НТГ, глюкозурию и развитие гиперосмолярных состояний.

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов — АИР (моксонидин, рилменидин) могут быть использованы у пациентов с МС в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и способствовать снижению веса.

Альфа-адреноблокаторы также снижают ИР, улучшают углеводный и липидный обмен. Однако применение альфа-адреноблокаторов может вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем их целесообразно комбинировать с ББ.

Течение АГ у пациентов с метаболическими нарушениями отличается рефрактерностью к проводимой гипотензивной терапии, более выраженной вариабельностью АД, более сильной нагрузкой давлением в ночные часы и более ранним поражением органов-мишеней, что следует учитывать при лечении этой категории пациентов. Поэтому данной группе больных можно назначать комбинированную антигипертензивную терапию сразу после выявления повышенного АД.

Наиболее рациональными схемами комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии при МС синдроме являются сочетания БРА или иАПФ с БКК. Реже, при непереносимости одного из названных препаратов, их комбинируют (БРА или иАПФ или БКК) с диуретиком. Если АГ протекает не в объём-зависимой форме и имеются признаки непереносимости антагонистов кальция, рациональным вариантом лечения будет комбинация иАПФ (или БРА) с АИР. У больных с МС следует избегать двухкомпонентной терапии — ББ с диуретиком.

В случае, если сочетание двух антигипертензивных препаратов не позволяет достичь целевого уровня АД, оптимальным вариантом терапии могут быть следующие тройные комбинации: БРА или иАПФ с БКК и диуретиком, БРА или иАПФ с БКК (дигидропиридины) и ББ.

У пациентов с МС, протекающим с резистентной АГ, проводят гипотензивную терапию, которая включает от 4 до 6 антигипертензивных препаратов:

иАПФ или БРА, БКК, диуретик, АИР, ББ, а также блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон).

Применение статинов (ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы) показано больным с МС и высоким сердечно-сосудистым риском. Больные с МС, как правило, имеют высокий риск развития ССЗ, целевой уровень ЛПНП у них должен быть равным или ниже 2,6 ммоль/л или снижаться на 50% от исходного, если он находился в пределах 2,6–5,1 ммоль/л.

Интенсификация снижения ХС-ЛПНП может быть достигнута добавлением эзетимиба, первого представителя нового класса ингибиторов кишечной абсорбции ХС, механизм действия которого заключается в блокаде переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Однако до сих пор нет данных клинических исследований о том, что такая комбинация оказывает значимое влияние на сердечно-сосудистые исходы.

Способность фибратов снижать уровни ТГ, повышать ХС-ЛПВП, активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислиппротеидемий при МС. Фибраты снижают содержание ХС на 20–25%, ТГ на 40–50% и повышают ХС-ЛПВП на 10–15%, что значительно уменьшает риск ИМ, инсультов и смерти, связанной с ИБС. Фибраты обычно хорошо переносятся, однако в 5–10% случаев могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни.

Вопрос о назначении дезагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ окончательно не решен. У больных с МС и АГ при очень высоком сердечно-сосудистом риске (риск по шкале SCORE более 10%) следует рассмотреть вопрос о назначении ацетилсалициловой кислоты при условии хорошего контроля АД. При наличии факторов риска эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ацетилсалициловая кислота может назначаться под “прикрытием” ИПП (ингибиторов протонной помпы) и/или ребамипида — универсального гастроэнтеропротектора.

Клопидогрель рекомендуется как альтернативная антитромбоцитарная терапия при непереносимости аспирина.

Ключевые положения

1. Распространенность МС во всем мире неуклонно растет, что делает необходимым проведение его своевременной диагностики и лечения.
2. МС представляет собой совокупность патогенетически связанных между собой ФР ССЗ и СД 2 типа.

3. Для диагностики МС обязательно наличие АО в сочетании с двумя и более из 4 компонентов (гипергликемия, АГ, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП).

4. Практическое значение выделения МС заключается в том, что воздействие на его компоненты может являться основой для мероприятий по первичной профилактике ССЗ.

Раздел 7 Сахарный диабет и сердечно-сосудистая коморбидность

Базовым документом при написании данного раздела являлись клинические рекомендации “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, 8-й выпуск, опубликованные в 2017г. К сожалению, мы не можем просто отослать читателя к тексту данных рекомендаций, поскольку они ориентированы на клиническую практику эндокринологов и ряд их разделов посвящен вопросам, не входящим в сферу ответственности и компетенции врача первой линии [1].

Важность рассмотрения проблемы сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с СД обусловлена нарастанием пандемии СД. Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза и к концу 2015г достигла 415 млн человек. К 2040г СД будет страдать 642 млн человек. В РФ по данным федерального регистра СД на окончание 2016г состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) — СД 2 типа. Реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 8–9 млн человек (около 6% населения).

Опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [66].

Определение СД, приводимое в большинстве руководств и Рекомендаций последних лет, звучит следующим образом.

СД — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Таким образом, уже в определении подчеркивается полиморбидность СД с ключевой ролью заболеваний сердечно-сосудистой системы. Говоря

о полиморбидности пациентов с СД необходимо отметить, что неизбежная полифармакотерапия у коморбидных больных также может влиять на развитие и течение СД. В современной классификации СД выделяется специальный вариант заболевания, который носит название лекарственно индуцированный СД. То есть речь идет об ятрогенной коморбидности.

В литературе описывается значительное количество лекарственных средств, обладающих потенциально диабетогенным эффектом. Применительно к практической деятельности врачей “первой линии” наибольшее значение имеют следующие группы препаратов: глюкокортикоиды, никотиновая кислота, ББ, блокаторы медленного кальциевого тока (или, как их часто называют — антагонисты кальция), тиазидные диуретики, статины и альфа-интерфероны. Существует две точки зрения на роль этих лекарственных средств (ЛС) в генезе медикаментозно индуцированного СД. Согласно первой из них указанные препараты выступают лишь в роли триггеров (запускающих факторов) по отношению к СД. В то же время глюкокортикоиды, являющиеся прямыми контринсулярными гормонами, могут выступать в качестве причины развития нарушений углеводного обмена [45].

В разделе, посвященном МС, мы уже частично рассматривали основные классы антигипертензивных средств. Здесь коснемся лишь особенностей их применения у больных с СД.

Назначение блокаторов РААС у этой категории пациентов требует особой осторожности. Перед назначением следует оценить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень K^+ в сыворотке крови. Если уровень $K^+ > 5,0$ ммоль/л, уровень $Kp > 221$ мкмоль/л ($> 2,5$ мг/дл) или СКФ < 45 мл/мин или САД < 90 мм рт.ст., то начинать лечение надо с минимальных доз препаратов. После начала терапии или после увеличения дозы через неделю необходим контроль СКФ и калия. При интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами осуществляется временная отмена ЛС. При СКФ < 30 мл/мин если нет противопоказаний иАПФ можно не отменять (нефропротективный класс эффект).

Возможное негативное влияние ББ на углеводный обмен активно обсуждалось в последние годы. По мнению большинства исследователей потенциально негативное (индуцирующее СД) влияние наиболее характерно для неселективных ББ. При наличии прямых показаний кардиоселективные ББ могут назначаться и в группах риска СД под контролем состояния углеводного обмена.

Мнения о индуцирующем влиянии на развитие СД БКК противоречивы. Ряд авторов указывают,

что потенциально диабетогенным влиянием обладают лишь препараты короткого действия (верапамил, дилтиазем, нифедипин). В то же время, в уже цитировавшихся “Алгоритмах...” 2017 года, среди диабетогенных препаратов антагонисты медленного кальциевого тока не присутствуют.

Влияние диуретиков на углеводный обмен в последние годы интенсивно изучалось. Как ранее уже подчеркивалось, гипотиазид в суточной дозе 12,5 мг (а такая доза типична для большинства фиксированных комбинации антигипертензивных средств), а также тиазидоподобные диуретики (индапамид) не влияют на развитие и течение СД.

Анализ влияния статинов на состояние углеводного обмена позволил прийти к выводу, что этот важнейший класс ЛС также может индуцировать развитие СД. Однако вероятность возникновения такого нежелательного эффекта весьма мала.

Препараты α -интерферона традиционно использовались в схемах лечения вирусных гепатитов. Однако в последние годы наблюдается тенденция к чрезвычайно широкому использованию интерферонов в клинической практике. Например, интерфероны стали одной из ведущих групп ЛС в терапии острых респираторных вирусных инфекций. Хочется предостеречь практических врачей от увлечения интерферонотерапией, как универсальным методом лечения широкого круга заболеваний. Кроме диабетогенного действия, препараты α -интерферона могут вызывать значительное число нежелательных эффектов — от диспепсии до депрессии. Это не значит, что нужно отказаться от использования α -интерферонов, однако у лиц с факторами риска СД необходимо всегда взвешивать соотношение риск/польза.

По современным требованиям при формулировке диагноза у пациентов с СД необходимо указывать наличие и выраженность как микро-, так и макроангиопатий. Применительно к проблематике данных Рекомендаций рассмотрим особенности макроангиопатий у пациентов с СД [31].

К основным диабетическим макроангиопатиям относятся:

1. ИБС
2. ЦВС
3. заболевания артерий нижних конечностей

Перечисленные заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, однако СД приводит к их раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления этих заболеваний. Наряду с указанными тремя состояниями не меньшее значение для течения и прогноза СД имеет АГ, которую с дислипидемиями и курением относят к так называемым большим факторам сердечно-сосудистого риска.

СД и АГ

СД и АГ — две взаимосвязанные патологии, которые обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды центральной нервной системы и сетчатки. По мнению большинства исследователей коррекция АГ у больных с СД является задачей не менее важной, чем компенсация метаболических нарушений и должна проводиться одновременно с ней.

У пациентов с СД 2 типа выделяют следующие основные варианты АГ:

- Гипертоническая болезнь (ГБ): 30-35%
- Изолированная систолическая гипертензия: 40-45%
- Диабетическая нефропатия: 15-20%
- Реноваскулярная гипертензия: 5-10%
- Наличие сочетанной эндокринной патологии: 1-3%

Обращает на себя внимание высокая частота изолированной систолической гипертензии. В то же время при СД 1 типа АГ в основном связана именно с развитием диабетической нефропатии.

К патогенетическим и клиническим особенностям АГ при СД относится следующее:

1. Ключевая роль ИР в развитии АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение АД при гиперинсулинемии. Инсулин способствует активации СНС, повышению реабсорбции Na и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca, инсулин, как митогенный фактор, активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосуда.

2. Высокая соль-чувствительность. Абсолютное большинство больных с эссенциальной АГ отличается высокой соль-чувствительностью, т.е. существенное повышение уровня АД в ответ на высокое употребление соли с пищей. Так показано, что у больных с АГ в возрасте старше 45 лет сокращение употребления соли на каждые 6 г (100 ммоль/л Na⁺) приводит к снижению САД на 6,3 мм рт.ст. и ДАД на 2,2 мм рт.ст. Больные СД, как типа 1, так и типа 2, характеризуются еще более высокой соль-чувствительностью по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений углеводного обмена. Возможно это связано с антинатрийуретическим эффектом инсулина, в результате чего снижается экскретируемая фракция Na, в крови повышается объем циркулирующего Na, увеличивается реактивность сосу-

дов в ответ на воздействие сосудосуживающих факторов.

3. Отсутствие снижения ночного уровня АД можно объяснить извращением суточного ритма активности РААС. Установлено, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение, сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. У нон-дипперов относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин и инсульта возрастает в 2,6 и 2 раза, а у найт-пикеров — в 3,7 и 3,9 раза, соответственно. Поэтому в план обследования больных СД необходимо включать не только разовые измерения АД при посещении врача (или домашнем контроле), но и суточное мониторирование АД, позволяющее зарегистрировать суточные колебания АД и скорректировать дозу и время приема антигипертензивных препаратов.

4. Среди пациентов с СД широко распространена изолированная амбулаторная (или “маскированная”) АГ, ассоциирующаяся с высоким риском развития поражения органов-мишеней и неблагоприятных исходов.

5. Гипертензия положения с ортостатической гипотонией. Это нередкое осложнение, наблюдаемое у больных СД, существенно затрудняет как диагностику АГ, так и ее лечение. При данном состоянии определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя или стоя. Допустимым считается снижение САД не более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД не более чем на 10 мм рт.ст. при перемене положения из горизонтального в вертикальное.

Согласно рекомендациям по ведению больных с АГ Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов от 2013г для больных с АГ и СД целевым является снижение систолического АД до 140 мм рт.ст. и диастолического АД до 85 мм рт.ст.

У пациентов с СД лечение АГ может начинаться сразу с комбинированной терапии. Использование комбинаций препаратов разных групп позволяет добиться более эффективного снижения риска неблагоприятных коронарных исходов по сравнению с увеличением дозы одного и того же препарата. При этом у больных с СД снижение риска неблагоприятных исходов на фоне комбинированной терапии более значимо, чем у больных с АГ без СД, фиксируется дополнительное снижение риска не только коронарных осложнений, но и инсульта.

Клинико-фармакологические особенности применения основных групп антигипертензивных препаратов, используемых у пациентов с коморбидностью СД и АГ, сходны с таковыми при метаболическом синдроме, рассмотренном ранее.

ИБС у больных с СД

Как уже отмечалось, СД является независимым фактором риска ССЗ. К возрасту старше 40 лет у 40-50% больных СД возникает по меньшей мере одно ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2-4 раза. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 типа уже страдают ИБС. Течение ИБС зависит от длительности СД и во многих случаях протекает бессимптомно. Часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий. Имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Смертность при развитии ОКС у больных СД выше в 2-3 раза по сравнению с пациентами без СД.

Клинические особенности ИБС при СД

1. Высокая частота безболевых (“немых”) форм ИБС и ИМ.

2. Высокий риск “внезапной смерти”.

3. Высокая частота развития постинфарктных осложнений:

- кардиогенного шока,
- ХСН,
- нарушений сердечного ритма.

Дислипидемия

• У больных СД часто наблюдается сочетанное повышение уровней ХС и ТГ.

• Лечение гиперхолестеринемии один из главных механизмов снижения сердечно-сосудистого риска как у больных СД 2 типа, так и при СД 1 типа.

• Пациенты с СД старше 40 лет без противопоказаний вне зависимости от наличия факторов риска и более молодые пациенты с хронической болезнью почек или множественными факторами риска с целью снижения уровня ХС-ЛПНП должны получать терапию статинами.

• У больных СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л или снижения уровня ХС-ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного.

• У больных СД высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС-ЛПНП менее 2,5 ммоль/л или снижения уровня ХС-ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного.

• Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС-ЛПНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба.

• Терапия фибратами у больных СД не приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений.

• У больных СД старше 85 лет статины используются в программах вторичной профилактики ССЗ.

ЦВЗ

Под данным термином в этом разделе объединены заболевания и патологические состояния, приводящие к нарушениям кровообращения в го-

ловном мозге. Нарушения мозгового кровообращения могут быть острыми и хроническими. ОНМК или инсульт — наиболее тяжелая форма сосудистой патологии мозга, развивающаяся остро или подостро и сопровождающаяся очаговой и/или общей мозговой неврологической симптоматикой с продолжительностью более 24 часов. Хронические нарушения мозгового кровообращения в отечественной литературе нередко обозначаются собирательным термином “дисциркуляторная энцефалопатия”. Более корректным является термин “хроническая ишемия мозга” (ХИМ). К его особенностям относится следующее:

• Обусловлены диффузными или очаговыми органическими изменениями головного мозга сосудистого генеза.

• Проявляются неврологическими симптомами и различной степенью когнитивных нарушений, вплоть до развития деменции. Начальные проявления ХИМ включают: нарушения памяти на текущие события, невозможность пересказать только что прочитанное, невозможность запомнить имена новых знакомых, нарушения ориентировки в незнакомой местности, трудности подбора слова при разговоре, нарушение выполнения счетных операций.

• Для уточнения конкретной формы и степени тяжести хронических нарушений мозгового кровообращения необходимо углубленное обследование неврологом.

Первым этапом диагностического поиска при подозрении на когнитивные нарушения/деменцию является объективизация когнитивных расстройств с помощью нейропсихологических методов исследования. Объем и выбор конкретных тестов определяется неврологом и психиатром (или медицинским психологом).

Заболевания артерий нижних конечностей при СД

Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей — заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), возникшее при СД.

Клиническая характеристика ЗАНК у пациентов с СД:

• Раннее начало и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений.

• Высокая распространенность сопутствующей ИБС и ЦВЗ.

• Высокая распространенность у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$.

• Малосимптомное течение ЗАНК вследствие сопутствующей диабетической полинейропатии, характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом/перемежающейся хромотой.

- Трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей могут развиваться на любой стадии течения ЗАНК.

- Высокая постампутационная смертность.

ХСН

ХСН — клинический синдром, характеризующийся типичными жалобами (одышка, отеки лодыжек, усталость и другие), которые могут сопровождаться клиническими симптомами (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванный нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки.

ИБС — наиболее частая причина ХСН, однако существует множество других заболеваний и состояний, приводящих к развитию ХСН. СД может вызывать развитие ХСН независимо от наличия или отсутствия ИБС за счёт развития кардиопатии.

Ключевые положения

1. Численность пациентов с СД в нашей стране составляет не менее 8-9 млн человек (около 6% населения). При этом количество больных растёт.
2. СД 2 типа облигатно сочетается с ССЗ. Для практических врачей “первой линии” наибольшее значение имеет коморбидность СД с АГ и макроангиопатиями.
3. Указанные заболевания имеют у больных с СД ряд клинических особенностей, затрудняющих их диагностику и лечение.
4. При проведении антигипертензивной терапии следует учитывать, что наиболее благоприятный метаболический профиль у коморбидных пациентов с СД и АГ имеют иАПФ и БРА.
5. Для первичной профилактики ИБС применение низкодозового аспирина (НДА) и других дезагрегантов не рекомендуется.

Раздел 8 Неалкогольная жировая болезнь печени и проблемы коморбидности

В большинстве случаев у больных, обратившихся к врачу “первой линии” по поводу атеросклероза и его последствий (ИБС, ИМ, ОНМК), выявляется та или иная патология печени. Наиболее часто встречающейся служит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В последнее время большое внимание уделяется коморбидным состояниям при НАЖБП. Коморбидность НАЖБП и СД 2 типа составляет 59,6% — 70%. Установлено, что НАЖБП приводит к двукратному увеличению риска ССЗ вне зависимости от наличия других ФР [12].

Факторы риска сердечно-сосудистого континуума встречаются намного чаще при НАЖБП, чем в общей популяции и составляют 69,9% для АГ, 68,8% для гиперхолестеринемии и 56,2% для АО. Кроме того показано, что НАЖБП утяжеляет течение ССЗ, что связано с сочетанным воздействием НАЖБП и других факторов риска на патогенетические механизмы атерогенеза. Также доказано, что пациенты с НАЖБП имеют более высокую прогнозируемую смертность от ОКС. Имеются отдельные работы и о других вариантах коморбидности. Так, например, отмечено частое сочетание НАЖБП и псориаза — 45,2% больных [16].

Определение и распространённость

НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит факт отсутствия употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов — для женщин. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с МС.

В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространённости НАЖБП. В 2007г было проведено первое российское эпидемиологическое многоцентровое исследование по распространённости НАЖБП-DIREG_L_01903. Проведённое открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение показало, что распространённость НАЖБП среди пациентов, обращающихся к терапевтам поликлиник, составляет 27,0%, при этом лишь 2,9% пациентов с диагнозом НАЖБП имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% пациентов с диагнозом НАЖБП был отмечен стеатоз, у 16,8% пациентов — стеатогепатит.

Наиболее распространёнными ФР среди больных с НАЖБП были: дислипидемия — 75,9% пациентов, АГ — 69,9% и гиперхолестеринемия — 68,8%.

Ключевые патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот.
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени.
- нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме ЛПНП [14].

Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- Ожирение
- СД 2 типа
- Дислипидемия
- МС

Кроме того, повышать риск НАЖБП могут следующие ассоциированные заболевания:

- Синдром поликистозных яичников
- Гипотиреоз
- СОАГС
- Гипогонадизм
- Гипопитуитаризм
- Панкреато-дуоденальная резекция
- Дефицит витамина D, а также прием тамоксифена

НАЖБП и дислипидемия

Для больных НАЖБП характерна триглицеридемия, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышение ЛПНП.

“Ожирение” печени является результатом:

- повышения поступления в печень СЖК в результате липолиза;
- снижения скорости β -окисления жирных кислот;
- избыточного синтеза липидов *de novo* в печени;
- снижения синтеза и секреции ЛПОНП.

Висцеральное ожирение у пациентов со стеатозом печени даже при нормальном ИМТ может играть основную роль в развитии атеросклероза.

Развивается атерогенная дислипидемия, включающая:

- гипертриглицеридемия;
- повышение уровня ХС-ЛПНП;
- снижение концентрации ХС-ЛПВП;
- повышение уровня апо-В;
- увеличение содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП;
- высокий уровень СЖК плазмы.

При НАЖБП повышается риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, о которых говорилось ранее, а также за счет гиперкоагуляции и гипофибринолиза. НАЖБП и атеросклероз — проявления одного метаболического заболевания. Таким образом, НАЖБП, являясь печеночным компонентом МС, развивается параллельно с другими его компонентами, в том числе с атеросклерозом. Но в связи с тем, что печень — центральный орган регуляции липидного обмена, ее поражение потенцирует дислипидемию, а также через целый ряд посредников нарушает работу эндотелия сосудов. Так, стеатоз печени, который не так давно был всего лишь случайной находкой при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, способствует развитию и более тяжелому течению атеросклероза, приводя к повышенному риску ИБС, ИМ и инсульта.

Последовательность действий врача при подозрении на НАЖБП

При стеатозе и НАСГ чувствительным методом выявления жировой инфильтрации печени служат

УЗИ (определяется гиперэхогенность паренхимы) и компьютерная томография — КТ (снижение плотности паренхимы). На стадии цирроза печени при УЗИ и эндоскопическом исследовании определяются признаки портальной гипертензии.

План обследования:

Шаг 1. Оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ).

Если талия пациента превышает 80 и 94 см соответственно у женщин и мужчин, надо подумать о возможности увеличения висцеральной жировой ткани, что служит основой для липолиза и освобождения большого пула СЖК, которые устремляются в печень по воротной вене. Для диагностики ожирения необходимо рассчитывать ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$.

- В норме ИМТ 20-25 кг/м².
- При избыточной массе ИМТ 25-29,9 кг/м².
- При ожирении 1-й степени ИМТ 30-34,9 кг/м².
- При ожирении 2-й степени ИМТ 35-39,9 кг/м².
- При ожирении 3-й степени ИМТ >40 кг/м².

Для установления типа ожирения производят измерение трех показателей: ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ. ОТ измеряется в положении стоя на уровне пупка — на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОБ измеряют на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для абдоминального (висцерального) ожирения характерно:

- ОТ у женщин больше 80 см, у мужчин — больше 94 см,
- ОТ/ОБ у мужчин больше 1,0, у женщин — больше 0,85.

Шаг 2. Клинический и биохимический анализы крови.

Основное внимание следует уделить оценке уровня печеночных ферментов, общего билирубина, альбумина. Если уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышен, необходимо провести дифференциальный диагноз заболеваний, которые могут проявляться гиперферментемией. С этой целью целесообразно исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAG, anti-HCV; при выявлении последних — исследование HBV-DNA, HCV-RNA). При подозрении на аутоиммунное повреждение печени следует оценить уровень антител (ANA, ASMA, AMA).

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ, соотноше-

ние АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5). Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в два раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза).

Шаг 3. Определение уровня глюкозы, инсулина в крови натощак и расчет показателя HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Проявлением СД служит повышение глюкозы более 6,1 ммоль/л натощак, более 11,1 ммоль/л при случайном определении. Инсулинорезистентность характеризуется повышением содержания инсулина в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы.

Для выявления ИР можно использовать следующие показатели:

1. Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное определение уровня С-пептида в крови подтверждает полученный результат.

2. Гомеостатическая модельная оценка — расчет показателя HOMA-IR по формуле: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)}}{22,5}$. При ИР HOMA-IR $>2,27$.

3. Индекс Саго — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При ИР индекс менее 0,33.

Шаг 4. Исследование липидного профиля (ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП).

Пациенты с НАЖБП, которая служит проявлением МС, относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому для них важно

знать целевые значения общего ХС и ЛПНП. Для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска необходимо добиваться значений ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л, а общего ХС — ниже 4,5 ммоль/л.

Шаг 5. УЗИ органов брюшной полости.

Признаками жировой дистрофии печени по данным УЗИ считаются следующие признаки:

- диффузное увеличение “яркости” печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30%.

В диагностике НАЖБП можно использовать такие методы визуализации печени, как КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП выступают:

- снижение рентгеноплотности печени, которая в норме составляет 50–75 НУ, на 3–5 НУ;
- рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с печеночной тканью.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира. Методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Шаг 6. Если при применении всех перечисленных диагностических методов в правомочности диагноза НАЖБП все же остаются сомнения, необходимо проведение биопсии печени — метода, позволяющего с высокой степенью достоверности провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Лечение НАЖБП

Подходы в терапии НАЖБП включают:

1. модификацию образа жизни;
2. медикаментозную терапию (средства для лечения ожирения, воздействие на инсулинорезистентность, гиполипидемические препараты, препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК), гепатопротекторы).

1. Модификация образа жизни

Во всех случаях необходимо начинать с модификации образа жизни. Продemonстрировано, что диета и физические нагрузки не только способствуют снижению массы тела, повышению инсулиночувствительности, но и улучшают гистологическую картину у больных НАЖБП, уменьшают выраженность воспаления при НАСГ. Постепенное снижение массы тела, достигаемое при помощи низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, уменьшает выраженность стеатоза. Доказано, что даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается значительным снижением активности печеночных ферментов и регрессом некровоспалительных изменений в печени. Необходимо добиваться плавного снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Следует помнить, что экстремальное снижение веса путем голодания, напротив, может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям.

При НАЖБП необходимо придерживаться следующего рациона питания:

- Энергетическое равновесие
- Сбалансированность питания по содержанию основных пищевых веществ
- Низкое содержание жира с оптимальным соотношением насыщенных и ненасыщенных жиров
- Ограничение в рационе простых углеводов (сахаров)
- Повышенное потребление овощей и фруктов
- Использование цельнозерновых продуктов
- Ограничение промышленно-переработанных мясных (копчености, колбасные изделия) и жировых продуктов (маргарин)
- Разумная кулинарная обработка, без жарки.

Пациентам с НАЖБП рекомендуется ежедневная физическая активность. Умеренные аэробные нагрузки, например, ежедневная ходьба в среднем темпе не менее 30 минут с достижением 12 тысяч шагов в сутки способствуют снижению массы тела и уменьшению выраженности стеатоза печени.

При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела: орлистат и лираглутид под торговым наименованием саксенда в суточной дозе 3 мг. Мы приводим торговое название данного ЛС в связи с тем, что только такая дозировка зарегистрирована и в США FDA, и в нашей стране для применения у пациентов с ожирением и без СД 2 типа.

При наличии морбидного ожирения с ИМТ более 40 кг/м², неэффективности терапевтических мер по снижению массы тела, возможно применение хирургических методов лечения ожирения. Наиболее часто применяемые бариатрические опе-

рации — “слив” (рукавная гастропластика) и бандажирование желудка.

Медикаментозные средства для лечения НАЖБП могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при недостаточной эффективности последних. Рекомендуются к применению следующие препараты: метформин, статины, пиоглитазон, УДХК.

Метформин. Препарат из группы бигуанидов — метформин эффективен в повышении чувствительности тканей к инсулину, уменьшении токсического действия СЖК при НАЖБП. Использование метформина у больных НАСГ ведет к снижению активности печеночных ферментов, а также уменьшению выраженности жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза. Метформин устраняет токсическое действие СЖК на печень, снижает их концентрацию в крови, уменьшает окисление СЖК, подавляет экспрессию липогенных ферментов. У больных НАЖБП оправдано назначение метформина в связи с улучшением на его фоне гликемического профиля, понижением уровня гликированного гемоглобина, улучшением липидного спектра, предотвращением роста массы тела (центральное аноректическое действие).

Урсодезоксихолевая кислота. Патогенетически обоснованным является назначение при НАЖБП УДХК. Накоплена убедительная доказательная база эффективности и мультитаргетности для препаратов УДХК, что позволяет назначать их у коморбидного пациента с НАЖБП:

- желчегонный (холеретическое)
- холелитолитический
- гиполипидемический
- мембранстабилизирующий
- противовоспалительный
- антиапоптотический

Показано, что на фоне УДХК у больных НАСГ снижается уровень АЛТ и уменьшается выраженность стеатоза. УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее существенных побочных эффектов.

Ключевыми для понимания ценности применения УДХК являются следующие моменты: пациенты с НАЖБП, как правило, принимают одновременно несколько препаратов, относящихся к патогенетической терапии (наиболее часто статины, сахароснижающие препараты, инсулиносенситайзеры и др.), которые могут быть потенциально гепатотоксичны или приводят к отклонениям в “печеночных” пробах.

Назначение УДХК у ряда пациентов позволяет достигать не только биохимический ответ (нормализация печеночных проб и улучшение функции печени), но и гистологический ответ (снижение некровоспалительных изменений и выраженности стеатоза).

Кроме того, препараты УДХК — традиционная и доказанная точка приложения при желчно-каменной болезни и билиарных дисфункциях, что позволяет рассматривать УДХК в качестве препарата выбора при коморбидности с желчно-каменной болезнью. Наличие дуодено-гастрального рефлюкса у коморбидных пациентов — дополнительное показание для назначения УДХК.

Применение УДХК при НАСГ в дозе 10-15 мг/кг в сутки длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания ХС в кишечнике, снижением синтеза ХС в печени и уменьшением экскреции ХС в желчь. При НАСГ с умеренным повышением уровня АСТ/АЛТ для лечения дислипидемии применяется комбинация УДХК со статинами.

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС “Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан” показано, что целевые уровни ХС-липопротеинов низкой плотности среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших УДХК, к концу 6-месячного периода терапии достигнуты у 37%, в то время как среди не принимавших — у 20% ($p=0,01$).

Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС показал, что достоверное более выраженное снижение показателей общего ХС и ХС-ЛПНП на фоне приема Урсосана по сравнению с монотерапией статинами происходит как у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита.

Пиоглиитазон — лекарственное средство из класса тиазолидиндионов (глитазонов) селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR). Понижает ИР периферических тканей и печени, увеличивает расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшает выход глюкозы из печени; уменьшает уровень глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина в крови. Установлено, что пиоглиитазон в дозе 30 мг/сутки уменьшает выраженность гепатоцеллюлярных повреждений и фиброза. Рекомендован для пациентов с более агрессивным НАСГ с неэффективностью мероприятий по изменению образа жизни. При применении следует иметь в виду риск застойной СН, рак мочевого пузыря, возможное снижение плотности костей, а также увеличение частоты госпитализаций.

Статины. Пациентам с НАЖБП и дислипидемией показано применение статинов. Помимо влияния на сердечно-сосудистую систему статины оказывают плеiotропное действие на ряд других патологических состояний (в том числе на НАЖБП), что расширяет их терапевтический потенциал. В этой ситуации терапия НАСГ у таких больных требует применения препаратов с антифибротическими свойствами, которыми обладают статины. Как известно, плеiotропное действие этой группы лекарственных средств заключается во влиянии на процессы сосудистого воспаления, пролиферации, оксидативного стресса, адгезию клеток крови к эндотелию, тромбо- и фибриногенез, противоопухолевую активность. Применение статинов, в ряде случаев, не только не приводит к повышению уровня АЛТ и риска развития стеатоза, напротив, отмечается даже улучшение показателей, отражающих состояние печени. В нескольких работах с применением морфологического исследования было показано снижение степени воспаления и стеатоза (без влияния на фиброз). Учитывая, что пациенты с НАЖБП относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, им требуется терапия мощными статинами: аторвастатином или розувастатином для достижения снижения уровня ХС-ЛПНП в среднем на 50%.

Как уже отмечалось, у отдельных пациентов, как до, так и на фоне приема статинов отмечается повышение уровней аминотрансфераз. Серия исследований, проведенных на УДХК под торговым наименованием Урсосан, позволила разработать тактику терапевтических действий в таких случаях. При повышении АЛТ и АСТ более чем в три раза от верхних границ норм, необходимо провести трехмесячный курс УДХК и затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз, подключить статин. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1-3 нормы можно сразу начинать с комбинированной терапии, включающей статин и УДХК.

Ключевые положения

1. НАЖБ сочетается как с ССЗ, так и СД 2 типа.
2. НАЖБ включает в себя стеатоз, НАСГ и цирроз печени.
3. Имеется ряд ассоциированных состояний, требующих проведения дифференциальной диагностики с НАЖБ.
4. Для больных НАЖБП характерна триглицеридемия, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышение ЛПНП.
5. Диагностика НАЖБ всегда многоэтапный (многошаговый) процесс, включающий комплекс лабораторно-инструментальных методов и, в ряде случаев, биопсию печени.

6. Терапия НАЖБ включает комплекс немедикаментозных воздействий, направленных на оздоровление образа жизни, коррекцию веса.
7. Медикаментозное лечение НАЖБ включает такие основные группы ЛС как УДХК, бигуаниды, глитазоны и, по показаниям, статины.

Раздел 9 Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов

Нарушения ритма и проводимости сердца в большинстве случаев носят вторичный характер, то есть развиваются на фоне имеющейся кардиальной или экстракардиальной патологии, тем самым усугубляя ее течение, а порой являются основной причиной осложнений данных заболеваний. Такие изменения, как воспаление, фиброз или гипертрофия чаще возникают на фоне структурной патологии сердца, обусловленной ГБ, патологией коронарных сосудов или ХСН, что способствует увеличению давления в ЛЖ и в левом предсердии (ЛП), вызывая электрическую нестабильность последних. У таких больных происходит стимуляция РААС, которая меняет электрофизиологические свойства проводящей системы сердца и увеличивает склонность к аритмиям за счет воздействия на многочисленные каскады внутриклеточных ионных каналов [13].

Терапия нарушений ритма и проводимости сердца в клинической практике у коморбидных больных является сложной задачей из-за разнообразного количества причин, приводящих к аномалии проводящей системы и участия в большинстве случаев нескольких механизмов патогенеза аритмии. При этом приверженность к терапии основного заболевания у таких пациентов снижена, тогда как риски развития экстракардиальных и проаритмических осложнений увеличиваются [20].

Особенности тактики ведения нарушений ритма и проводимости сердца с учетом отдельных коморбидных состояний:

1. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ГБ.

У больных, страдающих ГБ, распространены предсердные нарушения ритма, в частности, частая предсердная экстрасистолия, ФП, реже встречаются желудочковые аритмии (ЖА). У больных с ФП в 70-80% случаев причиной тахикардии является именно ГБ. С одной стороны, АГ, осложненная ФП, является фактором риска инсульта и системных тромбоэмболий, поэтому необходимо принимать решение о назначении оральных антикоагулянтов с учетом коморбидности. С другой стороны, сама ГБ является одним из факторов риска кровотечений на фоне оральных антикоагулянтов, что диктует врачу “жесткую” политику в отношении назначения препаратов, надежно контролирующих артериальное давление.

С учетом доказательства основного патогенеза предсердных и ЖА у таких больных, а именно перегрузка давлением ЛЖ и ЛП, активация РААС должны быть рекомендованы такие препараты как иАПФ или сартаны. При частых симптомных аритмиях рекомендованы антиаритмические препараты (ААП) IC класса, в первую очередь пропafenон, за исключением больных с гипертрофией миокарда ЛЖ (по данным ЭхоКГ ≥ 14 мм), III класса — соталол с обязательным контролем функции почек и оценкой интервала QT и только при наличии выраженной структурной патологии сердца — амиодарон. При пароксизмальной ФП, сопровождающейся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более ААП I или III класса показана катетерная абляция устья легочных вен.

2. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ИБС и ХСН.

К механизмам нарушения ритма и проводимости сердца у больных с острыми формами ИБС (ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия) относятся: изменение электрофизиологических свойств миокарда в зоне поражения, потеря электрической стабильности миокарда, электролитный дисбаланс и гиперкатехоламинемия [21].

Частота развития ФП у пациентов с ОКС составляет 10-21% и является независимым предиктором неблагоприятного исхода. ЖА, в частности экстрасистолия, регистрируется в 90% случаев, желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ) у 6% пациентов с ОКС в первые 48 часов. Нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости у больных с ОКС развиваются в 12-20% случаев, нарушение внутрижелудочковой проводимости у 10-24% больных.

Рекомендуется стратегия “управления частотой” (урежение частоты желудочковых сокращений) путем внутривенного введения бета-адреноблокаторов (β -АБ) у больных без признаков выраженной СН или амиодарона при систолической СН. У больных с желудочковыми нарушениями ритма при ОКС для уменьшения вероятности развития ЖТ/ФЖ рекомендуется назначение β -АБ как можно раньше, а также коррекция электролитных нарушений [30].

При рецидивирующей полиморфной ЖТ рекомендовано внутривенное введение β -АБ, для лечения и купирования ЖТ/ФЖ рекомендована электрическая кардиоверсия или амиодарон. Несмотря на то, что лидокаин может снижать количество случаев возникновения ФЖ в острой фазе инфаркта миокарда, это лекарство значительно увеличивает опасность асистолии. ААП IA и IC класса (новокаинамид, пропafenон, этацинин и аллапинин) у больных с ОКС противопоказаны.

Для больных с хроническими формами ИБС и ХСН характерны желудочковые нарушения ритма и ФП. Распространенность ФП у больных с СН варьирует от 4% для лиц с I ФК NYHA до 40% при IV ФК NYHA. Для таких пациентов особое значение имеет оценка объема поражения коронарного русла, степень ишемии и дисфункции ЛЖ с целью определения риска внезапной сердечной смерти (ВСС). У больных с ЖА и ФП основными рекомендованными препаратами являются β -АБ, но не для снижения симптомов аритмии, а для профилактики ВСС, т.к. они обладают выраженным антифибрилляторным действием. Применение амиодарона следует рассмотреть для уменьшения симптомов аритмии, однако препарат не влияет на профилактику ВСС.

Для выбора ААТ при ФП у больных ИБС необходимо учитывать наличие рубцовых изменений миокарда и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Если у больного с ФП определяются постинфарктные рубцы и снижена сократительная способность миокарда (ФВ <40%) рекомендована стратегия “управления частотой” с помощью β -АБ или амиодарона, однако при прогрессировании декомпенсации СН до III–IV ФК амиодарон может увеличивать риск смерти. Таким образом, если у больного планируется назначение амиодарона для лечения симптоматической аритмии, лечение β -АБ должно быть продолжено. Соталол рекомендован только для больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, поскольку с увеличением дозы соталола и при нарастании тяжести СН увеличивается и опасность проаритмических осложнений. ААП IA и IC класса таким больным противопоказаны, так как рубцовые изменения миокарда желудочков создают условия для образования патологической цепи ри-ентри, а вышеуказанные препараты могут провоцировать ри-ентри ЖТ, что является проаритмогенным эффектом (III, C). Однако у амиодарона при длительном его применении высока вероятность органоотоксичных эффектов, а у β -АБ низкий эффект для предупреждения ФП [29].

В этом случае следует рассмотреть вопрос о назначении ААП IC класса и прежде всего пропafenона, обладающего бета-адреноблокирующими свойствами. Пропафенон может быть использован у больных ИБС без ИМ в анамнезе с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Проведенное Российское многоцентровое рандомизированное исследование ПРОСТОР доказало эффективность и безопасность применения пропафенона у данной категории больных для профилактики рецидивов ФП. В данном исследовании использовался препарат под торговым наименованием Пропанорм.

3. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ встречаются предсердные аритмии, включая ФП, но чаще правопредсердные

тахикардии (многоочаговая предсердная тахикардия, трепетание предсердий), которые с малой вероятностью реагируют на электростимуляцию, но замедляются при использовании верапамила и дилтиазема. Основное усилие должно быть направлено на лечение основного заболевания, т.е. самой ХОБЛ и дыхательной недостаточности. Теофиллины и бета-адренергические агонисты могут способствовать возникновению ФП и затруднить контроль за частотой желудочковых сокращений. С 2010г высокоселективные β -АБ при ХОБЛ разрешено использовать при условии отсутствия бронхиальной астмы и обострения заболевания. Для профилактики ФП возможно применение пропафенона или соталола.

4. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с заболеваниями щитовидной железы.

У пациентов с тиреотоксикозом ФП регистрируется в 5-15% случаев. Если ФП протекает без выраженных нарушений показателей гемодинамики, сохранена систолическая функция ЛЖ (ФВ >40%), отсутствует постинфарктная кардиомиопатия и имеет место патология щитовидной железы, то с профилактической целью назначается пропафенон или соталол с учетом того, что данные ААП имеют свойства β -АБ. Одной из самых частых ошибок в реальной клинической практике является назначение амиодарона “со старта”, не убедившись в том, что функция щитовидной железы не нарушена. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз наиболее часто встречается в йод-дефицитных регионах, преимущественно возникает у мужчин и может развиваться даже через несколько месяцев после отмены препарата. Происходит потеря антиаритмической активности амиодарона. То есть рецидивирование нарушений ритма сердца у больных, принимающих амиодарон, должно служить основанием для внеочередной оценки функции щитовидной железы. Парадоксально, но амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон вызывают “местный гипотиреоз в сердечной мышце” и это защищает сердце от действия избытка тиреоидных гормонов. Поэтому отмена амиодарона может усилить токсическое действие таковых на сердце. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз часто встречается у лиц с аутоиммунным тиреоидитом (до 71%), преимущественно у женщин и пожилых людей и в этом случае нет потери антиаритмической активности препарата. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости терапии уменьшенными дозами пропафенона, допустимой считается комбинация пропафенона с β -АБ.

Ключевые положения

1. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе стратегии лечения или антиаритмической терапии (ААТ), то есть ведущей тактикой

будет влияние на основное заболевание с учетом понимания механизмов аритмогенеза.

2. У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм для определения и профилактики возможных осложнений, которые могут возникать на фоне нарушений ритма сердца.
3. При появлении каждого нового, в том числе, маловыраженного симптома на фоне ААТ следует проводить дополнительное обследование с целью определения его причины.
4. Коморбидность сопровождается полипрагматизацией, что существенно затрудняет контроль над эффективностью терапии, снижает приверженность больных к лечению и способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов ААТ.
5. Назначение ААТ или нефармакологических методов лечения аритмий у коморбидных пациентов имеет целью улучшения прогноза и профилактики осложнений и зависит от выраженности клинической симптоматики и характера гемодинамических нарушений.

Раздел 10 Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения

Связь между высоким АД и расстройствами когнитивных функций у пожилых пациентов установлена в ряде эпидемиологических исследований Framingham, EVA. Показано, что повышение АД у пожилых людей приводит к ухудшению познавательной функции и развитию деменции. Влияние АГ на когнитивные функции у пациентов молодого и среднего возраста изучено мало [17].

Показано наличие когнитивного дефицита у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ по показателям внимания, кратковременной и долговременной памяти [55]. К подобным выводам пришли и российские исследователи, оценивающие вероятность развития когнитивных нарушений у пациентов с АГ молодого и среднего возраста. Установлена прямая связь между уровнем САД в среднем возрасте и высоким риском когнитивных расстройств в преклонном возрасте. **Повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает развитие умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых — на 9%.**

Как уже отмечалось, АГ является наиболее серьезным ФР развития дисфункции органов и систем, прежде всего головного мозга. Наличие АГ сопряжено с риском возникновения острого нарушения мозгового кровообращения, это, в свою очередь, увеличивает риск возникновения деменции в 5-9 раз. Длительно протекающая АГ часто сопро-

вождается нарушениями высших психических функций вплоть до деменции у пациентов пожилого возраста. Важность оценки когнитивного статуса и ранней диагностики когнитивных дисфункций показана как для пожилых пациентов, так и для пациентов более молодого возраста. При этом большое число пациентов с АГ являются лицами трудоспособного возраста и нарушения когнитивных функций могут иметь для них серьезные социальные последствия.

Для когнитивных нарушений у больных АГ характерно ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, нарушение ориентировки; возможны возбуждение и агрессивность, или, реже, апатия и депрессия. Развиваются расстройства в интеллектуальной сфере (нарушения памяти, способности сконцентрироваться, дефицит внимания), в эмоциональной области (колебания настроения, отсутствие заинтересованности и дружелюбия), неуравновешенность и другие неврологические симптомы, такие как головокружение, головная боль, ухудшение слуха, бессонница, тремор. Могут выявляться нарушения моторики, расстройства походки, недержание мочи, дефекты поля зрения, насильственный смех или плач, интеллектуальные нарушения, нарушение познавательных процессов. Когнитивные нарушения у больных с АГ могут приводить к социально-бытовой дезадаптации пациентов, увеличению сроков временной нетрудоспособности [27].

Развитию деменции предшествует малосимптомное поражение головного мозга, проявляющееся умеренными когнитивными нарушениями и феноменом “немых” лакун и (или) лейкоареоза по данным МРТ. К сожалению, до сих пор в стандартный план обследования пациента с АГ не входит оценка состояния головного мозга, прежде всего для выявления умеренных когнитивных нарушений. Поэтому в клинической практике врач констатирует его поражение уже на этапе развития выраженных когнитивных нарушений, в том числе деменции.

Понятие “когнитивных нарушений” и методы их оценки.

Под когнитивными функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [53].

Данный процесс включает четыре основных взаимодействующих компонента:

1. Восприятие информации — гнозис.
2. Обработку и анализ информации, которые включают произвольное внимание.
3. Общение, запоминание и хранение информации — память.

4. Обмен информацией, построение и осуществление программы действий — праксис.

Когнитивные нарушения — это нарушения одной или нескольких когнитивных функций (памяти, праксиса, гнозиса, речи, регуляции производственной деятельности) в результате какого-либо заболевания, включая АГ. Когнитивными нарушениями у больных с АГ являются ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, возможны возбуждение и агрессивность, колебания настроения. Возможно развитие сосудистой деменции. Нарушение памяти проявляется главным образом при обучении: могут быть затруднены запоминание слов, визуальной информации, приобретение новых двигательных навыков. Страдает произвольное и непроизвольное запоминание. Семантическая память (память на значения) остается сохранной. В основном страдает активное воспроизведение материала. На более поздних стадиях развивается нарушение абстрактного мышления и суждений. Очаговые нарушения высших корковых функций (афазии, аграфии, алексии, апраксии, акалькулии), как правило, не развиваются, что типично для когнитивных расстройств подкоркового типа. Появление такой грубой симптоматики сопровождается деменцией тяжелой степени [4].

Современная классификация когнитивных расстройств подразделяет их на легкие (сохранение возможности жить самостоятельно), умеренные (необходима некоторая степень ухода) и выраженные нарушения, т.е. деменцию (больной полностью беспомощен в быту). У большинства пациентов с умеренными когнитивными нарушениями впоследствии развивается деменция. Деменция — это крайняя степень снижения высших психических функций в результате поражения мозга. При деменции нарушения имеют комплексный характер: дефект не ограничен какой-либо одной когнитивной сферой, но выявляется при исследовании нескольких или всех высших мозговых функций.

Для оценки наличия и тяжести когнитивных нарушений применяются как количественные нейропсихологические методики, так и клинические шкалы, с помощью которых выявляют когнитивные и другие симптомы деменции. Вместе с тем, существующие клинические методы диагностики когнитивных нарушений, применяемые в повседневной практике, в основном направлены на диагностику более тяжелых нарушений когнитивных функций, т.е. деменции [25].

Наиболее часто используются следующие клинические тесты: краткая оценка психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination-MMSE), тест рисования часов, тест заучивания пяти слов, батарея тестов для оценки лобной дисфункции — FAB (Frontal Assessment Battery, Dubois P. et al.,

1999). Недостатком указанных методик является их низкая чувствительность. Данные тесты хорошо зарекомендовали себя в диагностике деменции, но являются менее надежным инструментом для диагностики легких и умеренных когнитивных нарушений.

В повседневной клинической практике широкое применение нашла Монреальская шкала когнитивных функций (“Мокатест”), которая содержит упрощенный вариант теста связи цифр и букв, тест литеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки, номинативной функции речи и др. Методика относительно проста, занимает не более 10-15 мин и высокочувствительна для выявления сосудистых когнитивных нарушений и может использоваться врачами “первой линии”.

Мока-тест. Инструкция по применению и оценке

1. Тест “Соединение цифр и букв”.

Исследователь инструктирует испытуемого: “Пожалуйста, нарисуйте линию, идущую от цифры к букве в возрастающем порядке. Начните здесь (указать на цифру 1) и нарисуйте линию от цифры 1 к букве А, затем к цифре 2 и так далее. Закончите здесь (точка Д)”.

Оценка: присваивается 1 балл, если испытуемый успешно нарисует линию следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д без пересечения линий.

Любая ошибка, которая немедленно не исправлена самим испытуемым, приносит 0 баллов.

2. Зрительно-пространственные навыки (куб)

Исследователь дает следующие инструкции, указывая на куб: “Скопируйте этот рисунок так точно, как сможете, на свободном месте под рисунком”.

Оценка: 1 балл присваивается при точно выполненном рисунке:

- рисунок должен быть трехмерным;
- все линии нарисованы;
- нет лишних линий;
- линии относительно параллельны, их длина одинакова.

Балл не дается, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюден.

3. Зрительно-пространственные навыки (часы)

Укажите на правую треть свободного пространства на бланке и дайте следующие инструкции: “Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и укажите время: 10 минут двенадцатого”.

Оценка: баллы присваиваются за каждый из трех следующих пунктов:

- контур (1 балл): циферблат должен быть круглым, допускается лишь незначительное искривление (т.е. легкое несовершенство при замыкании круга);

Приложение 2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Мока-тест (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно MoCA). Z.Nasreddine и соавт., 2004. www.mocatest.org. (перевод О.В.Посохина и А.Ю.Смирнова). Инструкции прилагаются.											
Имя:											
Образование:					Дата рождения:						
Пол:					Дата:						
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки					Нарисуйте ЧАСЫ (10 минут двенадцатого – 3 балла)			Баллы			
					Контур []			Цифры []			
					Стрелки []						
Называние											
[] [] []											
Память	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин					лицо	бархат	церковь	фиалка	красный	
		Попытка 1									
		Попытка 2									
Внимание	Прочтите список цифр (1 цифра в 1 с)	Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 6 5 4									
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [] 7 4 2 / 2									
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при наличии более 2-х ошибок		[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А Ж Ф М О Ф А А Б									
Серийное вычитание по 7 из 100		[] 93		[] 86		[] 79		[] 72		[] 65	
4–5 правильных ответов – 3 балла; 2–3 правильных ответа – 2 балла; 1 правильный ответ – 1 балл; 0 правильных ответов – 0 баллов											
Речь	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь []										
	Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате []										
Беглость речи. За 1 мин назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] (N≥11 слов)											
Абстракция	Что общего между словами, например: банан – яблоко – фрукты	[] поезд – велосипед				[] часы – линейка					
Открытое воспроизведение	Необходимо назвать слова без подсказки	лицо []	бархат []	церковь []	фиалка []	красный []	Баллы только за слова без подсказки				
Дополнительно по желанию	Подсказка категории										
Множественный выбор											
Ориентация		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город				
Норма 26/30				Количество баллов							
				Добавить 1 балл, если образование ≤12							
* Z.Nasreddine Version 7.1 www.mocatest.org											

• цифры (1 балл): все цифры на часах должны быть представлены, не должно быть дополнительных чисел; цифры должны стоять в правильном порядке и размещаться в соответствующих квадрантах на циферблате; римские цифры допускаются; цифры могут быть расположены вне контура циферблата;

• стрелки (1 балл): должно быть 2 стрелки, совместно показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть очевидно короче, чем минутная; стрелки должны быть расположены в центре циферблата, с их соединением близко к центру.

Балл не присваивается, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

4. Называние

Начиная слева, указать на каждую фигуру и сказать: “Назовите это животное”.

Оценка: 1 балл присваивается для каждого из следующих ответов — верблюд или одногорбый верблюд, лев, носорог.

5. Память

Исследователь читает список из 5 слов с частотой 1 слово в секунду. Следует дать следующие инструкции: “Это тест на память. Я буду читать список слов, которые Вы должны запомнить. Слу-

шайте внимательно. Когда я закончу, назовите мне все слова, которые Вы запомнили. Неважно, в каком порядке Вы их назовете”. Делайте отметку в отведенном месте для каждого слова, когда испытуемый его называет при первой попытке. Когда испытуемый укажет, что он закончил (назвал все слова) или не может вспомнить больше слов, прочтите список во второй раз со следующими инструкциями: “Я прочту те же самые слова во второй раз. Попытайтесь запомнить и повторить столько слов, сколько сможете, включая те слова, которые Вы повторили в первый раз”. Поставьте отметку в отведенном месте для каждого слова, которое испытуемый повторит при второй попытке. В конце второй попытки проинформируйте испытуемого, что его (ее) попросят повторить данные слова: “Я попрошу Вас повторить эти слова снова в конце теста”.

Оценка: баллы не присваиваются ни за первую, ни за вторую попытку.

6. Внимание

Повторение цифр. Дайте следующую инструкцию: “Я назову несколько чисел и когда закончу, повторите их в точности, как я их назвал”. Прочтите 5 чисел последовательно с частотой 1 число в 1 с.

Повторение цифр назад. Дайте следующие инструкции: “Я назову несколько чисел, но, когда я закончу, Вам будет необходимо повторить их в обратном порядке”. Прочтите последовательность из 3-х чисел с частотой 1 число в 1 с.

Оценка. Присвоить 1 балл за каждую точно повторенную последовательность (N.B.: точный ответ для обратного счета 2-4-7).

Концентрация. Исследователь читает список букв с частотой 1 буква в 1 с, после следующих инструкций: “Я прочту Вам ряд букв. Каждый раз, когда я назову букву А, хлопните рукой 1 раз. Если я называю другую букву, рукой хлопать не нужно”.

Оценка: 1 балл присваивается, если нет ни одной ошибки, либо есть лишь 1 ошибка (ошибкой считается, если пациент хлопает рукой при назывании другой буквы или не хлопает при назывании буквы А).

Серийный счет (100-7). Исследователь дает следующие инструкции: “Теперь я попрошу вас из 100 вычесть 7, а затем продолжать вычитание по 7 из Вашего ответа, пока я не скажу стоп”. При необходимости повторите инструкцию.

Оценка: за данный пункт присваивается 3 балла, 0 баллов — при отсутствии правильного счета, 1 балл — за 1 правильный ответ, 2 балла — за 2-3 правильных ответа, 3 балла — если испытуемый дает 4 или 5 правильных ответов. Считайте каждое правильное вычитание по 7, начиная со 100. Каждое вычитание оценивается независимо: если участник дает неправильный ответ, но затем продолжает точно вычитать из него по 7, дайте 1 балл за каждое точное вычитание. Например, участник может отве-

чать “92-85-78-71-64”, где “92” является неверным, но все последующие значения вычитаются правильно. Это 1 ошибка, и за данный пункт присваивается 3 балла.

7. Повторение фразы

Исследователь дает следующие инструкции: “Я прочту Вам предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): “Я знаю только одно, что Иван — это тот, кто может сегодня помочь”. Вслед за ответом скажите: “Теперь я прочту Вам другое предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): “Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате”.

Оценка: присваивается 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторение должно быть точным. Внимательно слушайте в поиске ошибок вследствие пропусков слов (например, пропуск “лишь”, “всегда”) и замены/добавления (например, “Иван один, кто помог сегодня”; замещение “прячется” вместо “пряталась”, употребление множественного числа и т.д.).

8. Беглость речи

Исследователь дает следующие инструкции: “Назовите мне как можно больше слов, начинающихся на определенную букву алфавита, которую я Вам сейчас скажу. Вы можете называть любой вид слова, за исключением имен собственных (таких как Петр или Москва), чисел или слов, которые начинаются с одинакового звука, но имеют различные суффиксы, например, любовь, любовник, любить. Я остановлю вас через 1 минуту. Вы готовы? (Пауза) Теперь назовите мне столько слов, сколько сможете придумать, начинающихся на букву Л. (время 60 с). Стоп”.

Оценка: присваивается 1 балл, если испытуемый назовет 11 слов или более за 60 с. Запишите ответы внизу или сбоку страницы.

9. Абстракция

Исследователь просит испытуемого объяснить: “Скажите, что общего имеется между апельсином и бананом”. Если пациент отвечает конкретным образом, скажите еще лишь 1 раз: “Назовите, чем еще они похожи”. Если испытуемый не дает правильный ответ (фрукт), скажите, “Да, а еще они оба — фрукты”. Не давайте никаких других инструкций или пояснений. После пробной попытки попросите: “А теперь скажите, что общего между поездом и велосипедом”. После ответа дайте второе задание, спросив: “Теперь скажите, что общего между линейкой и часами”. Не давайте никаких других инструкций или подсказок.

Оценка: учитываются только 2 последние пары слов. Дается 1 балл за каждый правильный ответ. Правильными считаются следующие ответы: поезд-велосипед=средства передвижения, средства для путешествия, на обоих можно ездить; линейка-часы=измерительные инструменты, используются

для измерения. Не считаются правильными ответы: поезд-велосипед у них есть колеса; линейка-часы на них есть числа.

10. Отсроченное воспроизведение

Исследователь дает следующие инструкции: “Я ранее читал Вам ряд слов и просил Вас их запомнить. Назовите мне столько слов, сколько можете вспомнить”. Делайте пометку за каждое правильно названное без подсказки слово в специально отведенном месте.

Оценка: присваивается 1 балл за каждое названное слово без каких-либо подсказок.

По желанию после отсроченной попытки вспомнить слова без подсказки дайте испытуемому подсказку в виде семантического категориального ключа для каждого неназванного слова. Сделайте отметку в специально отведенном месте, если испытуемый вспомнил слово с помощью категориальной подсказки или подсказки множественного выбора. Подскажите таким образом все слова, которые испытуемый не назвал. Если испытуемый не назвал слово после категориальной подсказки, следует дать ему/ей подсказку в форме множественного выбора, используя следующие инструкции: “Какое из слов, по вашему мнению, было названо: нос, лицо или рука?”. Используйте следующие категориальные подсказки и/или подсказки множественного выбора для каждого слова:

- лицо: категориальная подсказка — часть тела, множественный выбор — нос, лицо, рука;
- бархат: категориальная подсказка — тип ткани, множественный выбор — джине, хлопок, бархат;
- церковь: категориальная подсказка — тип здания, множественный выбор — церковь, школа, больница;
- фиалка: категориальная подсказка — тип цветка, множественный выбор — роза, тюльпан, фиалка;
- красный: категориальная подсказка — цвет; множественный выбор — красный, синий, зеленый.

Оценка: за воспроизведение слов с подсказкой баллы не присваиваются. Подсказки используются лишь для информационных клинических целей и могут дать интерпретатору теста дополнительную информацию о типе нарушения памяти. При нарушении памяти вследствие нарушения извлечения выполнение улучшается при помощи подсказки. При нарушениях памяти вследствие нарушения кодирования выполнение теста после подсказки не улучшается.

11. Ориентация

Исследователь дает следующие инструкции: “Назовите мне сегодняшнюю дату”. Если испытуемый не дает полный ответ, то дайте соответствующую подсказку: “Назовите год, месяц, число и день недели”. Затем скажите: “А теперь назовите мне данное место и город, в котором оно находится”.

Оценка: присваивается 1 балл за каждый правильно названный пункт. Испытуемый должен назвать точные дату и место (название больницы, клиники, поликлиники). Не присваивается балл, если пациент делает ошибку в дне недели или числе.

Общий балл: суммируются все баллы в правой колонке. Добавить 1 балл, если у пациента 12 лет образования или менее, до возможного максимума 30 баллов. Окончательный общий балл 26 и более считается нормальным.

Следует подчеркнуть, что наличие у пациента с АГ когнитивных нарушений, особенно быстро прогрессирующих, является показанием для проведения нейровизуализации — компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Лечение и профилактика когнитивных нарушений при АГ

Первоочередной задачей ведения пациентов с АГ и когнитивными расстройствами является адекватная коррекция АГ и достижение целевых значений АД. При лечении АГ достижение целевого уровня АД у пациентов обязательно, но темпы его снижения должны быть максимально щадящими. Они зависят от исходных цифр АД у данного больного, длительности и тяжести как АГ, так и сопутствующих заболеваний. Быстрые темпы снижения могут сопровождаться явлениями гипоперфузии головного мозга, особенно это справедливо для пациентов пожилого возраста [26].

Имеется ряд доказательств благоприятного влияния антигипертензивной терапии на когнитивный статус больных АГ. Впервые возможность предупреждения развития деменции в процессе лечения АГ была убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur, в котором приняли участие около трех тысяч пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией (160–219/<95 мм рт.ст.) и без признаков деменции. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция — нитрендипином у пожилых больных с изолированной систолической АГ привела к снижению риска деменции альцгеймеровского типа на 55% [57]. Появление на российском фармацевтическом рынке первого препарата нитрендипина (Нитремед) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений у больных АГ.

В исследовании PROGRESS (комбинация иАПФ — периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) был продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития когнитивных расстройств [60].

Сходные положительные тенденции были зафиксированы в других испытаниях, основанных на применении фозиноприла, лозартана, бисопролола, метопролола сукцината, моксонидина и атенолола. Протективное влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции напрямую зависит от раннего начала, длительности и регулярности лечения АГ, а не только от выбора препарата конкретного класса.

Ключевые положения

1. Субклиническое поражение головного мозга выявляется практически у половины пациентов с АГ и в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов мишеней.
2. Выраженность когнитивных расстройств колеблется от легких, позволяющих жить самостоятельно, до деменции, при наличии которой больной полностью беспомощен в быту.
3. У большинства пациентов отмечается прогрессирование когнитивных нарушений.
4. Наиболее эффективным методом коррекции когнитивных расстройств у пациентов с АГ является активная антигипертензивная терапия, включающая антагонисты кальция, иАПФ.

Раздел 11 Психосоциальные факторы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Изучение причин и условий формирования высокого уровня коморбидной патологии свидетельствует прежде всего о высокой распространенности психических расстройств в общей медицине, превышающей по разным данным в 1,5-5 раз популяционную, в том числе среди пациентов с ССЗ. На развитие этого варианта коморбидности оказывают влияние многие факторы, в том числе конституционально-биологические, личностные особенности пациентов, социально-средовые и многие другие. Для описания механизмов их взаимодействия предложены “био-психо-социальные” и онтогенетические модели [34].

В общеклинической практике используется понятие “психосоциальные факторы риска”. Это понятие объединяет ряд факторов, неблагоприятно влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы. Для их выявления можно использовать следующий краткий опросник.

Основные вопросы, на которые следует ориентироваться врачу для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике

Низкий социально-экономический статус

Какое у вас образование?

Являетесь ли вы работником физического труда?

Стресс на работе и в семье

Справляетесь ли вы с требованиями на рабочем месте?

Достойно ли вы вознаграждены за ваши усилия на рабочем месте?

Есть ли у вас серьезные проблемы с вашим супругом (супругой)?

Социальная изоляция

Вы живете один?

Есть ли у вас недостаток в доверенном лице?

Вы потеряли важного родственника или друга за последний год?

Депрессия

Чувствуете ли вы себя подавленным, депрессивным или разочаровавшимся?

Вы потеряли интерес к жизни или способность получать удовольствие?

Тревожность

Как часто вы себя чувствуете нервным, встревоженным или раздраженным?

Как часто вы не можете контролировать или остановить свое беспокойство?

Враждебность

Как вы часто злитесь на мелочи?

Как часто вас раздражают привычки других людей?

D тип личности

Если суммировать — как часто вы себя чувствуете обеспокоенным, раздраженным или подавленным?

Избегаете ли вы делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?

Посттравматическое стрессовое расстройство

Вы когда-либо переживали травмирующее событие?

Страдаете ли вы ночными кошмарами или навязчивыми мыслями?

Другие психические расстройства

Страдаете ли вы любым другим психическим расстройством?

Психосоциальные факторы повышают риск развития ССЗ и ухудшают их прогноз, повышают риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с установленным ССЗ. Отсутствие этих факторов ассоциируется с более низким риском развития и лучшим прогнозом ССЗ. Психосоциальные факторы являются барьерами на пути улучшения приверженности к лечению и изменению (оздоровлению) образа жизни как среди пациентов, так и населения в целом [58].

Психосоциальные факты риска, влияющие на развитие, течение и прогноз ССЗ

Социальные факторы: социально-экономический статус, социальная поддержка оказывают опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему. Лица с низким социально-экономическим статусом (низкий уровень образования, низкий уровень материального дохода, непрестижная работа, плохие условия проживания) имеют более высокий

риск развития ИБС и риск смерти от ИМ. Недостаточная социальная поддержка (социальная изоляция) повышает риск развития ИБС и преждевременной смерти, ухудшает прогноз и выживаемость пациентов с ИБС [59].

Острый психосоциальный стресс, как острая реакция на стресс, сопровождающаяся интенсивными негативными эмоциями и переживаниями (отчаяние, гнев, горе). Исключительно сильные психотравматические события: природные катастрофы, военные конфликты, террористический акт, жизненные события личного характера в качестве триггера могут спровоцировать развитие ОКС и увеличить смертность от ИМ в первые сутки среди лиц, перенесших потерю близкого человека.

Хронический психосоциальный стресс производственного или семейного плана. Психотравмирующая ситуация на работе (продолжительность рабочего времени, высокие требования, напряженность выполняемой нагрузки, несправедливое отношение) является предиктором преждевременного развития ИБС у мужчин. Длительно сохраняющаяся психотравмирующая ситуация в семейной жизни также повышают риск ИБС.

Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у больных ССЗ значительно выше, чем в популяции, составляя по разным оценкам 15-30%, но с учетом всей совокупности расстройств тревожно-депрессивного спектра и субклинических проявлений депрессии и тревоги этот показатель может достигать 50% и более. ССЗ обнаруживают высокую сопряженность с расстройствами тревожного спектра (отношение шансов (ОШ) 1,9-2,7), депрессивного спектра (ОШ 2,1), с большой депрессией и дистимией (ОШ 2,4). В российском исследовании “КООРДИНАТА” с участием более 5000 больных АГ и ИБС у 50% из них выявлены клинически значимые депрессивные и субклинические тревожно-депрессивные состояния, при этом, у больных АГ — в 28% случаев, ИБС — в 31%, ХСН — в 38%. Установлена связь выявленных психических нарушений с низким уровнем образования, дохода, гиподинамией, хроническим психосоциальным стрессом, эпизодами острого тяжелого стресса, недостатком социальной поддержки, повышенным уровнем АД. Клинически выраженная депрессия и депрессивные симптомы являются предикторами развития ИБС и приводят к увеличению риска неблагоприятного прогноза в 1,6-2,4 раза.

Депрессия — расстройство, характеризующееся триадой симптомов: подавленным, угнетенным настроением (на протяжении большей части дня); снижением интересов и способности испытывать удовольствие на протяжении 2 недель и более; снижением энергичности, утомляемостью. Для диагностики депрессии в общей практике достаточно наличия этих критериев, а также двух дополнитель-

ных критериев (мрачное пессимистическое видение будущего, идеи виновности, суицидальные мысли, намерения, попытки, нарушения сна, аппетита).

Психические проявления депрессии отличаются полиморфизмом симптоматики, наслаиваются на клинику и осложняют течение ИБС, ухудшают реабилитационные мероприятия, социальную и профессиональную адаптацию больных, что приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации, длительному восстановлению, более частым госпитализациям, большим затратам на лечение, снижению качества жизни [35].

Тревога является самостоятельным фактором риска развития ИБС, сердечной смерти после острого ИМ и кардиальных событий. Симптомы тревоги являются предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности, новых сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ИМ за период 3-летнего наблюдения. Тревожные расстройства (в первую очередь панические атаки) повышают риск развития ИБС, осложняют течение ИБС и АГ. Психические симптомы тревоги включают необъяснимое чувство от легкого беспокойства до ужаса, страха смерти — до паники; тревожное предчувствие и опасение за свою жизнь или близких, внутреннюю напряженность, возбуждение, суетливость, нарушения концентрации внимания, раздражительность, сопровождающиеся вегетативными и соматическими проявлениями (приступы сердцебиения, колебания АД, ощущения нехватки воздуха, ком в горле, алгии).

Другие психические расстройства. Посттравматическое стрессовое расстройство повышает риск развития ИБС в 1,3 раза. У больных шизофренией риск возникновения ССЗ увеличивается в 1,5 раза, ИБС — в 1,2 раза, риск инсульта — в 1,7 раза.

Враждебность является чертой характера, проявляющейся чрезмерной подозрительностью, раздражительностью и гневом, склонностью вступать в агрессивные, дезадаптивные социальные отношения. Гнев и враждебность ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий как у здоровых, так и у лиц с ССЗ.

Тип личности D (“distressed” — страдающий) — это постоянная склонность испытывать широкий спектр отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Тип личности D является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС.

Для оценки психосоциальных факторов используются различные методы, включая стандартизированные опросники или клинический опрос в виде простых вопросов. Валидным скрининговым методом для оценки уровня депрессии и тревоги является Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS).

Исследование проводится лечащим врачом. Результаты тестирования не являются клиническим диагнозом, лишь указывают на уровень выявленных нарушений. В случаях клинически выраженных симптомов депрессии или тревоги больные должны быть направлены на консультацию к психотерапевту или психиатру [9].

Практические рекомендации по использованию шкалы HADS

Шкалу необходимо заполнить за 10-15 минут самостоятельно, без обсуждения с кем-либо. По всем пунктам должны быть выбраны ответы. Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют четыре варианта ответа. **Инструкция пациенту:** Выберите и отметьте тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию в течении последних 7 дней. Не раздумывайте долго над ответом на вопрос. Ваша первая реакция будет наиболее верной.

Часть I (оценка уровня тревоги)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
 - 3 — все время
 - 2 — часто
 - 1 — время от времени, иногда
 - 0 — совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
 - 3 — определенно это так, и страх очень велик
 - 2 — да, это так, но страх не очень велик
 - 1 — иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 — совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
 - 3 — постоянно
 - 2 — большую часть времени
 - 1 — время от времени и не так часто
 - 0 — только иногда
4. Я легко могу сесть и расслабиться
 - 0 — определенно это так
 - 1 — наверное, это так
 - 2 — лишь изредка это так
 - 3 — совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
 - 0 — совсем не испытываю
 - 1 — иногда
 - 2 — часто
 - 3 — очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться
 - 3 — определенно это так
 - 2 — наверное, это так
 - 1 — лишь в некоторой степени это так
 - 0 — совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
 - 3 — очень часто

- 2 — довольно часто
- 1 — не так уж часто
- 0 — совсем не бывает

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ _____

Часть II (оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
 - 0 — определенно, это так
 - 1 — наверное, это так
 - 2 — лишь в очень малой степени это так
 - 3 — это совсем не так
 2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
 - 0 — определенно это так
 - 1 — наверное, это так
 - 2 — лишь в очень малой степени это так
 - 3 — совсем не способен
 3. Я испытываю бодрость
 - 3 — совсем не испытываю
 - 2 — очень редко
 - 1 — иногда
 - 0 — практически все время
 4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
 - 3 — практически все время
 - 2 — часто
 - 1 — иногда
 - 0 — совсем нет
 5. Я не слежу за своей внешностью
 - 3 — определенно это так
 - 2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 — может быть, я стала меньше уделять этому времени
 - 0 — я слежу за собой так же, как и раньше
 6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
 - 0 — точно так же, как и обычно
 - 1 — да, но не в той степени, как раньше
 - 2 — значительно меньше, чем обычно
 - 3 — совсем так не считаю
 7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы
 - 0 — часто
 - 1 — иногда
 - 2 — редко
 - 3 — очень редко
- КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ _____

Расшифровка результатов

После заполнения всей шкалы необходимо просуммировать баллы отдельно для каждой части.

Интерпретация HADS:

- 0-7 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов;

- 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога или депрессия;
- 11 баллов и более — клинически выраженная тревога или депрессия.

Если сумма баллов, по какой-либо из частей шкалы составила 8 баллов и более, необходима консультация психотерапевта или психиатра для назначения необходимого лечения.

Рекомендации по воздействию на психосоциальные факторы

Воздействие на психосоциальные факторы позволяет справиться с психосоциальным стрессом, депрессией и тревогой, помогая, таким образом, изменить поведение и образ жизни, улучшить качество жизни и прогноз. При этом необходимо следовать принципам пациент-центрированного общения при взаимодействии с больным, учитывая половые и возрастные особенности.

Мультимодальные (многоплановые) поведенческие вмешательства, включающие специализированные психологические вмешательства, — индивидуальное или групповое консультирование в отношении психосоциальных факторов риска и способов преодоления болезни, оказывают благоприятное воздействие на дистресс, депрессивность и тревожность в качестве дополнения к стандартным методам реабилитации.

Психотерапия и/или медикаментозное лечение могут использоваться для коррекции клинически значимых симптомов дистресса. Психотерапия назначается индивидуально по клиническим показаниям в зависимости от выраженности симптоматики (анксиолитики, антидепрессанты). Однако пока не получено убедительных доказательств того, что лечение клинически выраженной депрессии и тревоги оказывает положительное влияние на кардиальные конечные точки. Показана эффективность командного подхода (коллаборативной помощи) при депрессии, которая позволила снизить риск развития первых событий ИБС на 48%. При таком подходе объединяются усилия интерниста с психотерапевтами и медицинскими психологами.

Критериям медицины, основанной на доказательствах (ЕВМ) отвечают следующие рекомендации:

1. Мультимодальные поведенческие вмешательства, включающие обучение здоровому образу жизни, физические тренировки и психологическое воздействие, направленные на коррекцию психосоциальных факторов риска и преодоление болезни, должны быть рекомендованы пациентам с установленным ССЗ и психосоциальными факторами.
2. Проведение психотерапии, медикаментозного лечения или коллаборативной помощи целесообразно использовать в случаях клинически значимых симптомов депрессии, тревоги или враждебности.

3. Воздействие на психосоциальные факторы риска с целью предотвращения развития ИБС необходимо рассматривать в случаях, если фактор риска является диагностируемым расстройством (например, депрессия) или, если фактор усиливает риск классических кардиоваскулярных факторов риска.

В условиях первичной медицинской помощи и диспансерного наблюдения для больных ССЗ и лиц с высоким кардиоваскулярным риском с выявленными признаками социально-психологической дезадаптации целесообразно использовать возможности Школ здоровья для проведения психологического консультирования и реализации других междисциплинарных подходов к комплексному лечению пациентов с коморбидной патологией с участием специалистов [65].

Ключевые положения

1. Среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отмечается высокая распространенность психических расстройств, превышающая популяционную в 1,5-5 раз.
2. Острый и хронический психосоциальный стресс способствует у этой категории пациентов развитию тревожно-депрессивных расстройств.
3. Медикаментозная и немедикаментозная профилактика и лечение состояний социально психологической дезадаптации обладает не только профилактическим потенциалом, но и благоприятно влияет на течение ССЗ.

Раздел 12 Заболевания сердечно-сосудистой системы и патология опорно-двигательного аппарата. Нежелательные явления при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами

Болезни опорно-двигательного аппарата являются одной из основных причин инвалидизации больных в развитых странах, при этом их удельный вес в структуре заболеваемости постоянно растет. Коморбидные состояния, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы, нередко ассоциированы с суставно-мышечной патологией и являются одной из причин повышенной летальности у этих пациентов [19].

Как отмечалось в разделе, посвященном МС, отмечается прямая корреляция его распространенности с возрастом. МС выявляется у 10% лиц в возрасте 20-29 лет, у 20% в возрасте 40-49 лет и 45% — в возрасте 60-69 лет. Наличие этой корреляции нередко обуславливает и развитие коморбидной патологии, в том числе остеоартрита (ОА), особенно у пациентов старшего и пожилого возраста.

Остеоартрит — хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща с последующим ремоделированием тканей

сустава и проявляющееся болевым синдромом, развитием краевых остеофитов с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни больных.

По распространенности ОА занимает первое место среди других ревматических болезней — 12-15% в популяции. Среди значимых факторов риска развития ОА выделяют наследственную предрасположенность, возраст, избыточную массу тела (страдают, как правило, наиболее нагружаемые суставы — коленные и тазобедренные), конституциональные факторы (женский пол, раса); аномалии развития костно-мышечной системы (слабость мышц нижних конечностей, гипермобильность суставов), профессиональные факторы (микротравматизация, вибрация), дисгормональные нарушения (снижение уровня эстрогенов в постменопаузе).

Основными клиническими проявлениями ОА являются:

- боли в суставах механического характера (появляющиеся или усиливающиеся после физических нагрузок);
- скованность (феномен “замороженного” сустава после периода покоя), длительность которой не превышает, как правило, 30 мин;
- ограничение объема движений;
- крепитация (“хруст” при движении в суставе);
- припухлость околосуставных тканей за счет суставного выпота.

Клинический диагноз ОА подтверждается данными рентгенографии, представленными в таблице 3.

Лечение ОА комплексное и включает применение нефармакологических, лекарственных, а также, при необходимости, хирургически-ортопедических методов.

Нефармакологическим методам придается первостепенное значение, т.к. на начальных стадиях ОА данные мероприятия могут приводить к длительной ремиссии заболевания. К ним относятся образовательные программы, коррекция массы тела, регулярные физические упражнения, применение подручных средств (ходжение с тростью, “скандинавская” ходьба, ношение супинаторов, ортезов) и др. Среди фармакологических методов лечения основное место занимают симптоматические препараты немедленного действия (анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП)) и структурно-модифицирующие препараты (SYSADOA — Symptomatic slow-active drug in osteoarthritis).

Ведущее место в купировании болевого синдрома при ОА занимают НПВП, что патогенетически обосновано, т.к. воспалительный процесс является и основной причиной развития болей у таких пациентов, и одним из факторов прогрессирования заболевания. В комплексном лечении ОА важное место занимает также местная терапия. Для уменьшения болевого синдрома и дозы принимаемых НПВП широко используют противовоспалительные мази, гели, кремы, аппликации диметилсульфоксида с анальгетиками. Очень редкое развитие нежелательных реакций позволяет использовать данные методы в течение длительного времени.

Важной задачей лечения больных ОА является предотвращение дальнейшего повреждения хрящевого матрикса, сохранение функциональной активности больных и улучшение качества жизни пациентов. С этой целью применяются SYSADOA, которые являются структурными аналогами хряща и обладают рядом общих свойств: они стимулируют синтез хондроцитами протеогликанов, повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, снижают активность матриксных металлопротеиназ в хрящевой ткани и синовиальной жидкости, тормозят катаболические процессы в хряще. Наиболее широко применяются хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина, а также неомыляемые соединения сои/авокадо и производные антрахинолина. Отличительной особенностью этих препаратов является отсроченное наступление клинического эффекта (спустя 2-6 нед. от начала терапии), а также эффект последействия (улучшение клинических симптомов наблюдается еще в течение 2-6 мес. после окончания курса лечения). Используются также препараты для парентерального применения — гликозаминогликан-пептидный комплекс. Препараты выпускаются в ампулах в виде стерильного раствора по 1-2 мл, 10-25 инъекций на курс, курсы лечения проводят с интервалом в 4-6 мес. Препараты из группы SYSADOA рекомендуется назначать уже на ранних стадиях ОА, что может способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

Таблица 3

Рентгенологические стадии остеоартрита

Стадии	Описание рентгенологических изменений.
Стадия I	Сомнительное сужение суставной щели с возможной остеофитной трансформацией.
Стадия II	Четкие остеофиты и, возможно, сужение суставной щели.
Стадия III	Множественные остеофиты средних размеров, отчетливое сужение суставной щели, склероз.
Стадия IV	Крупные остеофиты, выраженное отчетливое сужение суставной щели, выраженный склероз и отчетливая деформация костей, образующих сустав.

Таблица 4

Классификационные критерии
острого подагрического артрита

А. Наличие характерных кристаллов МУН в синовиальной жидкости
Б. Наличие тофусов, содержащих кристаллы мочевой кислоты
В. Наличие не менее 6 из 12 нижеперечисленных признаков:
• более одной атаки артрита в анамнезе
• максимальные признаки воспаления сустава в 1-е сутки болезни
• моноартрит
• гиперемия кожи над пораженным суставом
• припухание и боль в I плюснефаланговом суставе
• одностороннее поражение I плюснефалангового сустава
• одностороннее поражение суставов стопы
• подозрение на тофусы
• гиперурикемия
• асимметричный отек суставов
• субкортикальные кисты без эрозий (на рентгенограммах)
• отсутствие роста микроорганизмов при посеве синовиальной жидкости

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано больным с наличием синовита, при этом количество инъекций в один сустав не должно превышать 3–4 на протяжении одного года. Вязкоупругие имплантаты для инъекций в полость сустава — широко используются с целью уменьшения (купирования) болевого синдрома и улучшения подвижности крупных и мелких суставов у больных ОА. Препараты вводятся в полость сустава (2 мл) 1 раз в неделю, 1–3 инъекции на курс, повторные курсы проводятся по показаниям.

В разделе, посвященном МС уже отмечалось, что одним из лабораторных проявлений этого синдрома является гиперурикемия (повышение сыровоточного уровня мочевой кислоты выше 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин), являющаяся также диагностическим критерием подагры. С учетом того, что этот симптом является независимым предиктором ряда заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением (АГ, гиперлипидемия, СД), связь подагры и МС является очевидной.

Доказано, что увеличение висцерального жира может приводить к гиперурикемии за счет снижения почечной секреции мочевой кислоты. Увеличение массы тела, ИМТ, отношение окружности талии к бедрам связаны с развитием подагры у мужчин. Снижение веса приводит к меньшему синтезу пуринов *de novo* и более низким значениям концентрации уратов в сыворотке крови.

К факторам, которые ассоциированы с подагрой у женщин в постменопаузальный период, относят применение диуретиков (95%), гипертензию (73%), почечную недостаточность (50%) и более раннее развитие патологии суставов (ОА).

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся у лиц с гиперурикемией и характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и тканях. По данным Дж. Х. Клиппела и соавт. заболеваемость подагрой составляет в различных странах от 5 до 70 на 1000 населения в год среди мужчин и от 1 до 10 среди женщин. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом, достигая пика у мужчин в возрасте 40–50 лет, у женщин — в постменопаузе.

Клинически заболевание проявляется подагрическими атаками, которым может предшествовать “aura” — быстро развивающееся ощущение тепла, припухлость и эритема сустава с последующим нарастанием боли (в течение 6–12 часов) вплоть до сильной, “невыносимой”. Наиболее часто в дебюте поражается плюснефаланговый сустав I пальца, однако могут вовлекаться и другие суставы — коленные, локтевые, мелкие суставы кистей. Приступы могут варьировать по длительности и интенсивности от нескольких часов и умеренной боли (“мелкие приступы”) до тяжелых с длительностью до 1–2 недель (таблица 4).

Для ранней диагностики подагры у пациентов с гиперурикемией используется УЗИ суставов, где выявляются типичные признаки — “двойной контур” суставных поверхностей, вид “метели” в синовиальной жидкости, гиперэхогенные гетерогенные структуры, окруженные анэхогенными краями (тофусы). Рентгенография суставов выполняется для дифференциальной диагностики с травмами, другими заболеваниями костно-мышечной системы, КТ или МРТ — при атипичном расположении тофусов.

Лечение подагры включает обязательное применение нефармакологических и фармакологических методов. Прежде всего, это снижение массы тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения и обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, уменьшение приема алкоголя. Важным компонентом терапии является коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, отказ от курения. Фармакологические методы используются для купирования острого приступа и лечения хронической подагры [61].

“Первой линией” терапии подагрического артрита являются НПВП, колхицин и глюкокортикоиды. Назначать НПВП и колхицин необходимо как можно раньше от начала приступа, при этом выбор конкретного препарата определяется с учетом коморбидных состояний и лекарственных взаимодействий. Глюкокортикоиды могут назначаться внутрисуставно, внутримышечно или перорально в дозе 30–35 мг/сут. короткими курсами (4–6 дней) с последующей быстрой полной отменой. При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП, колхицина и ГК для купирования острого приступа можно использовать ингибитор ИЛ-1 — канакинумаб. Уратоснижающая терапия показана больным со стойкой гиперурике-

мией и частыми острыми атаками артрита, хронической тофусной подагрой. Целью лечения является предупреждение образования и растворение кристаллов моноурата натрия (поддержание уровня мочевой кислоты ниже точки супернасыщенности сыворотки — менее 360 мкмоль/л). Используется препарат аллопуринол, который назначается исходно в низких дозах (50–100 мг/сут.), при необходимости доза увеличивается на 100 мг каждые 3–4 недели. Применение аллопуринола приводит к снижению АД и уровня креатинина у больных с гиперурикемией, при этом эффект более выражен при использовании препарата в дозах ниже 300 мг/сут. Следует отметить, что длительная терапия аллопуринолом и/или бензбромароном у больных с подагрой ассоциирована со снижением риска развития ИБС. При непереносимости аллопуринола, его неэффективности в отношении снижения сывороточного уровня мочевой кислоты, а также снижении функции почек целесообразно назначение ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостата).

У больных с подагрой целесообразно исключить прием диуретиков, за исключением жизненных показаний. У пациентов с ХСН предпочтительно назначение калий-сберегающих диуретиков. В качестве альтернативы могут использоваться другие антигипертензивные препараты, в частности, лозартан, обладающий также урикозурическим действием. Повышают выведение мочевой кислоты почками фибраты, а также пробенецид, сульфинпиразон, которые могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек.

НПВП являются препаратами первой линии в лечении ОА и подагры. Приведем основные положения Клинических рекомендаций “Рациональное применение нестероидных противовоспалительных

препаратов в клинической практике”, опубликованных в 2015г и имеющих отношение к проблеме коморбидности [18].

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект.
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие.
3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул.
4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут.
5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности “мягким” опиоидным препаратам.
6. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме “по требованию”.
7. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью.

Потенциально, при хорошей переносимости, у больных ОА могут назначаться любые НПВП, однако у пациентов старших возрастных групп зачастую имеются факторы риска как желудочно-кишечных, так и кардиоваскулярных побочных эффектов (таблица 5).

Таблица 5

Стратификация факторов риска осложнений при приеме НПВП

Риск осложнений	ЖКТ	Сердечно-сосудистая система
Очень высокий		Без подсчета SCORE: • Осложненные формы ИБС • ИМ в анамнезе • Ишемический инсульт/Транзиторная ишемическая атака в анамнезе • ХСН ≥ 2 ФК (NYHA) • СД 2 типа с поражением органов-мишеней • Хроническая болезнь почек
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина или антиагрегантного средства (>250 мг/сут.) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE $\geq 5\%$
Умеренный	Пожилой возраст (≥ 65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H.pylori</i>	Пациенты с АГ, без ИБС и SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE $<1\%$ и Отсутствие заболеваний CCC

Таблица 6

Основные осложнения при приеме НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10-40	Контрольное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H^+	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
АГ	2-10	Блокада ЦОГ2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД*
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,1-1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом TxA_2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, ИИ, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5-1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом TxA_2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертываемости крови; тщательный контроль кровопотери

Если до недавнего времени применять НПВП при ОА рекомендовалось в минимально эффективной дозе максимально короткий период времени, то сейчас, на основании новых данных о роли воспаления в патогенезе заболевания, более предпочтительным является постоянный длительный прием НПВП (от одного до нескольких месяцев), чем их прием “по требованию”. В клинической практике широко применяются диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, кетопрофен. Из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулид, мелоксикам, коксибы (целекоксиб, эторикоксиб). Все препараты назначаются с учетом желудочно-кишечного и кардиоваскулярного риска (таблица 6).

Представленные в таблице данные свидетельствуют о наличии трех основных вариантов поражения ЖКТ при использовании НПВП: синдрома диспепсии, НПВП индуцированной гастропатии и энтеропатии. Следует добавить, что прием НПВП

пожилыми пациентами может сопровождаться развитием эзофагита, нередко осложняющегося стриктурами и кровотечениями. Важной особенностью НПВП индуцированных поражений ЖКТ является отсутствие четкой корреляции между частотой этих поражений и дозой НПВП, а также длительностью их приема.

Отдельно следует рассмотреть проблемы безопасности низко дозового аспирина, широко используемого для первичной профилактики ССЗ. Показано, что использование аспирина в кишечнорастворимой оболочке или капсуле сопровождается уменьшением частоты повреждений слизистой желудка (эндоскопические исследования), однако частота повреждений слизистой кишечника увеличивается по сравнению с приемом аспирина не в кишечнорастворимых капсулах и аспирина с антацидом. Неэффективность комбинации аспирин + антацид была подтверждена такой авторитетной государствен-

Таблица 7

Рекомендации по назначению НПВП

Риск осложнений	ЖКТ	Сердечно-сосудистая система
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут.)
Умеренный	н-НПВП + ИПП или Ребамипид, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП или Ребамипид	Избегать назначения любых НПВП

ной организацией, как FDA, которая в 2017г запретила использование комбинации аспирина с антацидами, сочтя ее неэффективной из-за низких доз антацида.

Как видно из представленной таблицы 7, при наличии у больного факторов риска развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ назначение НПВП должны сочетаться с ИПП и/или производными 2-хинолинона (ребамипид). Очень высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. Таким больным могут быть назначены парацетамол, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды или препараты гиалуроновой кислоты внутрисуставно.

Высокая частота гастро-интестинальных осложнений при использовании НПВП и НДА, (в том числе тяжелых и жизнеугрожающих в виде желудочно-кишечных кровотечений, стриктур, кишечной непроходимости), обусловила актуальность поиска методов гастро-энтеропротекции. Анализ ряда отечественных Рекомендаций позволяет считать, что в качестве одного из препаратов выбора для профилактики и лечения НПВП индуцированных поражений ЖКТ может рассматриваться такое ЛС, как ребамипид. Данный вывод базируется на том факте, что ИПП, применяемые при НПВП индуцированных гастропатиях, не влияют на частоту развития и течение НПВП индуцированных энтеропатий. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано только одно торговое наименование ребамипида — Ребагит. Поэтому мы сочли возможным использование в тексте как МНН — ребамипид, так и торговое название Ребагит.

Принципиальное отличие ребамипида от аналогов цитопротективных простагландинов (мизопростол и др.) применявшихся ранее и имевших высокую частоту нежелательных эффектов, заключается в том, что данное ЛС активирует физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ за счет:

1. Индукции (стимуляции выработки) собственных цитопротективных простагландинов в слизистой оболочке как желудка, так и кишечника, а также повышения содержания PGE2 и GI2 в желудочном соке.

2. Цитопротекторного действия в отношении слизистой оболочки ЖКТ при повреждающем действии НПВП и НДА.

Применение ребамипида при НПВП индуцированных поражениях ЖКТ базируется на исследованиях с высоким уровнем доказательности. В качестве примера можно привести результаты систематического обзора и мета-анализа, опубликованного в 2013г. “Защитные свойства ребамипида при гастроэнтеропатиях, индуцированных приемом НПВП”. Анализ значительного массива литературы позволил авторам сделать вывод: ребамипид сопоставим или превосходит традиционные лечебные стратегии (в том числе ИПП и мизопростол) при применении НПВП, но обладает меньшим числом нежелательных эффектов.

Как было показано в последние годы, применение селективных НПВП (ЦОГ-2 ингибиторы) также может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны ЖКТ. Результаты рандомизированного исследования, проведенного группой “Глория” в 2013г свидетельствуют, что ребамипид предотвращает ЦОГ-2-индуцированные поражения верхних отделов ЖКТ. Терапия (целекоксиб + ребамипид) оказалась более эффективной, чем монотерапия целекоксибом.

Имеются данные о возможности предотвращения развития аспирина-индуцированных поражений тонкой кишки при профилактическом назначении ребамипида.

Широкое распространение для целей вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы приобрела двойная дезагрегантная терапия, включающая НДА и клопидогрель. В 2014г были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования: “Ребамипид в предупреждении повреждений слизистой оболочки желудка у здоровых людей, на фоне приема НДА в сочетании с клопидогрелем или без него”. Было установлено, что ребамипид эффективен для предупреждения повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных приемом НДА в сочетании с клопидогрелем или без него.

Как будет показано в отдельном разделе Рекомендаций, полиморбидная терапия увеличивает риск нежелательных лекарственных взаимодействий. Значительная их часть обусловлена фармакокинетическими взаимодействиями ЛС в печени. Ключевую роль в метаболизме лекарственных

средств играет система цитохрома P450 и, в частности, такой изофермент цитохрома как CYP3A4. Исследование, посвященное изучению метаболизма ребамипида показало, что вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий ребамипида с другими препаратами крайне незначительна.

В данных Рекомендациях не рассматриваются другие аспекты лечебного действия ребамипида, такие как способность улучшать течение хронических гастритов, повышать эффективность эрадикации *H. pylori* или улучшать процессы заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, арсенал врачей, проводящих полиморбидную терапию с использованием селективных и неселективных НПВП, а также НДА, пополнился эффективным и, в определенном смысле, уникальным гастро-энтеропротектором ребамипидом (Ребагитом).

Ключевые положения

1. Заболевания сердечно-сосудистой системы, МС, часто ассоциируется с развитием таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ОА и подагра.
2. Это связано как с наличием общих факторов риска (избыточная масса тела, возраст, гиперурикемия), так и с применяемыми лекарственными препаратами (диуретики и др.).
3. Общность патогенеза предполагает применение и общих терапевтических подходов, как нефармакологических — снижение массы тела, ограничение употребления продуктов, богатых пуринами, алкоголя, модификации образа жизни, так и медикаментозных — нормализация уровня глюкозы и мочевой кислоты, липидов, достижение целевых показателей АД.
4. “Первой линией” в лечении суставного синдрома при ОА и подагрическом артрите являются НПВП, которые, при их очень близкой терапевтической эффективности, могут вызывать различные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.
5. К сходным нежелательным явлениям может приводить прием НДА, при этом добавление антацидов не уменьшает вероятность развития поражений кишечника.
6. Современный алгоритм дифференцированного назначения НПВП позволяет уменьшить риски развития нежелательных явлений, достигая при этом максимального терапевтического эффекта.
7. С целью профилактики и лечения НПВП индуцированных поражений пищевода и желудка могут использоваться ИПП и ребамипид. При НПВП индуцированных энтеропатиях ИПП неэффективны, препаратом выбора является ребамипид.

Раздел 13 Особенности коморбидной патологии у пожилых

Постарение населения является глобальным демографическим феноменом. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в России в 2015г достигла своего исторического максимума и составила 71,39 года (женщины — 76,71, мужчины — 65,92 года). При этом доля населения старше трудоспособного возраста составила 24%, а в возрасте 60 лет и старше — 19,87%. Согласно среднему варианту прогноза к 2030г ожидаемая продолжительность жизни увеличится до 75,1 лет. Пациенты пожилого и старческого возраста составляют преобладающую долю амбулаторного приема в медицинских учреждениях и лидируют по числу госпитализаций, поэтому выбор оптимального подхода к их ведению может существенно снизить экономическое бремя на здравоохранение путем уменьшения визитов к врачу и врача на дом, плановых и неплановых госпитализаций. Цели, задачи и методы ведения пожилого пациента с коморбидной патологией значительно отличаются от таковых в молодом и среднем возрасте [37].

Пациент-ориентированный подход к ведению пожилого пациента с коморбидностью

Для пациентов пожилого и особенного старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность которой достигает 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди ≥85 лет. При этом общая система оказания медицинской помощи направлена преимущественно на лечение конкретного заболевания. Такой “болезнь-ориентированный подход” не оптимален, а иногда даже вреден. Следует помнить, что клинические рекомендации по ведению конкретного состояния/заболевания базируются на данных исследований, полученных у пациентов с низким уровнем коморбидности, которые принимают значительно меньшее число лекарственных препаратов. Поэтому необходимо тщательно взвешивать риск и пользу, которые потенциально получит пациент пожилого или старческого возраста с коморбидностью при назначении лечения согласно рекомендациям по отдельно взятому состоянию. Необходимость и оптимальность такого “однофакторного” воздействия у коморбидного пациента должна тщательно анализироваться с учетом как особенностей организма пожилого пациента, так и проблем полифармакотерапии [48].

Более оптимальным является “пациент-ориентированный подход”, который учитывает не сумму хронических заболеваний у пациента пожилого или старческого возраста, сколько его функциональную и когнитивную сохранность, зависимость от посторонней помощи, качество жизни. Такой подход при решении вопроса о назначении лечения учитывает предпочтения, приоритеты и жизненные ориентиры пациента.

Таблица 8

Скрининговый опросник “Возраст не помеха” для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?* (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание: * — имеется в виду непреднамеренное снижение веса.

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья, определяются не только и не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью гериатрических синдромов. **Старческая астения** является ведущим гериатрическим синдромом и характеризует наиболее уязвимую группу пациентов старших возрастных групп. При этом старческая астения тесно связана и с другими распространенными гериатрическими синдромами, такими как саркопения, мальнутриция, снижение мобильности и падения, когнитивные нарушения, депрессия. Несмотря на широкое распространение, гериатрические синдромы, зачастую, остаются не диагностированными, приводя к развитию функциональной зависимости пациентов и снижению качества жизни, повышая количество госпитализаций и риск смерти.

Врачи всех специальностей должны обладать навыками выявления синдрома старческой астении, знать алгоритм совместного ведения таких пациентов с гериатром, обладать навыками выявления полипрагмазии и оценки риска нежелательных лекарственных реакций. Выявление старческой астении может стать тем необходимым инструментом для решения вопроса тактики лечения того или иного конкретного заболевания у пациента пожилого или старческого возраста с коморбидностью [39].

Старческая астения (англ. frailty — хрупкость, код по МКБ10 R54) — ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Синдром старческой астении сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного, восстановительного резерва организма. Развитие и прогрессирование старческой астении повышает риск возникновения зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента. Коморбидность может ускорять развитие старческой астении и ее прогрессирование, однако нельзя отождествлять большое количество

сопутствующих заболеваний с этим возраст-ассоциированным синдромом.

Распространенность старческой астении увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26,1%, а среди резидентов домов престарелых 52,3%. В исследовании “Хрусталь” — первом в России эпидемиологическом исследовании по изучению распространенности старческой астении среди пожилых людей 65 лет и старше — ее частота варьировала от 21,1% до 43,9% в зависимости от метода выявления [49].

Своевременное выявление и, при возможности, коррекция состояния, делающего пожилого человека “хрупким”, способно существенно замедлить прогрессирование старческой астении и максимально долго поддерживать независимость пожилого человека от посторонней помощи. В условиях ограниченной значимости или даже неприменимости широко используемых систем стратификации по риску при различных состояниях к пациентам пожилого и старческого возраста, выявление старческой астении может стать важнейшим этапом для решения вопроса о выборе тактики лечения (например, назначение антигипертензивной терапии и целевой уровень АД у пациентов 80 лет и старше, принятие решения о методе лечения онкологического заболевания).

Скрининг старческой астении следует проводить среди всех лиц 65 лет и старше с использованием опросника “Возраст не помеха” (таблица 8). Важно, что опросник валидизирован для российской популяции. В зависимости от клинической ситуации соответствующие вопросы могут быть выяснены при сборе анамнеза или при прямом анкетировании (вопросы задаются и оцениваются врачом). Для корректной трактовки снижения массы тела и отнесения ее к признакам старческой астении следует соблюдать онконастороженность и исключать другие соматические причины.

Название опросника “ВоЗРАСТ Не ПоМеХа” подсказывает врачу параметры, требующие оценки:

В — вес, **ЗР** — зрение, **С** — Слух, **Т** — травмы, **Н** — настроение, **П** — память, **М** — моча, **Х** — ходьба.

За каждый ответ “Да” начисляется 1 балл. 3 балла — высоко вероятен синдром старческой астении, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла — вероятен синдром старческой астении (“преастении”), консультация гериатра целесообразна. 0 баллов — нет синдрома старческой астении.

Старческая астения не является неотъемлемой составляющей старения. Такие понятия, как активное долголетие и успешное старение, все шире используются в обществе при разработке стратегий действий, направленных на поддержание населения пожилого и старческого возраста. Современное понимание успешного старения включает психологическое, физическое и социальное здоровье, функционирование, удовлетворенность жизнью, чувство цели, финансовую стабильность, познание нового, достижения, внешний вид, деятельность, чувство юмора, духовность. Необходимы профилактические и скрининговые программы, направленные на предупреждение преждевременного старения населения и раннее выявление пациентов с факторами риска развития старческой астении или ее манифестными признаками.

Профилактика гериатрических синдромов включает своевременное и эффективное лечение АГ. АГ, особенно изолированная систолическая АГ, является самым распространенным состоянием у пациентов пожилого возраста. Убедительно доказана взаимосвязь между повышенным АД в пожилом возрасте с состояниями, предрасполагающими к развитию старческой астении, в частности, деменции. Развитие старческой астении позволяет рассматривать таких пациентов, как имеющих полиморбидность. Доказана возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне антигипертензивной терапии у пожилых людей при лечении систоло-диастолической и изолированной систолической АГ. Это дает основание полагать, что эффективная антигипертензивная терапия может отдалить развитие составляющих синдрома старческой астении и, в частности, деменции. В этом отношении особенно важны результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial), которое продемонстрировало достоверное снижение частоты деменции (включая болезнь Альцгеймера) на фоне активной терапии, основанной на антагонисте кальция нитрендипине, по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Нельзя исключить, что такой эффект нитрендипина был достигнут благодаря не только эффективному снижению АД, но и мог быть связан со способностью препарата снижать продукцию бета-амилоида и повы-

шать его клиренс из головного мозга через гемато-энцефалический барьер.

Принципы лекарственной терапии у пожилых пациентов с коморбидностью

Наличие старческой астении следует считать важнейшим фактором, определяющим тактику ведения пациента пожилого и старческого возраста.

Отсутствие старческой астении предполагает ведение пациента в соответствии с принятыми рекомендациями, учитывающими возраст пациента для большинства заболеваний.

Выявление у пациента старческой астении подразумевает, с одной стороны, более низкую ожидаемую продолжительность жизни и увеличение бремени болезней, с другой стороны, именно эта группа пациентов может получить максимальную выгоду от проведения комплексной гериатрической оценки и применения целостного гериатрического подхода. Диагностика старческой астении может повлечь за собой необходимость коррекции целей оказания помощи пациенту и тактики лечения.

Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и старческой астенией отличаются от “стандартных” подходов, и эти отличия подразумевают не только особенности дозирования лекарственных средств, связанные с возрастом и функцией почек и печени. Цель лекарственной терапии у таких пациентов — улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов и контроль заболевания в краткосрочной перспективе [36].

Практический подход к назначению препаратов таким пациентам подразумевает выделение приоритетного заболевания, лечение которого в данный момент времени позволит улучшить качество жизни пациента и прогноз его здоровья. Необходима регулярная оценка режима лечения с целью уменьшения дозы или отмены препаратов, выявления возможных нежелательных явлений и ассоциированных с ними “фармакологических каскадов” (ситуация, когда нежелательное явление, возникшее при приеме одного препарата требует назначения дополнительного препарата, усугубляя полипрагмазию), усиления немедикаментозных методов лечения (таблица 9). Необходимо оценивать все препараты, принимаемые пациентом, включая безрецептурные формы, мази, капли и т.д. Проводя ревизию лекарственных назначений следует помнить, что существуют как лекарственные средства, прием которых можно прекратить, так и препараты и немедикаментозные меры, назначение которых может быть возобновлено при изменении клинической ситуации и функционального статуса пациента. Для предотвращения необоснованного назначения или необоснованного назначения лекарственных

Таблица 9

Особенности назначения лекарственных средств
у коморбидных пациентов пожилого
и старческого возраста

1. Назначаемые лекарственные средства не противопоказаны и совместимы.
2. Назначая лечение по приоритетному заболеванию убедитесь в доказанности эффективности в клинических исследованиях, какие популяции включались в исследования с применением данного вида лечения, в каких дозах и как долго использовались назначаемые препараты в клинических исследованиях. Не выходите за рамки режима, доказавшего эффективность и безопасность, в отношении дозы и длительности лечения.
3. Назначаемая лекарственная форма препарата и режим приема приемлемы для пациента.
4. Некоторые лекарственные препараты (антидепрессанты, анальгетики и др.), купирующие симптомы у пациента, могут быть отменены только после совета со специалистом.
5. Витальная гормональная терапия (например, тироксин), должна быть продолжена.
6. Другая сопутствующая (безрецептурная) терапия должна быть оценена с позиций эффективности и обоснованности.
7. Каждый лекарственный препарат, остающийся в списке для приема, обсудите с пациентом/опекуном в отношении его значимости и эффективности для продолжения или отмены лечения.

средств пациентам 65 лет и старше следует пользоваться START/STOPP- критериями.

Следует мониторировать появление и прогрессирование гериатрических синдромов. Например, необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозы любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые две недели, что избыточное снижение АД может приводить к усугублению когнитивного дефицита и требует ослабления антигипертензивной терапии.

Таким образом, тактика ведения пожилого пациента с коморбидностью должна учитывать наличие старческой астении, жизненные приоритеты пациента и быть ориентированной на оптимальное качество жизни и поддержание независимости пациента от посторонней помощи.

Ключевые положения

1. Пожилой возраст ассоциирован с ростом коморбидности. Лечебная тактика определяется не количеством хронических заболеваний, а функциональным статусом пожилого пациента (наличием и выраженностью старческой астении).
2. У пациентов пожилого и старческого возраста необходимо проведение скрининга на предмет выявления синдрома старческой астении и необходимости комплексной гериатрической оценки и разработки индивидуального плана совместного ведения с врачом-гериатром.
3. Диагностика старческой астении может повлечь за собой необходимость коррекции целей оказания помощи пациенту и тактики лечения.

4. Лечение пациента пожилого и старческого возраста с коморбидностью подразумевает выделение приоритетного заболевания. Цель лечения — поддержание качества жизни и независимости от помощи окружающих.
5. Необходим регулярный пересмотр лекарственных назначений с целью борьбы с полипрагматией.

Раздел 14 Принципы рационального применения лекарственных препаратов у коморбидных пациентов

Коморбидный пациент наблюдается разными специалистами, каждый из которых выписывает несколько препаратов для лечения заболевания по профилю обращения. Таким образом, наличие нескольких заболеваний у одного пациента приводит к полифармакотерапии, направленной на коррекцию различных патологических состояний. Чем старше пациент и чем больше у него заболеваний, тем вероятность политерапии выше [2].

Стремление помочь больному избавиться или контролировать все развившиеся у него патологические состояния неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных препаратов — полипрагмазии (от греч. poly — много + pragma — предмет, вещь) или “полифармация” (polypharmacy, от греч. poly — много + pharmacy — лекарство). Так, анализ 1808015 амбулаторных карт пациентов Шотландии выявил, что при наличии 6 заболеваний, в 45% случаев пациенты получают пять и более препаратов [56].

Полипрагмазия у лиц 60-69 лет встречается в 7,4-28,6%, а в возрасте 80 лет и старше — в 18,6-51,8% вне зависимости от пола. Пациентам данных возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний одновременно назначается 4-9 ЛС в 20,8% случаев, 10 и более ЛС — в 1,1% случаев; для пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7%.

Несмотря на формально клинически оправданную политерапию, сам факт приема большого количества лекарств несет в себе риски нежелательных лекарственных взаимодействий. Было показано, что нежелательные побочные реакции (НПР) встречаются у 14,7% госпитализированных пациентов. В амбулаторной практике частота НПР достигает 41%. Чаще всего НПР у госпитализированных пациентов вызывают антикоагулянты, пероральные сахароснижающие препараты и анальгетики, а у амбулаторных больных — НПВП [38].

Согласно приказу Минздрава РФ “Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хране-

ния” в редакции от 30.06.2015, единолично лечащий врач не может принимать решение о назначении пяти и более лекарственных препаратов пациенту в стационарных условиях и пяти и более ЛС в течение одних суток или свыше десяти наименований в течение одного месяца в амбулаторных условиях. Полипрагмазия является серьезной проблемой здравоохранения всех стран, снижая эффективность фармакотерапии и способствуя развитию серьезных нежелательных побочных реакций, увеличивая расходы в здравоохранении [47].

Полипрагмазия — приобретает особенное негативное значение у пациентов старших возрастных групп. Согласно медицинским образовательным программам по специальности “гериатрия”, утвержденным приказом Минздрава России от 22 января 2014 г. № 36н, врач-гериатр должен уметь определять минимальное количество препаратов для получения максимального клинического эффекта, а также исключать полипрагмазию из-за возможных побочных и токсических эффектов при назначении большого количества лекарственных препаратов.

В 2010г была разработана и апробирована шкала стратификации риска НПР у госпитализированных пожилых пациентов — шкала GerontoNet (таблица 10). Согласно этой шкале, наибольший риск сопряжен с полипрагмазией. При суммарной оценке по шкале более 8 баллов, риск НПР превышает 20%.

Межлекарственное взаимодействие у пациентов с полипрагмазией

Лекарственное взаимодействие — это изменение эффективности и безопасности ЛС при одновременном или последовательном их применении. Эффективность и безопасность ЛС могут также изменяться в результате взаимодействия ЛС с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами. При использовании 5 и менее ЛС частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС — увеличивается — до 25%. Пожилые люди и лица старческого возраста более склонны к возникновению серьезных НПР при полипрагмазии вследствие физиологических изменений организма. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НПР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10% случаев, при приеме свыше 10 препаратов — практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10% [54].

Типы НПР (по критериям экспертов ВОЗ)

А (предсказуемые) — реакции, являющиеся результатом фармакологического действия ЛС (обусловленные его фармакодинамикой), которые зависят от дозы ЛС. Обычно НПР типа А описаны в разделе “Побочные действия” инструкции по медицинскому применению ЛС.

Таблица 10

Шкала GerontoNet (оценка риска НПР у госпитализированных пожилых пациентов)

Факторы риска НПР	Баллы
≥4 заболеваний/состояний	+1
ХСН	+1
Заболевания печени	+1
Количество назначенных ЛС:	
<5	0
5-7	+1
≥8	+4
НПР в анамнезе	+2
Почечная недостаточность	+1

В (непредсказуемые) — реакции, не зависящие от дозы ЛС, связанные с илиосинкразией.

С (“химические”) — реакции, возникающие при длительном применении ЛС (физическая и психическая зависимость, синдром отмены).

Д (отсроченные НПР) — возникают через несколько месяцев или даже лет после отмены ЛС (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции). Из реакций типа D наибольшее клиническое значение имеет тератогенность.

В клинической практике чаще всего отмечаются НПР типа А — прогнозируемые, развитие которых можно было избежать. Употребление ЛС в строгом соответствии с инструкцией по их медицинскому применению является главным методом профилактики НПР типа А.

НПР, как результат межлекарственных взаимодействий, составляют 19,8% от всех спонтанных сообщений, полученных Росздравнадзором (72,6% из этих НПР оцениваются как серьезные). По данным различных авторов от 17 до 23% назначаемых комбинаций ЛС потенциально опасны. В условиях российского многопрофильного стационара в 57% случаев полипрагмазии назначались потенциально опасные комбинации ЛС, среди которых возможное фармакокинетическое взаимодействие на уровне системы цитохрома Р-450 отмечалось у 50% больных.

Виды взаимодействия лекарственных средств (ЛС)

В клинической практике встречаются следующие виды взаимодействия ЛС: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармацевтическое взаимодействие может происходить даже до поступления ЛС в организм пациента вследствие физико-химических реакций между ЛС. Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия ЛС. В инструкциях по применению лекарственных препаратов обяза-

тельно содержатся разделы, посвященные взаимодействию. Соблюдение инструкции по применению препарата позволяет в ряде случаев прогнозировать и минимизировать риски межлекарственных взаимодействий.

Классическим примером оправданной политерапии и прогнозируемого взаимодействия препаратов может быть лечение пациентов с ФП и стентированием коронарных сосудов. Таким пациентам назначают антикоагулянты (антагонисты витамина К, новые оральные антикоагулянты) одновременно с дезагрегантами (клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой) для увеличения эффекта на уровне функциональных систем. При этом фармакодинамическое синергидное взаимодействие на уровне системы гемостаза может приводить к НПР, вызывая клинически значимые кровотечения. Для снижения риска НПР таким пациентам назначают антисекреторные препараты ИПП. Рациональный выбор ИПП препарата в данной клинической ситуации — это пантопразол, рабепразол или декслансопразол.

Факторами риска возникновения опасных взаимодействий ЛС помимо возраста больного, сопутствующих заболеваний и полипрагмазии является терапевтическая широта применяемых ЛС. Пациенты, входящие в группы риска НПР, нуждаются в наиболее строгом контроле эффективности и безопасности применения ЛС. Следует соблюдать особую осторожность при применении препаратов с “узким” терапевтическим коридором и вариабельной межиндивидуальной фармакокинетикой: **пероральных антикоагулянтов, сердечных гликозидов, пероральных гипогликемических ЛС, теofilлина/эуфиллина, противосудорожных ЛС, цитостатиков и психотропных препаратов.**

Врачи могут активно использовать электронные ресурсы для проверки возможных межлекарственных взаимодействий, что позволяет существенно повысить безопасность применения ЛС путем распознавания потенциально опасных комбинаций и своевременного предупреждения врача о возможных межлекарственных взаимодействиях. Примером такого ресурса является бесплатный, регулярно обновляемый англоязычный сайт www.drugs.com, функционирующий при поддержке FDA. К сожалению, русскоязычного аналога такого ресурса пока не существует.

Критерии Бирса для лечения полиморбидного пожилого пациента

Марк Бирс со своей исследовательской группой в течение многих лет занимался проблемами полифармакотерапии лиц пожилого возраста. По результатам их исследований были сформированы так называемые “критерии Бирса”.

Список ЛП, потенциально не рекомендованных для проживающих в домах престарелых, был создан и опубликован в 1991г, а в дальнейшем он был расширен. Критерии позволяют предотвратить нежелательные побочные эффекты и таким образом оптимизировать лекарственную терапию у пожилых людей с коморбидной патологией. В 2012г критерии Бирса были пересмотрены при поддержке Американского гериатрического общества и, благодаря работе экспертов в гериатрии и фармакотерапии, которые применили дельфийский метод и пришли к общему консенсусу. Критерии Бирса 2012г предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у населения старше 65 лет. Представляется, что у значительного числа пациентов с коморбидной патологией они вполне применимы [3].

В обновленные критерии Бирса входят три категории ЛС:

- 1. Потенциально не рекомендованные ЛС, применения которых следует избегать у пожилых людей.**
- 2. Потенциально не рекомендованные ЛС, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, поскольку данные лекарства могут спровоцировать их обострение.**
- 3. ЛС, которые следует применять у пожилых людей с осторожностью.**

Согласно Критериям Бирса у пожилых пациентов без крайней необходимости не рекомендуется использовать следующие сердечно-сосудистые препараты в качестве первой линии при наличии альтернатив: дигоксин >0,125 мг/сут., нифедипин короткого действия, амиодарон.

Кроме того, установлены потенциально опасные для пожилых людей ЛС и их взаимодействия, которые могут усугублять болезнь или синдром. Например, при СН не рекомендовано сочетать: селективные и неселективные НПВП + недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил), тиазolidиндионы (пиоглитазон), цилостазол, дронедазон. Рекомендовано избегать одновременного назначения нескольких психотропных препаратов. Например, у коморбидных пожилых пациентов следует с осторожностью назначать сочетание анксиолитиков и антидепрессантов из-за повышения риска падений и переломов костей.

Критерии Бирса широко используются во многих странах, но пока не нашли широкого распространения в России. Очевидно, что их внедрение может способствовать оптимизации применения ЛС у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией.

Для управления рисками вследствие полипрагмазии целесообразно придерживаться следующих принципов полифармакотерапии:

1. **Определить первичные и вторичные цели лечения. Обсудить с пациентом реальность и достижимость поставленных целей.**
2. **Выбрать группы ЛС по ведущему или основному заболеванию (синдрому) пациента, с учетом мультитаргетности предполагаемой терапии. Для конкретного препарата определить индивидуальную дозу и режим дозирования; путь, способ и кратность введения.**
3. **Оценить фармакологический и аллергологический анамнез пациента, риск и пользу применяемых ЛС.**
4. **Оценить функциональное состояние органов и систем, участвующих в фармакокинетических и фармакодинамических процессах ЛС, откорректировать дозу всех препаратов с учетом взаимодействия.**
5. **Обучить пациента своевременно выявлять симптомы ухудшения заболевания, информировать о контроле за нежелательными явлениями.**

Приверженность к лечению коморбидного больного

При лечении коморбидного пациента от врача требуются дополнительные усилия для разъяснения пациенту важности соблюдения всех назначений, включая режим дозирования и приема препаратов. Соблюдение больным рекомендованных схем лечения с учетом длительности, времени приема, торговых наименований, оценка лечебных эффектов и своевременное выявление побочных эффектов терапии, является залогом успешности и безопасности лечения. В англоязычной литературе для описания приверженности пациента к лечению используются два термина: **compliance** (англ. — согласие) под которым понимается информированное согласие больного на лечение, готовность подчиняться, следовать инструкциям, соответствовать предъявляемым требованиям. Второй термин — **adherence**. Согласно определению экспертов ВОЗ, данный термин отражает меру, до которой поведение пациента (прием лекарственных препаратов и модификация образа жизни) соответствует назначенным медицинским рекомендациям. С нашей точки зрения, русскоязычный термин “**Приверженность к лечению**” вполне адекватен и может использоваться в практической деятельности врача [33].

Приверженность к лечению считается неудовлетворительной, если пациент принимает 80% и менее или 120% и более доз, назначенных на длительный период медикаментов. Нужно признать, что только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, полностью привержены лечебным рекомендациям. Чем больше препаратов должен принимать коморбидный пациент, тем ниже его приверженность, что обусловлено как объективными, так и субъективными — психологическими (до 70%) факторами.

В ходе многолетнего анализа приверженности коморбидных пациентов к лечению были сформулированы основные причины недостаточной приверженности (в отечественной литературе часто используется лингвистически некорректный термин некомплаентность): увеличение количества назначаемых медикаментов, частоты их ежедневного приема, сложность режима приема ЛС, длительность лечения, необходимость изменения образа жизни и жизненных стереотипов (строгая привязанность к приему пищи в непривычное время, слишком ранний или слишком поздний прием и течение дня), нарастание тяжести заболевания (гипоксия, интоксикация), социальная изоляция больного и высокая стоимость лечения.

Кроме того, к факторам, снижающим приверженность, можно отнести клинические особенности заболевания (например, невыраженность клинической симптоматики болезни, отсутствие критики к своему состоянию, анозогнозия, алекситимия, модель болезни, сформировавшаяся у пациента и не совпадающая с той, которую предложил врач) и пациента (возраст, мужской пол, высокий уровень агрессивности больного, межличностный конфликт, диссоциативное (истериформное) расстройство, ипохондрическая фиксация, тревожно-депрессивное расстройство, проживание в мегаполисе). На приверженность к фармакотерапии коморбидного пациента пожилого и старческого возраста существенное влияние, помимо всех описанных, оказывает и такой фактор, как наличие когнитивных расстройств и социальная изоляция.

Высокая приверженность к лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания. По мнению экспертов ВОЗ повышение эффективности мероприятий по улучшению приверженности может иметь гораздо больший эффект на здоровье популяции, чем любое улучшение тех или иных лечебных подходов. Повышение приверженности было бы наилучшей инвестицией в улучшение качества лечения хронических заболеваний.

Ключевые положения

1. **При лечении коморбидного пациента необходимо оценить функциональное состояние почек и печени, произвести коррекцию доз препаратов в соответствии с выраженностью нарушений функции выделительных систем.**
2. **При назначении нескольких ЛС врачу необходимо ознакомиться с разделами “Фармакокинетика”, “Особые указания” и “Взаимодействие” в Инструкции по применению ЛС, проанализировать риски НПР.**
3. **При необходимости полипрагмазии, в сложных случаях, к решению вопроса о рациональной терапии должен привлекаться врач-клинический фармаколог или, при его отсутствии, консилиум врачей.**

4. Целесообразно оценить риск межлекарственных взаимодействий используя автоматизированные интернет ресурсы.
5. При выборе лекарственных препаратов для пациентов старше 65 лет врач может использовать обновленные Критерии Бирса.
6. Одной из ключевых проблем в терапии коморбидных пациентов является их недостаточная приверженность к лечению. Нужны постоянные целенаправленные усилия врача по повышению приверженности (детальное разъяснение особенностей действия препарата, контроль за приемом, использование фиксированных комбинаций и ЛС, принимаемых 1 или максимум 2 раза в сутки).

Заключение

Глубокоуважаемые коллеги — врачи общей практики, семейные врачи, участковые терапевты. Вашему вниманию представлено первое издание Клинических Рекомендаций, посвященных коморбидной патологии. Признаемся, что их создание было нелегким делом. Во-первых, отсутствовали зарубежные и отечественные аналоги. Во-вторых, конкретным проблемам коморбидности посвящено относительно небольшое число исследований, выполненных по критериям “Медицины, основанной на доказательствах”. В-третьих, рекомендации писались для врачей “первой линии” и члены Рабочей группы должны были четко представлять особенности их профессиональной деятельности, диагностические и терапевтические возможности. В-четвертых, ряд разделов требовал хотя бы краткого обсуждения патофизиологических механизмов коморбидности, что могло создавать дополнительные трудности при работе с Рекомендациями. В-пятых, каждый из членов Рабочей группы является специалистом по отдельным проблемам коморбидности. Интегрировать наши мнения и позиции в едином документе также являлось достаточно сложной задачей.

Возможно, при изучении материалов Рекомендаций у наших читателей возник вопрос: почему они не называются Рекомендациями по сердечно-сосудистой коморбидности? Ведь большая часть рекомендаций раскрывает именно эту проблематику. Дело в том, что Рабочая группа, создававшая данные Рекомендации, осознает необходимость их дальнейшего расширения. Нам представляется, что не менее актуальными являются проблемы коморбидности в ревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и других разделах клиники внутренних болезней, входящих в сферу ответственности врача “первой линии”. Осознавая это мы надеемся, что у нас будет возможность в последующих изданиях Рекомендаций восполнить данные пробелы.

При изучении Рекомендаций наши коллеги — читатели наверняка обратили внимание на стремле-

ние авторов к максимально сжатому изложению. Естественно, литературный аспект Рекомендаций выглядит не очень привлекательным, а порой и просто схематичным. Мы заранее приносим за это извинения, но увы, такова плата за компактность.

Еще одна проблема, с которой мы столкнулись в ходе работы над Рекомендациями, это проблема повторов. Следует признать, что полностью ее так и не удалось решить. Дело в том, что каждый раздел Рекомендаций это, с одной стороны, компонент (или “пазл”) общей картины, но, с другой стороны, это и достаточно автономный материал. При возникновении вопросов по отдельным разделам коморбидности врач может сразу обратиться к соответствующей части Рекомендаций. Естественно, что ему хочется получить информацию и по диагностике, и по лечению. Именно поэтому мы сознательно оставили в Рекомендациях отдельные дублирующие материалы.

Необходимо также коснуться одной проблемы, относящейся к этике и праву. Как Вам известно, в соответствии с распоряжением МЗ РФ, врач-клиницист обязан в амбулаторных условиях выписывать лекарственные средства по их международному непатентованному названию (МНН). Не обсуждая целесообразность этого решения отметим, что оно явилось дополнительным аргументом в пользу использования в тексте МНН. Но, поскольку клинико-фармакологические характеристики ЛС с одинаковым МНН могут существенно отличаться, в единичных случаях, при цитировании исследований, выполненных на конкретных препаратах, нами были приведены торговые наименования ЛС.

В ходе работы над Рекомендациями членами Рабочей группы были изучены многие сотни отечественных и зарубежных источников. Их приведение в итоговом списке литературы существенно увеличило бы объем издания. Поэтому нами было принято решение о публикации библиографических данных лишь об основных работах по теме коморбидности. Полный список источников находится в Редакции.

Уважаемые коллеги, коллектив Рабочей группы с огромной благодарностью примет замечания и предложения, которые будут способствовать совершенствованию Рекомендаций. Мы очень надеемся, что предлагаемые Вашему вниманию материалы будут способствовать повышению эффективности вашей многотрудной, но столь необходимой гражданам нашей страны деятельности.

Для удобства наших коллег — читателей мы решили ниже суммировать ключевые положения и рекомендации, сформулированные в тексте Рекомендаций. Рекомендации объединены с положениями в связи с тем, что все они вытекают из представленных ключевых положений. Все рекомендации соответствуют оксфордским критериям

“Медицины основанной на доказательствах — ЕВМ”.

Ключевые положения и рекомендации

1. В современной структуре неинфекционной заболеваемости доминируют хронические страдания, генез которых имеет мультифакторный характер, отличается системностью поражения и коморбидностью.

2. В XXI веке в развитых странах 80% смертей будут связаны с четырьмя группами НИЗ. На первом месте останется сердечно-сосудистая патология. Не менее актуальными будут онкологические заболевания, бронхолегочные страдания (в первую очередь ХОБЛ), СД.

3. Для вышеназванных четырех групп страданий характерна внутрисистемная и межсистемная коморбидность.

4. Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

5. Наличие коморбидности резко удорожает лечение в связи с проведением полифармакотерапии и существенно ухудшает прогноз.

6. Ключевую и интегрирующую роль в профилактике, диагностике и лечении пациентов с коморбидной патологией играет врач “первой линии” — врач общей практики, семейный врач, врач терапевт участковый.

7. Выделяют три формы взаимовлияния заболеваний друг на друга: синтропия (“взаимное притяжение”) — сочетание двух и более патологических состояний с общими этиопатогенетическими механизмами; дистропия (“взаимное отталкивание”) — невозможность сочетания болезней и нейтропия (“нейтральное состояние”, хронологическая коморбидность) — случайное сочетание болезней.

8. Оригинальный отечественный инструмент количественной и прогностической оценки коморбидности, применимый в практической деятельности российского врача “первой линии”, не разработан. Поэтому для оценки отдаленного прогноза полиморбидных больных целесообразно использовать индекс коморбидности Charlson.

9. Большинство ССЗ можно предотвратить, если снизить частоту поведенческих факторов риска (употребление табака, низкая физическая активность, неправильное питание, ожирение, пагубное употребление алкоголя) с помощью стратегий, охватывающих все население (популяционная стратегия).

10. Наряду с этим необходимы индивидуальные меры, включающие как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы (стратегия высокого риска). Индивидуальный подход должен реализо-

вываться в условиях первичной медицинской помощи. Данные стратегии должны использоваться в сочетании друг с другом для снижения бремени ССЗ.

11. Ключевыми сердечно-сосудистыми ФР являются: дислипидемии, АГ, курение, висцеральное ожирение и СД.

12. Из модифицируемых факторов риска важнейшую роль играет АГ. Поэтому основной заботой врача является выявление больных АГ, формулировка для них индивидуальных рекомендаций по профилактике, назначение адекватных антигипертензивных препаратов, диспансерное наблюдение.

13. Прерывая цепь последовательных событий на различных этапах сердечно-сосудистого континуума можно предотвратить или замедлить развитие заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту.

14. Практическое значение выделения МС заключается в том, что он является основой для коморбидной патологии и воздействие на его компоненты может составлять основу мероприятий по первичной профилактике ССЗ.

15. Значительное увеличение частоты развития МС в популяции связывают с урбанизацией, избыточным питанием и развитием ожирения, а также малоподвижным образом жизни.

16. МС помимо ССЗ и СД способствует развитию таких заболеваний, как НАЖБП, желчнокаменная болезнь, СОАГС. МС ассоциирован с развитием поликистоза яичников, а также — с некоторыми формами рака: рак молочных желез, предстательной железы, поджелудочной железы, колоректальный рак.

17. Ключевым механизмом патогенеза МС является ИР, которая объединяет и связывает между собой различные компоненты МС. Под ИР понимают снижение чувствительности периферических тканей к биологическим эффектам инсулина и развитие компенсаторной гиперинсулинемии.

18. Наличие МС может быть констатировано при наличии любых трех признаков из пяти: гипертриглицеридемия, повышенный уровень ЛПНП, НТГ, АО, АГ.

19. СОАГС тесно связан с ожирением. Увеличение веса на 10% приводит к 6-кратному увеличению риска развития этого синдрома. Этот синдром ассоциирован с развитием АГ, в том числе резистентной, способствует возникновению инсульта, ИМ, нарушений ритма, а также внезапной смерти.

20. Ожирение и МС являются одной из значимых причин развития когнитивных нарушений и деменции, что значительно ухудшает прогноз этих пациентов.

21. Основой лечения МС являются немедикаментозные методы — правильное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т.е. формирование здорового образа жизни.

22. Целевой уровень АД, согласно последним российским (2013) и европейским (2013) рекомендациям по АД, остается прежним — менее 140/90 мм рт.ст. (IV). При высоком нормальном АД антигипертензивные препараты назначать не следует.

23. Пациентам с МС целесообразно назначать комбинированную антигипертензивную терапию сразу после выявления повышенного АД.

24. При МС предпочтительно использовать следующие группы антигипертензивных препаратов: блокаторы РААС (БРА, иАПФ) и БКК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые). Из этой группы наиболее выраженными профилактическими эффектами по отношению к когнитивным расстройствам и деменции обладает нитрендипин.

25. Препаратом выбора из группы тиазидоподобных диуретиков для лечения больных с МС является индапамид.

26. АИР (моксонидин, рилменидин) могут быть использованы у пациентов с МС в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и способствовать снижению веса. Чаще эта группа ЛС используется как дополнение к 5 основным классам гипотензивных препаратов.

27. Применение статинов показано больным с МС и высоким сердечно-сосудистым риском. Целевой уровень ЛПНП у них должен быть равным или ниже 2,6 ммоль/л или снижаться на 50% от исходного, если он находился в пределах 2,6–5,1 ммоль/л.

28. У больных с МС и АД при очень высоком сердечно-сосудистом риске (риск по шкале SCORE более 10%) может быть назначена ацетилсалициловая кислота в низкодозовом режиме. В остальных случаях для первичной профилактики ИБС применение НДА и других дезагрегантов не рекомендуется.

29. СД 2 типа, как правило, сочетается с ССЗ. Для практических врачей “первой линии” наибольшее значение имеет коморбидность СД с АД и макроангиопатиями.

30. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения — нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

31. Наибольшее диабетогенное влияние оказывают следующие группы препаратов: глюкокортикоиды, коротко действующая никотиновая кислота, ББ, тиазидные диуретики, статины и альфа-интерфероны. Тиазидоподобные диуретики (индапамид) не влияют на развитие и течение СД.

32. Для больных с АД и СД целевым является снижение САД до 140 мм рт.ст. и ДАД до 85 мм рт.ст.

Лечение АД у таких пациентов может начинаться сразу с комбинированной терапии. При этом фиксируется дополнительное снижение риска не только коронарных осложнений, но и инсульта.

33. Назначение блокаторов РААС у пациентов с СД требует особой осторожности. Перед применением этой группы ЛС следует оценить СКФ и уровень K^+ в сыворотке крови. Если уровень $K^+ > 5,0$ ммоль/л, уровень $Kp > 221$ мкмоль/л или СКФ < 45 мл/мин или САД < 90 мм рт.ст., то начинать лечение надо с минимальных доз препаратов. После начала терапии или после увеличения дозы через неделю необходим контроль СКФ и калия.

34. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2–4 раза. Часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий. Смертность при развитии ОКС у больных СД выше в 2–3 раза, по сравнению с пациентами без СД. Имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента.

35. Все пациенты СД старше 40 лет и более молодые пациенты с хронической болезнью почек или множественными факторами риска при отсутствии противопоказаний должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС-ЛПНП. У больных СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л или снижения уровня ХС-ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного.

36. ХИМ у больных с СД проявляется неврологическими симптомами и различной степенью когнитивных нарушений, вплоть до развития деменции. Начальные проявления ХИМ включают: нарушения памяти на текущие события, невозможность пересказать только что прочитанное, невозможность запомнить имена новых знакомых, нарушения ориентировки в незнакомой местности, трудности подбора слова при разговоре, нарушение выполнения счетных операций.

37. НАЖБП приводит к коморбидности и, в частности, к двукратному увеличению риска ССЗ вне зависимости от наличия других ФР. Пациенты с НАЖБП имеют более высокую прогнозируемую смертность от ОКС и, следовательно, требуют интенсивного лечения.

38. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает 4–5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. При преобладании активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе.

39. Снижение массы тела, достигаемое при помощи низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, уменьшает выраженность стеатоза. Даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается значительным снижением активности печеночных ферментов и регрессом некровоспалительных изменений в печени.

Необходимо добиваться плавного снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю.

40. Экстремальное снижение веса путем голодания, напротив, может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям.

41. При неэффективности этих немедикаментозных методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела: орлистат или лираглутид в суточной дозе 3 мг.

42. При наличии морбидного ожирения с ИМТ более 40 кг/м², неэффективности терапевтических мер по снижению массы тела, могут применяться хирургические методы лечения ожирения.

43. Медикаментозные средства для лечения НАЖБП используются лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни. Рекомендуются к применению следующие препараты: метформин, пиоглитазон, УДХК, статины.

44. У отдельных пациентов до и на фоне приема статинов отмечается повышение уровней аминотрансфераз. При повышении АЛТ и АСТ более чем в три раза от верхних границ норм, необходимо провести трех месячный курс УДХК и затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз подключить статин. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1–3 нормы можно сразу начинать с комбинированной терапии, включающей статин и УДХК.

45. Терапия нарушений ритма и проводимости сердца в клинической практике у коморбидных больных является сложной задачей из-за разнообразного количества причин, приводящих к аномалии проводящей системы и участия, в большинстве случаев, нескольких механизмов патогенеза аритмий.

46. У больных, страдающих ГБ, распространены предсердные нарушения ритма, в частности, частая предсердная экстрасистолия, ФП, реже встречаются ЖА.

47. При частых клинически проявляющихся (т.н. “симптомных”) аритмиях у пациентов с ГБ рекомендованы ААП IC класса, в первую очередь, пропafenон, за исключением больных с гипертрофией миокарда ЛЖ (по данным ЭхоКГ ≥ 14 мм), III класса — соталол с обязательным контролем функции почек и оценкой интервала QT и только при наличии выраженной структурной патологии сердца — амиодарон.

48. Для больных с хроническими формами ИБС и ХСН характерны желудочковые нарушения ритма и ФП. В терапии желудочковых нарушений ритма рекомендованными препаратами являются β -АБ, но не для снижения симптомов аритмии, а для профилактики ВСС, т. к. они обладают выраженным антифибрилляторным действием.

При ФП следует рассмотреть вопрос о назначении ААП IC класса и, прежде всего, пропafenона, обладающего также бета-адреноблокирующими свойствами.

Пропafenон может быть использован у больных ИБС без ИМ в анамнезе с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

49. У пациентов с постинфарктными рубцовыми изменениями следует учитывать, что у амиодарона при длительном его применении высока вероятность органотоксичных эффектов, а у β -АБ низкий эффект для предупреждения ФП.

50. У пациентов с ХОБЛ встречаются предсердные аритмии, включая ФП, но чаще правопредсердные тахикардии (многоочаговая предсердная тахикардия, трепетание предсердий). Теофиллины и бета-адренергические агонисты могут способствовать возникновению ФП и затруднить контроль за частотой желудочковых сокращений. Высокоэффективные β -АБ при ХОБЛ разрешено использовать при условии отсутствия бронхиальной астмы и обострения заболевания. Для профилактики ФП возможно применение пропafenона или соталола.

51. У пожилых пациентов установлена связь между высоким АД, расстройствами когнитивных функций, сосудистой деменцией. Повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает вероятность развития умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых — на 9%.

52. Для когнитивных нарушений у больных АГ характерно ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, нарушение ориентировки. Возможны возбуждение и агрессивность или реже апатия и депрессия.

53. Когнитивные расстройства подразделяются на легкие (сохранение возможности жить самостоятельно), умеренные (необходима некоторая степень ухода) и выраженные нарушения, т.е. деменцию (больной полностью беспомощен в быту). У большинства пациентов с умеренными когнитивными нарушениями впоследствии развивается деменция.

54. Наличие у пациента с АГ когнитивных нарушений, особенно быстро прогрессирующих, является показанием для проведения нейровизуализации — КТ или МРТ головного мозга.

55. В повседневной клинической практике можно рекомендовать применение Монреальской шкалы когнитивных функций (“Мокатест”). Методика высокочувствительна для выявления сосудистых когнитивных нарушений.

56. Первоочередной задачей ведения пациентов с АГ и когнитивными расстройствами являются адекватная коррекция АГ и достижение целевых значений артериального давления. При лечении АГ темпы снижения АД должны быть максимально щадящими.

57. Гипотензивная терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция — нитрендипином у пожилых больных с изолированной систолической АГ приводит к снижению риска деменции на 55%.

58. Протективное влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции напрямую зависит от раннего начала, длительности и регулярности лечения АГ, а не только от выбора препарата конкретного класса.

59. Установлена высокая распространенность психических расстройств в общей медицине, превышающая в 1,5-5 раз популяционную, в том числе среди пациентов с ССЗ, что заметно ухудшает их прогноз.

60. Наличие признаков социально-психологической дезадаптации повышает риск развития ССЗ и ухудшает их прогноз, увеличивает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с установленным ССЗ.

61. Лица с низким социально-экономическим статусом имеют более высокий риск развития ИБС и риск смерти от ИМ. Недостаточная социальная поддержка (социальная изоляция) повышает риск развития ИБС и преждевременной смерти, ухудшает прогноз и выживаемость пациентов с ИБС.

62. Острый психосоциальный стресс в качестве триггера может спровоцировать развитие острого коронарного синдрома и увеличивает смертность от ИМ в первые сутки.

63. Хроническая психотравмирующая ситуация на работе является предиктором преждевременного развития ИБС у мужчин. Длительно сохраняющаяся психотравмирующая ситуация в семейной жизни также повышают риск ИБС.

64. ССЗ обнаруживают высокую сопряженность с расстройствами тревожного спектра (ОШ 1,9-2,7), депрессивного спектра (ОШ 2,1), с большой депрессией и дистимией (ОШ 2,4).

65. Для оценки уровня депрессии и тревоги в условиях первичной медицинской помощи можно рекомендовать использование Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS). Результаты тестирования не являются клиническим диагнозом, а лишь указывают на выраженность выявленных нарушений, а также помогают в выработке дальнейшей тактики ведения больных.

66. Мультимодальные (многоплановые) поведенческие вмешательства, включающие индивидуальное или групповое консультирование в отношении психосоциальных факторов риска и способов преодоления болезни, оказывают благоприятное воздействие на дистресс, депрессивность и тревожность.

67. Психотерапия назначается по показаниям в зависимости от характера и выраженности симптоматики (анксиолитики, антидепрес-

санта). Их включение в комплексную терапию способствует редукции клинических проявлений ССЗ, однако, пока не получено убедительных доказательств того, что лечение депрессии и тревоги оказывает положительное влияние на кардиальные конечные точки.

68. Показана эффективность командного подхода (коллаборативной помощи) при лечении депрессий в условиях первичной медицинской помощи. Использование данного подхода позволяет снизить риск развития первых событий ИБС на 48%. При реализации модели коллаборативной помощи объединяются усилия интерниста (или врача общей практики) с психотерапевтами и медицинскими психологами.

69. Коморбидные состояния, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы, нередко ассоциированы с суставно-мышечной патологией и являются одной из причин повышенной летальности у пациентов с болезнями опорно-двигательного аппарата.

70. Значимыми факторами риска развития ОА являются: наследственная предрасположенность, возраст, избыточная масса тела (страдают, как правило, наиболее нагружаемые суставы — коленные и тазобедренные), конституциональные факторы (женский пол, раса); аномалии развития костно-мышечной системы (слабость мышц нижних конечностей, гипермобильность суставов), профессиональные факторы (микротравматизация, вибрация), дисгормональные нарушения (снижение уровня эстрогенов в постменопаузе).

71. Нефармакологические методы лечения ОА на начальных стадиях заболевания могут приводить к длительной ремиссии. К ним относятся образовательные программы, коррекция массы тела, регулярные физические упражнения, применение подручных средств (ходжение с тростью, “скандинавская” ходьба, ношение супинаторов, ортезов).

72. Патогенетически обосновано, что ведущее место в купировании болевого синдрома при ОА должны занимать НПВП. При лечении ОА длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме “по требованию”. Для коррекции их негативного влияния на ЖКТ может использоваться ребамипид.

73. Для предотвращения дальнейшего повреждения хрящевого матрикса рекомендуется применять структурные аналоги хряща. Наиболее широко применяются хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, их комбинации, а также неомыляемые соединения сои/авокадо и производные антрахинолина. Отличительной особенностью этих препаратов является отсроченное наступление клинического эффекта (спустя 2-6 нед. от начала терапии), а также эффект последствия.

74. Гиперурикемия является независимым предиктором ряда заболеваний, связанных с инсулино-резистентностью и абдоминальным ожирением (МС, СД, АГ, гиперлипидемия). Гиперурикемия — это не только фактор риска развития подагры, но и предиктор повышенного риска ССЗ и смертности.

75. К факторам, которые ассоциированы с подагрой у женщин в постменопаузальный период, относят применение диуретиков, гипертензию, почечную недостаточность и раннее развитие патологии суставов (остеоартрита).

76. Для ранней диагностики подагры у пациентов с гиперурикемией используется УЗИ суставов, где выявляются типичные признаки — “двойной контур” суставных поверхностей, вид “метели” в синовиальной жидкости, гиперэхогенные гетерогенные структуры, окруженные анэхогенными краями (тофусы).

77. Нефармакологические методы лечения подагры включают снижение массы тела при ожирении, диету с ограничением пуринов животного происхождения и ее обогащением молочными продуктами с низким содержанием жира, уменьшение приема алкоголя, отказ от курения.

78. “Первой линией” терапии подагрического артрита являются НПВП, колхицин и глюкокортикоиды. Назначать НПВП и колхицин необходимо как можно раньше от начала приступа. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект. Глюкокортикоиды могут назначаться внутрисуставно, внутримышечно или перорально в дозе 30–35 мг/сут. короткими курсами (4–6 дней) с последующей быстрой полной отменой.

79. У больных с подагрой целесообразно исключить прием диуретиков, за исключением жизненных показаний. У пациентов с ХСН и подагрой предпочтительно назначение калий-сберегающих диуретиков. В качестве альтернативы могут использоваться другие антигипертензивные препараты, в частности, лозартан, обладающий урикозурическим действием.

80. При использовании НПВП могут развиваться три основных варианта поражения ЖКТ: синдром диспепсии, НПВП индуцированные гастропатии и энтеропатии. Прием НПВП пожилыми пациентами может сопровождаться развитием эзофагита, нередко осложняющегося стриктурами и кровотечениями.

81. Использование аспирина в кишечнорастворимой оболочке или капсуле сопровождается уменьшением частоты повреждений слизистой желудка, однако частота повреждений слизистой кишечника увеличивается по сравнению с приемом аспирина не в кишечнорастворимых капсулах или аспирина с антацидом.

82. Очень высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП.

83. При наличии у больного факторов риска развития НПВП-индуцированных поражений желудка назначение НПВП должно сочетаться с ИПП или производными хинолинов (ребамипид). При сочетанном поражении желудка и тонкой кишки или изолированном НПВП индуцированном поражении кишки препаратом выбора является ребамипид.

84. Установлено, что ребамипид эффективен для предупреждения повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных приемом НДА в сочетании с клопидогрелем.

85. При лечении больных пожилого и старческого возраста оптимальным признан “пациент-ориентированный подход”, который учитывает не сумму хронических заболеваний, а функциональную и когнитивную сохранность больного, зависимость от посторонней помощи и качество жизни.

86. Ведущим гериатрическим синдромом является старческая астения, характерная для наиболее уязвимой группы пациентов старших возрастных групп. Старческая астения тесно связана с другими распространенными гериатрическими синдромами, такими как саркопения, мальнутриция, снижение мобильности и падения, когнитивные нарушения, депрессия.

87. Скрининг старческой астении следует проводить среди всех лиц 65 лет и старше с использованием опросника “Возраст не помеха”. Его применение российскими врачами оправданно тем, что он валидизирован для российской популяции.

88. Своевременное выявление и, при возможности, коррекция состояния, делающего пожилого человека “хрупким”, способно существенно замедлить прогрессирование старческой астении и максимально долго поддерживать независимость пожилого человека от посторонней помощи.

89. Цель лекарственной терапии у таких пациентов — улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов, контроль заболевания в краткосрочной перспективе и обеспечение независимости от окружающих.

90. Оптимальный подход к назначению препаратов пациентам с синдромом старческой астении подразумевает выделение приоритетного заболевания, лечение которого в данный момент времени позволит улучшить качество жизни пациента и прогноз его здоровья.

91. Эффективная антигипертензивная терапия может отдалить развитие составляющих синдрома старческой астении и, в частности, деменции. Достоверное снижение частоты деменции (включая болезнь Альцгеймера) отмечено на фоне активной

терапии, включающей антагонист кальция нитрендипин.

92. Прием большого количества наименований лекарств несет в себе риски нежелательных лекарственных взаимодействий. НПР встречаются у 14,7% госпитализированных пациентов и у 41% амбулаторных больных. Чаще всего НПР у госпитализированных пациентов вызывают антикоагулянты, пероральные сахароснижающие препараты и анальгетики, а у амбулаторных больных — НПВП.

93. Лечащий врач не должен принимать единое решение об одновременном назначении пяти и более лекарственных препаратов пациенту в стационарных условиях и пяти и более ЛС в течение одних суток или свыше десяти наименований в течение одного месяца в амбулаторных условиях.

94. У коморбидных пациентов следует соблюдать максимальную осторожность при применении препаратов с “узким” терапевтическим коридором и вариабельной межиндивидуальной фармакокинетикой: пероральных антикоагулянтов, сердечных гликозидов, пероральных сахароснижающих ЛС, теофиллина/эуфиллина, противосудорожных ЛС, цитостатиков и психотропных препаратов.

95. У коморбидных больных пожилого и старческого возраста при СН не рекомендовано соче-

тать: селективные и неселективные НПВП с БКК (дилтиазем, верапамил), тиазолидиндионами (пиоглитазон). У таких коморбидных пожилых пациентов следует с осторожностью назначать сочетание анксиолитиков и антидепрессантов из-за повышения риска падений и переломов костей.

96. Только 50% пациентов, имеющих хронические коморбидные заболевания, полностью привержены лечебным рекомендациям. Основными причинами недостаточной приверженности больных к лечению являются: увеличение количества назначаемых медикаментов, частота их ежедневного приема, сложность режима приема ЛС, длительность лечения, необходимость изменения образа жизни и жизненных стереотипов, нарастание тяжести заболевания (гипоксия, интоксикация), наличие когнитивных расстройств, социальная изоляция больного и высокая стоимость лечения.

97. Для повышения приверженности к лечению необходимы постоянные целенаправленные усилия врача (детальное разъяснение особенностей действия препарата и режима его приема, контроль за приемом, использование фиксированных комбинаций и ЛС, принимаемых 1 или максимум 2 раза в сутки).

Основная литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск, М., 2017. 112 с.
- Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск.: РИО ИГМАПО, 2013. 297 с.
- Василенко В.В. Критерии Бирса. Новости медицины и фармации: интернет-издание. URL: <http://www.mif-a.com/archive/article/14054>
- Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет, 2015; 5: 14-21.
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015. 84 с.
- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач, 2013; 6: 66-9.
- Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. https://demreview.hse.ru/data/2016/07/04/1116624105/DemRev_3_1_2016_6-34.pdf
- Всемирная организация здравоохранения, шестьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 17–21 мая 2010 года, Резолюции и решения, Приложения (WHA63/2010/REC/1), приложение 4.
- Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., и др. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. Клиническая медицина, 2014; 92 (12): 30-7.
- Гинард К.Н. Когда одно мешает другому — коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия, 2012; 6: 22-4.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Е.И. Чазовой, 2009 Сборник. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е издание. — М.: Изд-во “Силицей-Полиграф” 2010: 278-315.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: 2015. 38 с.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский кардиологический журнал. 2013; 4(102), приложение 3: 61-76.
- Драпкина О.М., Фадеева М. Атеросклероз — болезнь печени? Справочник поликлинического врача, 2013; 10: 4-9.
- Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация, 2013; 11 (154), Выпуск 22: 214-19.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.:МИА, 2011. 220 с.
- Калинина А.М. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия, 2017; 1: 6-16.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 339-59.
- Лиля А.М. Остеоартрит. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017: 351-78.
- Миллер О.Н. и др. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum [Кардиология] 2016; 18 (10): 8-18.
- Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., и др. Антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. Исследование “ПРОСТОР”. Практическая медицина, 2013; 3(71): 145-52.
- Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/2013/IV/Oganov.pdf>
- Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 4-7.
- Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 4-9.
- Остроумова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. Consilium Medicum, 2015; 17 (10): 73-6.
- Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Галеева Н.Ю. Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II и антагонистов кальция на когнитивные функции. Медицинский совет. 2016; 4: 28-35.
- Петрова, М.М., Шнайдер, О.В. Еремина Н.А. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией. Красноярск, 2007. 101 с.
- Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека. Медицинская генетика, 2008; 9: 3-9.
- Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Российский кардиологический журнал 2016; 7(135): 5-86.

30. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е. И. Чазова, С. П. Голицина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 136-43.
31. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: МИА, 2016. 576 с.
32. Сердечно-сосудистые заболевания. ВОЗ. Информационный бюллетень 317, Январь 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 01.03.2017).
33. Симаненков В. И., Тихонов С. В., Лищук Н. Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017; 27(1): 29-34.
34. Симаненков В. И. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. Под. Ред. В. И. Симаненкова. СПб.: СпецЛит. 2008. 335 с.
35. Смулевич А. Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2015. 640 с.
36. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8-21. (In Russ.) DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21 Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8-21.
37. Barnett K, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380:37-43.
38. Bushardt RL, et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. Clinical Interventions in Aging. 2008; 3(2): 383-9.
39. Choi J, Ahn A, Kim S, Won CW. Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly With National Population-Based Surveys. J Am Med Dir Assoc. 2015; 7: 548-50.
40. Chrysant SG. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. Hippokratia. 2011; 15(1): 7-11.
41. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991; 121: 1244-63.
42. Estel C, Conti CR. Global Burden of Cardiovascular Disease. Cardiovascular Innovations and Applications. 2016; 1(4): 369-77.
43. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. Journal Chronic Diseases. 1970; 23(7): 455-68.
44. Fuster V, Kelly BB, Vedanthan R. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(12):1208-10.
45. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2017. Executive Summary. Endocr Pract. 2017; 23(2): 207-38.
46. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility" WHO, 2014.
47. Gnjidic D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. Journal of Clinical Epidemiology. 2012; 65(9): 989-95.
48. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(10): 1-25.
49. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district — the "Crystal" study. J. Am. Geriatr. Soc. 2011; 59(6): 980-8.
50. Hanefeld M, Pistrosch F, Bornstein SR, Birkenfeld AL. The metabolic vascular syndrome — guide to an individualized treatment. Rev Endocr Metab Disord. 2016; 17: 5-17.
51. Huntley AL, et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. Annals of Family Medicine. 2012; 10 (2): 134-41.
52. Kaur J. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice — 2014. doi.org/10.1155/2014/943162.
53. Knopman DS, et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2015; 85 (19): 1712-21.
54. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. Expert Opinion on Drug Safety. 2012; 11(1): 83-94.
55. Pase MP, et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. Stroke. 2016; 47: 1201-6.
56. Payne R, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. European Journal of Clinical Pharmacology. 2014; 70(5): 575-81.
57. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. Ther Adv Chronic Dis. 2015; 6 (4): 160-9.
58. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2016; 37: 2315-81.
59. Pogossova N, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22: 1290-306.
60. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001; 358: 1033-41.
61. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. Ann.Med. 2017; 49(2): 142-56.
62. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014; 43, 1: 1-23.
63. Smith S, Ralston J, Taubert K. Urbanization and cardiovascular disease: raising heart-healthy children in today's cities. Geneva: The World Heart Federation. 2012.
64. Von Bibra H, Paulus W, St John Sutton M. Cardiometabolic Syndrome and Increased Risk of Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2016; 13, 5: 219-29.
65. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. Int J Behav Med. 2014; 21: 109-21.
66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22): 2117-28.

Изменение показателей качества жизни при применении никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца (результаты наблюдательной программы “НИКЕЯ”)

Марцевич С. Ю.¹, Лукина Ю. В.¹, Кутишенко Н. П.¹, Акимова А. В.¹, Воронина В. П.¹, Лерман О. В.¹, Гайсенек О. В.², Гомова Т. А.³, Ежов А. В.⁴, Куимов А. Д.⁵, Либис Р. А.⁶, Матюшин Г. В.⁷, Митрошина Т. Н.⁸, Нечаева Г. И.⁹, Резник И. И.¹⁰, Скибицкий В. В.¹¹, Соколова Л. А.¹², Чесникова А. И.¹³, Добрынина Н. В.¹⁴, Якушин С. С.¹⁴ от имени рабочей группы исследования “НИКЕЯ”*

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины”

Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Объединенная больница с поликлиникой” Управления делами

Президента Российской Федерации. Москва; ³Государственное учреждение здравоохранения Тульской

области “Тульская областная клиническая больница”. Тула; ⁴ФГБОУ ВО “Ижевская государственная

медицинская академия” Минздрава России. Ижевск; ⁵ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный

медицинский университет” Минздрава России. Новосибирск; ⁶ФГБОУ ВО “Оренбургский

государственный медицинский университет” Минздрава России. Оренбург; ⁷ФГБОУ ВО “Красноярский

государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России.

Красноярск; ⁸Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области “Поликлиника № 3”. Орел;

⁹ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России. Омск; ¹⁰ФГБОУ

ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России. Екатеринбург; ¹¹ФГБОУ

ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар; ¹²ФГБУ

“Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-

Петербург; ¹³ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Ростов-на-Дону; ¹⁴ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет им. академика

И. П. Павлова” Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. В условиях реальной клинической практики изучить изменение показателей качества жизни (КЖ) пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией при добавлении никорандила (Н) к стандартной терапии.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, наблюдательное, многоцентровое. В программе приняли участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ. Включены 590 пациентов: 261 (44,2%) женщина и 329 (55,8%) мужчин. Всем пациентам исследования в дополнение к стандартной антиангинальной терапии был рекомендован прием Н. На визитах В0 (исходно) и В3 (3 мес. терапии) пациенты заполняли Сиятлский опросник (SAQ) по оценке КЖ. Оценивали 5 показателей: ограничение физической нагрузки, частота приступов стенокардии, стабильность стенокардии, отношение к болезни, удовлетворенность лечением. На визите В0 заполнено 417 анкет (отклик 71%), на визите В3 — 454 (отклик 82%).

Результаты. Продемонстрировано статистически значимое повышение показателей по всем шкалам SAQ через 3 мес. наблюдения, наиболее высокие показатели, кроме шкалы ограничение физической нагрузки, были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших Н в течение всех 3 мес. наблюдения ($p < 0,05$ для всех шкал SAQ в сравнении с группой пациентов, сразу отказавшихся от приема Н или прекративших его прием на разных этапах исследования). К 3 мес. наблюдения в 3 раза возросла доля пациентов с минимальным количеством приступов стенокардии или их полным отсутствием и доля больных, отметивших КЖ, как “отличное”. Почти в 4 раза возросла доля больных по показателю стабильность, увеличилась доля пациентов по шкале удовлетворенность лечением до 50,2%. Сравнительный анализ ранжированных результатов показателей SAQ на визитах В0 и В3 с использованием рангового критерия Вилкоксона выявил статистически значимые отличия по всем шкалам SAQ ($p < 0,0001$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 627-03-08

e-mail: smartsevich@gnicpm.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Акимова А. В. — м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Гайсенек О. В. — к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, Гомова Т. А. — к.м.н., заместитель главного врача по общим вопросам, Ежов А. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры Врачей общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, Митрошина Т. Н. — врач-кардиолог, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Резник И. И. — профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Соколова Л. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. НИЛ профилактической кардиологии, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Добрынина Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии].

Заключение. В условиях реальной клинической практики продемонстрировано существенное повышение всех показателей КЖ по шкалам SAQ через 3 мес. наблюдения. Наиболее выраженные положительные изменения отмечены у пациентов, принимавших Н в течение всего периода наблюдения, в сравнении с пациентами, не принимавших Н или прекративших его прием на различных этапах наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, качество жизни, никорандил.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 57–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-57-64>

Поступила 17/11-2017

Принята к публикации 22/11-2017

The dynamics of life quality parameters with nicorandil usage in stable coronary heart disease patients (results of the observation study “NIKEA”)

Martsevich S. Yu.¹, Lukina Yu. V.¹, Kutishenko N. P.¹, Akimova A. V.¹, Voronina V. P.¹, Lerman O. V.¹, Gaisenk O. V.², Gomova T. A.³, Ezhov A. V.⁴, Kuimov A. D.⁵, Libis R. A.⁶, Matyushin G. V.⁷, Mitroshina T. N.⁸, Nechaeva G. I.⁹, Reznik I. I.¹⁰, Skibitsky V. V.¹¹, Sokolova L. A.¹², Chesnikova A. I.¹³, Dobrynina N. V.¹⁴, Yakushin S. S.¹⁴ on behalf of the workgroup of NIKEA study*

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²FSBI Joint Hospital and Polyclinics of the President Administration. Moscow; ³SHI Tulskeya Oblast Clinical Hospital. Tula; ⁴FSBEI HE Izhevskaya State Medical Academy. Izhevsk; ⁵FSBEI HE Novosibirsk State Medical Academy. Novosibirsk; ⁶Orenburg State Medical University (OrSMU). Orenburg; ⁷V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ⁸BHI of Orlovskaya Oblast Polyclinics № 3. Orel; ⁹FSBEI HE Omskiy State Medical University. Omsk; ¹⁰FSBEI HE Uralskiy State Medical University. Ekaterinburg; ¹¹FSBEI HE Kubanskiy State Medical University. Krasnodar; ¹²Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health. Saint-Petersburg; ¹³Rostov State Medical University of the Ministry of Health. Rostov-na-Donu; ¹⁴FSBEI HE I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. In the circumstances of real clinical practice, to evaluate the changes in life quality (LQ) parameters of the patients with coronary heart disease and stable angina with addition of nicorandil to standard treatment.

Material and methods. Study design — prospective, observational, multicenter. In the trial, the physicians participated, from 14 institutions in a range of Russia regions. Totally, 590 included: 261 (44,2%) females, 329 (55,8%) males. All patients, in addition to the standard antianginal treatment, were prescribed with nicorandil. At the visits V0 (baseline) and V3 (3 months of therapy) they completed Seattle questionnaire (SAQ) of LQ assessment. Five parameters were assessed: exercise intolerance, attacks frequency, stability, attitudes toward disease, treatment satisfaction. At the visit V0 417 questionnaires were completed (response 71%), at V3 — 454 (response 82%).

Results. The significant increase was demonstrated, for parameters by SAQ in 3 months of observation, the highest parameters, except the scale exercise intolerance, were found in the group taking nicorandil during 3 months of follow-up ($p < 0,05$ for all scale SAQ comparing to the

group refused taking nicorandil at baseline or stopped at various stages of the study). By 3 months of follow-up, 3 times increase was noted of the patients with minimal number of angina attacks or absence, and the part of patients found that their life quality is “excellent”. Almost 4 times the part of patients raised by the stability parameter, and the amount by the score “treatment satisfaction” increased to 50,2%. Comparison of ranged SAQ parameters at V0 and V3 visits with Wilcoxon criteria, showed significant differences by all the scales of SAQ ($p < 0,0001$).

Conclusion. Under the real practice circumstances there was significant increase of all LQ parameters by SAQ in 3 months of observation. Most prominent positive changes were noted in patients taking nicorandil during whole follow-up period, comparing to those not taking nicorandil or discontinued at various stages of the study.

Key words: coronary heart disease, angina pectoris, life quality, nicorandil.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 57–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-57-64>

АКШ — аортокоронарное шунтирование, В0 — визит 0 (включение), В3 — визит 3 (3 мес. наблюдения), ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, НИКЕА — изучение влияния дополнительной терапии НИКОрандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АФ — Atrial Fibrillation/ЧСТ — частота приступов стенокардии, АС — Angina Stability/СТ — стабильность приступов стенокардии, ДР — Disease Perception/Об — отношение пациента к болезни, РЛ — Physical Limitation/ФН — ограничение физической активности/нагрузки, SAQ — Seattle Angina Questionnaire, TS — Treatment Satisfaction/УЛ — удовлетворенность лечением.

Помимо коррекции факторов риска для предотвращения возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смертности, основной целью лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной стенокардией напряжения остаются разработка подходов по максимальному устранению приступов стенокардии и оптимизация качества жизни (КЖ) пациентов. Необходимо отметить, что с этой целью медикаментозные методы, по-прежнему, не теряют своей актуальности и значимости [1]. Для устранения симптомов заболевания широко применяются антиангинальные препараты 1-й и 2-й линии. Помимо информации об их эффективности, которая

достаточно хорошо изучена в крупных клинических исследованиях и широко представлена в научной литературе, все более востребованной среди практикующих врачей становится информация о влиянии этих препаратов на показатели, отражающие КЖ пациентов, как не менее важного критерия оценки результатов проводимого лечения. В связи с этим оценка показателей КЖ становится важной частью научных программ по изучению эффективности антиангинальных препаратов у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией [2-4].

Влияние никорандила на клинические проявления ИБС, изменение КЖ пациентов на фоне его при-

ема и приверженность терапии достаточно хорошо изучены в целом ряде рандомизированных исследований, в т.ч. и российских [5, 6]; однако остаются актуальными вопросы для исследования различных аспектов, связанных с назначением никорандила пациентам со стабильной стенокардией напряжения в условиях реальной клинической практики. Решить многие из этих вопросов позволяют грамотно спланированные наблюдательные исследования, не предполагающие активного вмешательства в процесс лечения пациентов. С этой целью АНО «Национальное общество доказательной фармакотерапии» было инициировано проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование НИКЕЯ (Изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию). Дизайн исследования НИКЕЯ, цель, материал, методы и основные результаты, касающиеся эффективности никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия), были описаны в предыдущей публикации [7]. В настоящей работе представлены результаты изучения в условиях реальной клинической практики КЖ пациентов с ИБС и стабильной стенокардией при добавлении никорандила к стандартной терапии.

Материал и методы

Протокол наблюдательной программы был одобрен Независимым этическим комитетом. Всем пациентам, включенным в исследование, предлагалось дважды заполнить Сиэтлский опросник для больных ИБС — SAQ (Seattle Angina Questionnaire). Первый раз заполнение опросника проводилось до того, как лечащим врачом было рекомендовано усилить антиангинальную терапию путем добавления никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозы, обозначенных в протоколе и соответствующих утвержденной инструкции к препарату — визит включения (В0), второй раз — через 3 мес. наблюдения: визит 3 мес. (В3).

Сиэтлский опросник состоит из 19 вопросов, объединенных в 5 шкал, что позволяет оценить наиболее важные аспекты КЖ пациентов с ИБС:

- ограничение физической активности/нагрузки (ФН) — Physical Limitation (PL);
- стабильность (выраженность) приступов стенокардии (СТ) — Angina Stability (AS);
- частоту приступов стенокардии (ЧСТ) — Angina Frequency (AF);
- удовлетворенность лечением (УЛ) — Treatment Satisfaction (TS);
- отношение пациента к болезни (ОБ) — Disease Perception (DP) [8, 9].

КЖ по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в процентах, при этом 0% соответствует самому плохому КЖ, а 100% — самому хорошему. Согласно критериям, разработанным Spertus JA, et al., 1995, значимыми считаются изменения показателей любой из шкал опросника SAQ на ≥ 10 пунктов (%).

С целью более подробного анализа изменения КЖ пациентов были использованы новые подходы оценки



Кординик®
никорандил

Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство



Европейский
стандарт
здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

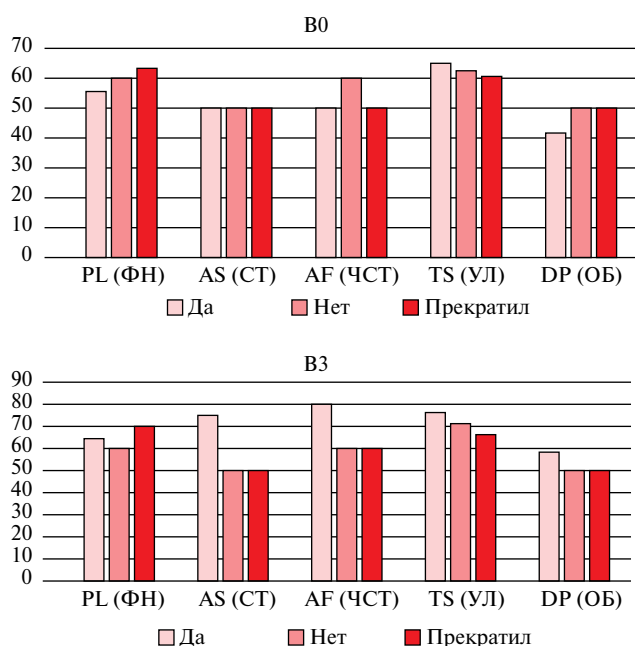


Рис. 1. Показатели КЖ по 5-ти шкалам SAQ (Me) в зависимости от приема никорандила на B0 и B3.

результатов SAQ и проведено ранжирование показателей каждой из шкал опросника [10-12]. Ограничение ФН и ЧСТ считались минимальными при значениях 75-100%; небольшими — при 50-74%; умеренными — при 25-49% и выраженными — при 0-24%. СТ оценивалась в динамике: сначала определялась тяжесть заболевания по числу/частоте СТ: очень тяжелая — несколько приступов в сут. (>7 в нед.), тяжелая — несколько приступов в нед., в т.ч. и каждые сут.) (2-7 в нед.), средней степени тяжести — при еженедельном возникновении приступов стенокардии (1 приступ в нед.); нетяжелая СТ (минимальная) — при возникновении приступов <1 раза в нед. вплоть до их полного отсутствия (<1). Затем определялась динамика показателей СТ и применялись следующие градации: значительно лучше — при наборе 76-100 баллов (%); незначительно лучше — 51-75%; без изменений — 50%; незначительно хуже — 25-49% и значительно хуже — 0-24%. Шкала УЛ ранжировалась следующим образом: практически полностью или полностью удовлетворен — 74-100%; в основном удовлетворен — 50-74%; несколько удовлетворен вплоть до полной неудовлетворенности — 0-49%. КЖ или ОБ определялось как отличное — 75-100%; хорошее — 50-74%; среднее — 25-49%; плохое — 0-24% [10].

В последнее время все чаще для оценки результатов опросника SAQ в дополнение к анализу показателей по отдельным шкалам стали использовать результаты вычисления среднего балла по всем 5-ти шкалам SAQ — SAQ summary score [13, 14] Japanese version (SAQ-J). Этот подход оценки результатов опроса был выполнен в рамках данной части работы.

В наблюдательном исследовании приняли участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва (2 центра), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Тула, Рязань, Ростов-на-Дону, Ижевск, Красноярск, Краснодар, Новосибирск, Омск, Оренбург, Орел.

В программу наблюдения включены 590 пациентов: 261 (44,2%) женщина и 329 (55,8%) мужчин. У всех паци-

ентов диагностика стабильной ИБС была верифицирована наличием, как минимум, одного из перечисленных критериев включения в исследование: наличие в анамнезе документированного перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), операций по реваскуляризации миокарда, наличие показателей коронарной ангиографии, выявившей значительный стеноз (>50%) в проксимальном отделе хотя бы одной крупной коронарной артерии, наличие электрокардиографических (ЭКГ)-признаков (патологические зубцы Q) перенесенного острого ИМ (ОИМ) с соответствующими нарушениями кинетики стенок при эхокардиографии, положительные результаты выявления ишемии миокарда при проведении либо скintiграфии миокарда, либо стресс-эхокардиографии, либо пробы с дозированной физической нагрузкой.

На B0 были заполнены 417 анкет (отклик 71%); полностью были заполнены 393 анкеты, в остальных — по ряду вопросов имелись пропуски. На B3 отклик был выше (82%): из 552 человек, пришедших на визит, анкету SAQ заполнили 454 человека; ответы на все вопросы были получены в 417 анкетах.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение, для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%;75%), где Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили, — для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (%) — для качественных переменных. Нормальность распределения количественных данных оценивалась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. Применялись параметрические или непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, ранговый критерий Вилкоксона для количественных переменных, критерий независимости χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для качественных переменных, z-критерий для сравнения пропорций. Сравнительный анализ различных подгрупп пациентов по показателям КЖ (5 шкал Сизтлского опросника) проводился при помощи критерия Манна-Уитни при сравнении двух подгрупп или рангового критерия Крускал-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) — при сравнении более двух групп. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как было представлено в предыдущей работе, после B0 не все пациенты последовали рекомендациям врача: часть больных сразу отказалась от приобретения назначенного препарата, некоторые пациенты начали прием никорандила в соответствии с рекомендациями врача, но потом по разным причинам прекратили его прием через 1-2 мес. после назначения, но большая часть пациентов принимала никорандил в течение всего периода активного наблюдения [7]. Пациенты в представленной части исследования в отношении соблюде-

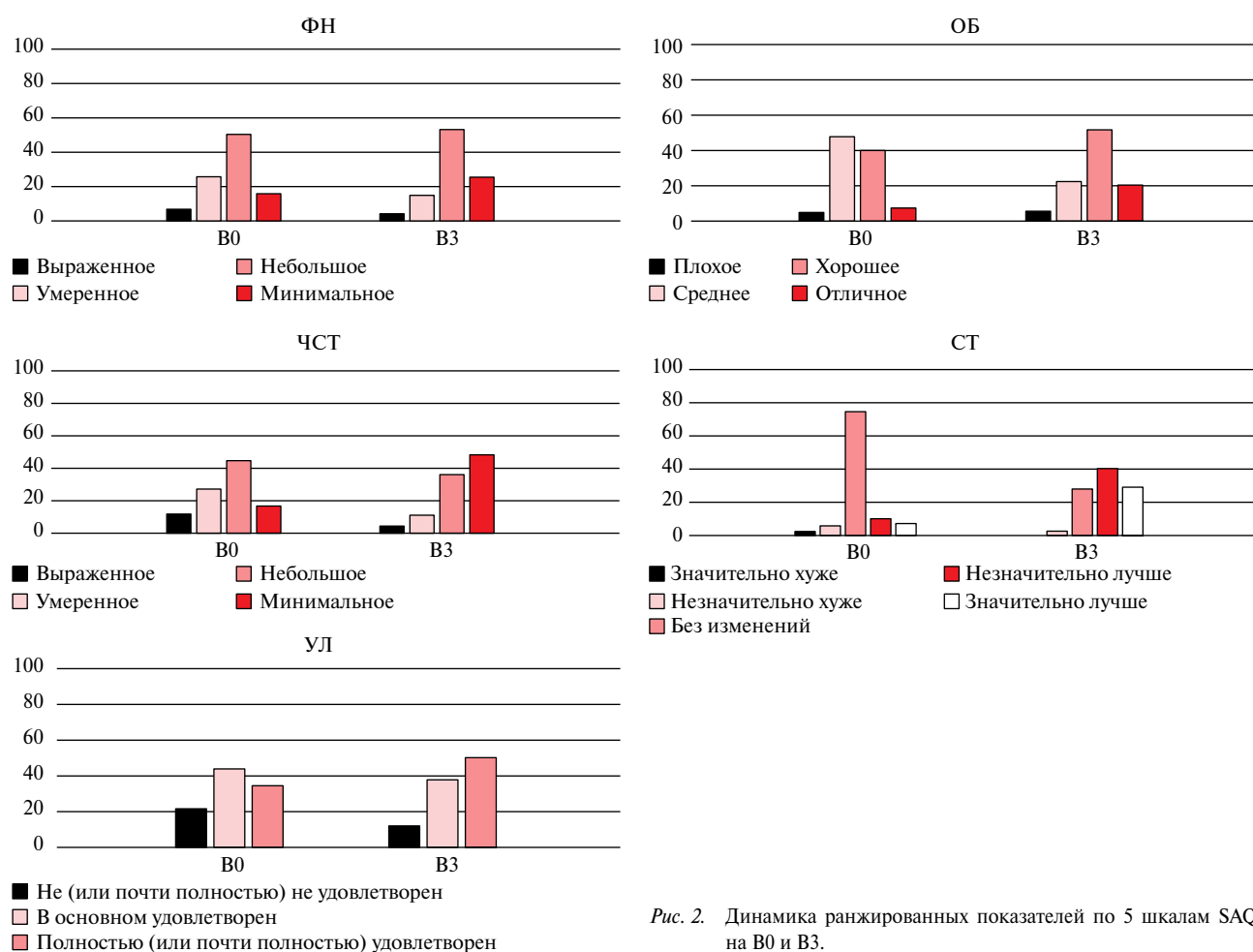


Рис. 2. Динамика ранжированных показателей по 5 шкалам SAQ на B0 и B3.

ния рекомендаций врача распределились следующим образом: из 454 человек, заполнивших анкету на B3, 305 — принимали никорандил, 96 — не принимали, а 53 — прекратили прием никорандила к завершению периода наблюдения.

Полученные в исследовании НИКЕЯ результаты в целом продемонстрировали статистически значимое повышение показателей по всем шкалам SAQ через 3 мес. наблюдения. Следует отметить, что наиболее высокие показатели, кроме шкалы ограничения ФН, были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших никорандил в течение всех 3 мес. наблюдения ($p < 0,05$ для всех шкал SAQ в сравнении с группой пациентов, сразу отказавшихся от приема никорандила или прекративших его прием на разных этапах исследования) (рисунок 1). К концу периода наблюдения (B3) показатели всех шкал опросника у пациентов, принимавших 20 мг или 40 мг никорандила в сут., значимо не отличались ($p > 0,05$).

Анализ результатов анкетирования с использованием принципов ранжирования показателей каждой из шкал опросника SAQ, полученных на B0 и B3, представлены на рисунке 2. Обращает на себя внимание, что к 3 мес. наблюдения в ~3 раза возросла доля пациентов с минимальным количеством приступов

стенокардии или их полным отсутствием — показатель ЧСТ, и доля больных, отметивших КЖ как “отличное” — показатель ОБ. Почти в 4 раза выросла доля больных, расценивших улучшение в течении своего основного заболевания (показатель СТ) как незначительное, так и существенное. В начале исследования полностью или почти полностью удовлетворен лечением (показатель УЛ) был каждый третий пациент, через 3 мес. наблюдения доля таких пациентов возросла до 50,2%. Сравнительный анализ ранжированных результатов показателей SAQ на B0 и B3 с использованием рангового критерия Вилкоксона выявил статистически значимые отличия по всем шкалам опросника ($p < 0,0001$).

Средний балл, набранный пациентами по опроснику SAQ на B0 и B3, составил $54,0 \pm 11,6$ и $65,6 \pm 13,8$ баллов, соответственно. При дополнительном анализе в подгруппах пациентов, разделенных на основании критериев соблюдения рекомендаций врача: принимавшие никорандил в течение 3 мес., начавшие прием никорандила и прекратившие его прием, и не принимавшие препарат, различия между подгруппами по среднему баллу опросника SAQ на B0 отсутствовали, однако через 3 мес. наблюдения было показано, что наибольший прирост по баллам отмечался в подгруппе

Таблица 1

Средний балл по опроснику SAQ на В0 и В3
у пациентов с различной приверженностью приему никорандила

	Пациенты, принимавшие никорандил в течение 3 мес.; группа 1	Пациенты, не принимавшие никорандил; группа 2	Пациенты, начавшие, но прекратившие прием никорандила; группа 3
Визит В0	52,5±11,8	54,4±8,7	51,1±12,6
Визит В3	67,9±13,8**	60,8±11,3	60,9±14,5

Примечание: ** — статистически значимые различия между группой 1 и группами 2 и 3.

Таблица 2

Средний балл по опроснику SAQ во время В0 и В3 у различных пациентов

Группа	Показатель (подгруппа)	Средний балл по опроснику SAQ	
		Визит В0	Визит В3
Пол	Мужчины	55,1±11,8 [#]	66,1±14,0*
	Женщины	52,7±11,1	65,0±13,5*
Курение	Курящие	53,3±11,3	62,4±14,1*
	Не курящие	53,4±11,6	66,2±13,7*
	Бросившие курить	58,8±10,9 [#]	66,4±13,2*
ОИМ в анамнезе	ОИМ+	54,9±14,1 [#]	66,3±13,4*
	ОИМ-	52,4±12,2	64,4±14,3*
АКШ	АКШ+	59,5±11,4 [#]	67,2±11,3*
	АКШ-	53,4±11,4	65,4±14,0*
Симптомы ХСН	ХСН+	53,7±11,8	65,4±14,0*
	ХСН-	57,8±8,0 [#]	68,6±9,1*

Примечание: * — различия в подгруппе (В0-В3), $p < 0,05$, [#] — различия внутри группы (В0), $p < 0,05$.

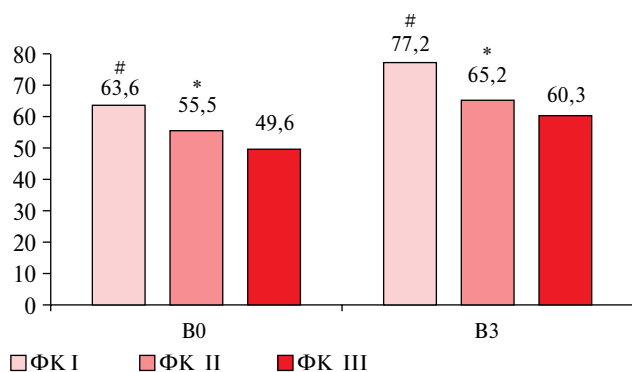


Рис. 3. Усредненный балл по опроснику SAQ у пациентов со стенокардией I-III ФК на В0 и В3.

Примечание: * — различия на уровне $p < 0,05$ между подгруппой I ФК и подгруппами II ФК и III ФК, [#] — $p < 0,05$ между подгруппами II ФК и III ФК.

пациентов, не прекращавших прием препарата в течение всего периода исследования (таблица 1). Статистически значимые различия были получены между подгруппами пациентов, принимавших препарат в течение 3 мес. и начавших, но прекративших прием препарата ($p = 0,003$) и подгруппой пациентов, отказавшихся от приема никорандила ($p < 0,0001$), что согласуется с результатами анализа отдельных шкал опросника SAQ. При использовании непараметрическом рангового корреляционного анализа Спирмена получена слабая отрицательная корреляция между возрастом пациента и средним баллом опросника SAQ как на В0, так и на В3 ($p = 0,04$ и $p = 0,002$, соответственно).

Дополнительный анализ в отдельных подгруппах пациентов выявил статистически значимые отличия по среднему баллу опросника SAQ между мужчинами и женщинами ($p < 0,05$): более высокий балл был характерен для мужчин на В0. На этом визите также было продемонстрировано, что наивысший балл по шкале КЖ SAQ был у пациентов, ранее отказавшихся от курения, у пациентов, перенесших ОИМ, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), без симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p < 0,05$). Во время В3 значимые различия между перечисленными подгруппами отсутствовали ($p > 0,05$), но отмечены статистически значимые отличия в сравнении с аналогичными показателями В0 (таблица 2).

При сравнительном анализе в подгруппах пациентов с различным функциональным классом (ФК) стенокардии (I-III ФК) были установлены статистически значимые различия между подгруппами, сохранившиеся к В3: при этом наивысший балл по опроснику SAQ был у пациентов со стенокардией I ФК, а наименьший — у больных стенокардией III ФК ($p < 0,05$) (рисунок 3). Такие же различия были продемонстрированы для показателя “ограничение физической активности”: более низкое КЖ было характерно для пациентов с низким уровнем физической активности ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий не выявлено в подгруппах пациентов с установленной группой инвалидности, с различным семейным положением, уровнем обра-

зования, хотя наибольший балл был зарегистрирован у людей с высшим образованием.

Обсуждение

Использование термина “качество жизни” в медицине, как правило, тесно сопряжено с оценкой здоровья человека, хотя во внимание принимаются аспекты, напрямую связанные с состоянием здоровья и зависящие от него косвенно. Особо следует отметить, что повышение КЖ является важной целью лечения, а в случае неизлечимых болезней — главной и единственной целью терапии [15, 16]. В связи с этим оценка КЖ у больных хроническими заболеваниями, в т.ч. стабильной ИБС, определение факторов, влияющих на параметры КЖ пациентов, становятся важными звеньями в изучении эффективности проводимого лечения.

Для объективной оценки КЖ пациентов со стабильной стенокардией напряжения в исследовании НИКЕЯ использовался хорошо известный валидизированный опросник SAQ — широко распространенный инструмент для измерения состояния здоровья пациентов со стабильной стенокардией, который часто применяют для оценки эффекта терапии на КЖ в клинических исследованиях. Валидизация каждой шкалы SAQ выполнялась при помощи корреляционного анализа с объективными результатами других исследований; например, для шкалы ФН оценивалась корреляция с результатами проб с ФН; для шкалы ЧСТ — с получением нитропрепаратов по рецептам (метод, характерный для косвенной оценки приема препаратов в зарубежной клинической практике) в течение 1 года, для шкалы ОБ (именно эту часть опросника SAQ также называют шкалой “качества жизни”) — по валидизированному опроснику SF-36 (Health status survey — The Short Form-36) [8]. При этом по данным Spertus JA, et al. клинически значимым считается отклонение показателя любой шкалы SAQ на ≥ 10 баллов (%). В этой же работе было продемонстрировано, согласно опроснику SAQ, существенное повышение показателя КЖ на ~ 30 баллов (с 18 до 46) у больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [12].

Известно, что анализ результатов SAQ по отдельным 5 шкалам является традиционным и наиболее распространенным; считают, что объединение показателей этих шкал невозможно вследствие отражения в них различных аспектов течения ИБС или влияния заболевания на КЖ пациентов, тем не менее, помимо анализа показателей отдельных шкал SAQ опросника, в ряде более ранних работ был рассчитан средний балл по всем 5 шкалам, или т.н. “SAQ summary score” — единый сводный показатель, который облегчает общую оценку состояния здоровья пациентов. Такой подход был применен при анализе результатов представленного исследования. Полученные в работе более низкие показатели КЖ —

средний балл по опроснику SAQ, у пациентов с симптомами ХСН, со стенокардией напряжения III ФК в сравнении с I ФК и II ФК, с низким уровнем физической активности, выглядят вполне очевидными. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых также использовали SAQ для оценки КЖ у больных стенокардией напряжения [17]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании КВАЗАР (сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности перорального применения препарата Кординик (никорандил) и плацебо на фоне базисной терапии бета-адреноблокатором метопролола тартратом у пациентов со стабильной стенокардией) у пациентов со стабильной ИБС основной группы к терапии метопрололом тартратом был добавлен никорандил, больные контрольной группы получали плацебо к никорандилу. Через 6 нед. исследования показатели КЖ у больных ИБС основной группы значительно увеличились по всем 5 шкалам опросника SAQ, и результаты программы НИКЕЯ вполне согласуются с этими данными. Похожие результаты по влиянию никорандила на КЖ пациентов со стенокардией, были получены и в работе Сизовой Ж. М. и др. [5].

Несколько неожиданными стали обнаруженные более высокие показатели КЖ у пациентов, перенесших ОИМ в анамнезе. Вероятно, это объясняется тем, что у таких пациентов значительно чаще проводились инвазивные вмешательства по восстановлению проходимости коронарного русла, и симптомы стенокардии к ВЗ были менее выраженными, а КЖ, соответственно, выше, чем у пациентов без таких событий в анамнезе. Также через 3 мес. наблюдения было отмечено небольшое увеличение доли пациентов с “плохим” КЖ по ранжированной шкале DP/ОБ: с 4,9% до 5,6%. В связи с этим был выполнен анализ динамики ранжированных показателей КЖ у пациентов с различной степенью приверженности врачебным рекомендациям, в т.ч. приему никорандила; выявленные отличия были статистически значимыми. Подробное описание данного анализа планируется изложить в следующих публикациях по исследованию НИКЕЯ.

Следует подчеркнуть, что наиболее высокие показатели КЖ, связанного со здоровьем, определяемые по SAQ, были продемонстрированы у пациентов, которые принимали никорандил в течение всех 3 мес.: по 4-ем из 5-ти шкал SAQ, в т.ч. УЛ и ОБ, в этой подгруппе был получен лучший результат в сравнении с аналогичными показателями у больных, не принимавших препарат, или отказавшихся от его приема на разных этапах наблюдения. У прекративших прием, тем не менее, был выявлен наиболее высокий показатель переносимости ФН по сравнению с двумя другими группами больных, что можно объяснить тем, что именно в эту группу, как правило, попадали пациенты, которым за период наблюдения были выполнены процедуры

по реваскуляризации, в связи с чем никорандил был отменен. В дальнейших публикациях планируется представление результатов программы “НИКЕЯ” по анализу приверженности пациентов выполнению врачебных рекомендаций.

Заключение

Результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ продемонстрировали повышение всех определяемых по шкалам SAQ показателей КЖ через 3 мес. наблюдения за пациентами, принимавшими никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в условиях реальной клинической практики. Наиболее выраженные положительные изменения отмечены у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, принимавших никорандил в течение всего периода наблюдения в сравнении с пациентами, не принимавших никорандил или прекративших его прием на различных этапах наблюдения. Полученные данные подтверждают положительное влияние никорандила на различные параметры КЖ, связанные со здоровьем, при его регулярном приеме.

Конфликт интересов: наблюдательная программа НИКЕЯ была выполнена при содействии компании ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Литература

- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (20): 1814-21. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.034.
- Arnold S V, Kosiborod M, McGuire DK, et al. Effects of Ranolazine on Quality of Life Among Patients With Diabetes Mellitus and Stable Angina. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (8): 1403. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.2120.
- Tendera M, Chassany O, Ferrari R, et al. Quality of Life With Ivabradine in Patients With Angina Pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9 (1): 31-8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002091.
- Sizova ZhM, Zakharova VL, Kozlova NV, Kuchkina TS. Influence of the Potassium Channels Activator Nicorandil to the Quality of Life in Patients With Ischemic Heart Disease and Stable Angina Pectoris. *Kardiologiya* 2016; 56 (6): 26-31. (in Russ.) Сизова Ж. М., Захарова В. Л., Козлова Н. В., Кучкина Т. С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2016; 56 (6): 26-31. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.26-31.
- Ryabikhin EA, Mozheiko ME, Krasnikova YA. Assessment of the Impact of Nicorandil on the Quality of Life and Prognosis Indicators in Patients With Stable Angina. *Kardiologiya* 2016; 56 (11): 12-7. (in Russ.) Рябихин Е. А., Можейко М. Е., Красильникова Ю. А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология* 2016; 56 (11): 12-7. DOI: 10.18565/cardio.2016.11.12-7.
- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Observational multisentertrial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results. *Russian Journal of Cardiology* 2017; (9): 75-82. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. *Российский кардиологический журнал* 2017; (9): 75-82. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (2): 333-41.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74 (12): 1240-4.
- Spertus JA, Jones P, McDonnell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; 106 (1): 43-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000020688.24874.90.
- Beinart S, Sales A, Spertus, JA, et al. Impact of angina burden and other factors on treatment satisfaction after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 646-52.
- Agarwal S, Schechter C, Zaman A. Assessment of functional status and quality of life after percutaneous coronary revascularisation in octogenarians. *Age Ageing* 2009; 38 (6): 748-51. DOI: 10.1093/ageing/afp174.
- Shore S, Smolderen KG, Kennedy KF, et al. Health Status Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction After Rehospitalization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9 (6): 777-84. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002883.
- Seki S, Kato N, Ito N, et al. Validity and Reliability of Seattle Angina Questionnaire Japanese Version in Patients With Coronary Artery Disease. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2010; 4 (2): 57-63. DOI: 10.1016/S1976-1317(10)60006-0.
- Novik AA, Ionova TB. Guidelines for research of quality of life in medicine. 2nd edition. М.: ЗАО “OLMA Media Group”, 2007. P. 320. (in Russ.) Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. М.: ЗАО “ОЛМА Медиа Групп”, 2007. 320 с.
- Shephard RJ, Franklin B. Changes in the quality of life: a major goal of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21 (4): 189-200.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Deev AD, et al. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the “KVAZAR” study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12 (6): 654-60. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. и др. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения в рамках исследования КРАЗАР. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (6): 654-60. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-60.

Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца

Магомедова Б. М.¹, Глебов К. Г.², Теплова Н. В.³, Котовский А. Е.¹, Артамонова Н. Г.³

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова»

Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить особенности эндоскопической картины поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) без нарушения ритма и осложненной фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. Эзофагогастродуоденоскопия была выполнена 100 пациентам с ХИБС. Все больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

В первую группу (n=50) вошли пациенты с ХИБС, во вторую (n=50) больные ХИБС, осложненной фибрилляцией предсердий. Исследования проводились с помощью видеоэндоскопического оборудования фирмы OLYMPUS-системного видеосистема CV-150 и CV-180 EVIS EXERA II.

Результаты. При оценке результатов эндоскопического исследования у всех 100 больных отмечены различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ. Статистически значимых различий между группами отмечено не было, однако в группе больных ХИБС и нарушением ритма отмечалось незначительное увеличение числа паци-

ентов с явлениями поверхностного гастрита, а также эрозивных изменений в антральном отделе желудка. Причины развития эрозий и язв можно объяснить употреблением большого количества лекарственных препаратов per os, которые отрицательно влияют на слизистую оболочку ВОЖКТ.

Заключение. Все больные ХИБС, которым назначена терапия по поводу основного заболевания, одновременно нуждаются в профилактическом приеме лекарственных препаратов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, изменения, слизистая оболочка верхних отделов желудочно-кишечного тракта, фибрилляция предсердий, профилактика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>

Поступила 15/11-2017

Принята к публикации 29/11-2017

Changes in the mucose of upper gastrointestinal tract in coronary heart disease

Magomedova B. M.¹, Glebov K. G.², Teplova N. V.³, Kotovsky A. E.¹, Artamonova N. G.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ²O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow;

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

Aim. To assess the specifics of endoscopy presentation of mucosal lesions of upper gastrointestinal tract (UGIT) in patients with chronic coronary heart disease (CCHD) with no rhythm disorders and with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Esophagogastroduodenoscopy was done in 100 CCHD patients. All patients were selected to 2 groups comparable by age and gender. First group (n=50) included CCHD patients, the second (n=50) — CCHD with AF. The investigations were performed with videoendoscopic equipment by OLYMPUS systemic videocenters CV-150 and CV-180 EVIS EXERA II.

Results. Evaluating the results of endoscopy, in all 100 patients there were various changes of the mucose of UGIT. No statistically significant differences found, however in CCHD group with rhythm disorder there

was noted slight predominance of patients with superficial gastritis, as erosions in antral part of the stomach. One of explanation of the erosions is due to excessive drug intake per os, that could influence the mucose of UGIT.

Conclusion. All CCHD patients, who have been prescribed the therapy for main disease, are in need for preventive intake of the drugs protecting UGIT.

Key words: coronary heart disease, changes, mucose of upper gastrointestinal tract, atrial fibrillation, prevention.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>

ААТ — антиагрегантная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОЖКТ — верхние отделы желудочно-кишечного тракта, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ФП — фибрилляция предсердий, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 242-20-80, +7 (916) 619-90-41

e-mail: teplova.nv@yandex.ru, DanielValmonte@yandex.ru

[Магомедова Б. М. — старший лаборант кафедры Госпитальной хирургии № 2, Глебов К. Г. — д.м.н., заведующий эндоскопическим отделением, Теплова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры Госпитальной терапии № 1, Котовский А. Е. — д.м.н., профессор кафедры Госпитальной хирургии № 2, Артамонова Н. Г. — аспирант кафедры Госпитальной терапии № 1].

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — патология сердца, главной причиной которой является атеросклероз венечных артерий, вызывающий при определенных условиях несоответствие между потребностью миокарда в кровоснабжении и возможной величиной притока крови по пораженным артериям. Атеросклероз, в свою очередь, представляет собой избыточное отложение липидов в стенке сосудов. Этот патологический процесс затрагивает не только коронарные артерии, но и артерии, питающие другие органы. Поражение верхней мезентериальной артерии приводит к атрофическим процессам в желудке, характерным для лиц пожилого и старческого возрастов, образованию трофических язв желудка. Ишемия кишечника при атеросклерозе мезентериальных артерий проявляется чаще гипокинезией и гипотонией его петель, вплоть до развития в тяжелых случаях динамической кишечной непроходимости. Длительная и выраженная недостаточность кровоснабжения кишечника вызывает расстройства обмена веществ в кишечной стенке, дисбактериоз, развитие гиповитаминоза и истощения. Известно, что атеросклеротический процесс начинается уже в 20-30-летнем возрасте, в дальнейшем продолжается со скоростью в зависимости от различных факторов, в т.ч. факторов риска. Патологоанатомические данные показывают, что 20% лиц 26-30-летнего возраста уже имеют атеросклероз коронарных артерий [1]. ИБС является одной из самых распространенных болезней, создающих важные медицинские, социальные и экономические проблемы. Одновременно ИБС является одной из важнейших причин временной и стойкой потери трудоспособности населения и смертности в развитых странах мира. Число летальных исходов при ИБС в 2014г составило 134,1 среди мужчин и 18,0 среди женщин на 100 тыс. населения, а в 2015г — 125,2 среди мужчин и 16,3 среди женщин на 100 тыс. населения по данным Росстата [2].

У больных ИБС наблюдается рост частоты возникновения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ), обусловленных не только трофическими нарушениями тканей, но и значительным приемом разнообразных препаратов для лечения ИБС, вызывающих повышение кислотно-пептического фактора и уменьшение секреции слизи, защищающей слизистую оболочку от этих воздействий, в частности, современная лечебная тактика применения антиагрегантной терапии (ААТ), основанная на огромном опыте назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК), пероральных непрямым антикоагулянтов, тиаенопиридинов и их сочетания. При приеме стандартных доз АСК (75-150 мг) или антагонистов витамина К риск кровотечений увеличивается

в 1,8 раза, при назначении клопидогрела — в 1,1 раза. Двойная ААТ сопровождается более высокими показателями относительного риска кровотечений: сочетание АСК и дипиридамола сопровождается увеличением риска развития кровотечений в 2,3 раза; АСК и антикоагулянтов непрямого действия — в 5,3 раза; АСК и клопидогрела — в 7,4 раза [3].

Отмечается высокая частота поражений ВОЖКТ при фибрилляции предсердий (ФП) и в сочетании с ИБС. Такое сочетание наблюдается в 65,2% случаев [4].

ФП — это вид наджелудочковой тахикардии, характеризующийся хаотической активностью предсердий с их сокращением с частотой 350-700 в мин. Аритмии возникают при структурных изменениях в проводящей системе при заболеваниях сердца и (или) под влиянием вегетативных, эндокринных, электролитных и других метаболических нарушений, при интоксикациях и некоторых лекарственных воздействиях [5].

Проблемы нарушений сердечного ритма остаются актуальными наравне с проблемами ИБС. Нарушения сердечного ритма повседневно встречаются во врачебной практике, спектр сердечных аритмий в этиологическом, клиническом, диагностическом, прогностическом плане чрезвычайно широк. В то же время нарушения сердечного ритма — одно из наиболее частых и значимых осложнений совершенно разных заболеваний. Распространенность ФП составляет 3,2 на 1 тыс. человек. ФП встречается в любом возрасте, но в основном в возрасте 70-79 лет. Общее число случаев ФП в России ~2,5 млн. Аритмии нередко определяют прогноз для труда и жизни. Число госпитализаций может составить 1,227 млн ежегодно, а среднее значение койко-дня на один случай ФП — 6,9 койко-дней, расчетная летальность — 1%, а суммарное число дней нетрудоспособности может достигать 3,386 млн в год [5]. Изолированные нарушения сердечного ритма, даже если они не очень серьезно нарушают гемодинамику, могут переноситься больными довольно тяжело, и менять весь образ жизни. Вопросы оценки поражений слизистой оболочки ВОЖКТ слабо изучены, особенно у больных с нарушением сердечного ритма на фоне ИБС. Решение этих вопросов — актуальная задача для профилактического лечения поражений ВОЖКТ как при изолированной ИБС, так и при сочетании ИБС с ФП.

Для изучения особенностей поражений слизистой оболочки ВОЖТ у пациентов с хронической ИБС (ХИБС) без нарушения ритма и осложненной ФП наиболее информативным методом диагностики является эндоскопический, в частности эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). ЭГДС — это метод зондирования, позволяющий при помощи гибкого эндоскопа осмотреть пище-

вод, желудок и двенадцатиперстную кишку; при этом имеется возможность определить анатомические изменения в этих органах, их функциональное состояние, получить биопсийный материал для определения морфологии патологии, и, часто, ее этиологию.

У больных ХИБС без нарушения ритма и с ФП встречаются различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ в виде воспалительных, гиперпластических, метапластических, эрозивных и язвенных процессов [6].

Такие изменения могут быть вызваны различными факторами, одним из которых является ААТ. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в т.ч. и АСК, являются лекарственными препаратами, способствующими образованию у больных эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, которые в свою очередь могут осложняться желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), что создает дополнительный риск для прогноза жизни пациентов. По данным различных авторов, у европейцев в любой группе населения терапия НПВП в >2 раза увеличивает риск ЖКК; у лиц, длительно принимающих НПВП, в 20–25% случаев возникают острые язвы, у >50% пациентов — эрозивный гастродуоденит; 53,5% пациентов от всех, поступающих в стационар с диагнозом острого ЖКК, принимали НПВП [4, 10]. Вероятность возникновения кровотечений по некоторым наблюдениям наиболее высока в первый мес. приема больными этих препаратов. Такая вероятность постепенно снижается к концу первого года приема НПВП, и вновь нарастает в старческом возрасте. При этом это не единственный фактор, способствующий поражению ВОЖКТ при ИБС. Прогноз у больных ИБС, осложненной кровотечениями различной степени выраженности, хуже, поскольку уменьшается коронарный резерв, а проблемы последствий коронарной катастрофы усугубляются анемией, неизбежными нарушениями регуляции гемостаза, гомеостатического и центральной гемодинамики с нарушением азотовыделительной функции почек, с увеличением креатинина сыворотки крови.

Вопрос коморбидности ИБС и заболеваний ВОЖКТ интересовал исследователей с конца XX века, когда в Северной Ирландии и Великобритании они отметили, что хеликобактерная инфекция ассоциирована с большей частотой распространения ИБС. Известно, что бактерия *Helicobacter pylori*, являясь этиологическим фактором развития гастрита, язвенной болезни и рака желудка, может участвовать в патогенезе хронических сосудистых заболеваний, что обусловлено общностью патогенеза атеросклероза при ИБС и воспаления при хеликобактерной инфекции. За последние 20 лет выполнено большое количество исследований возможной причинной связи *Helicobacter pylori* и ИБС,

однако не давших окончательного ответа. Изучались различные патогенетические механизмы, посредством которых хеликобактерная инфекция могла бы увеличивать сердечно-сосудистый риск. Установлено, что хроническая инфекция *Helicobacter pylori*, приобретенная в юности, увеличивает риск развития ИБС в течение жизни, а риск осложнений ИБС на фоне инфекции *Helicobacter pylori* возрастает в несколько раз, независимо от других факторов-триггеров. Однако для признания инфекции одним из факторов риска ИБС до сих пор недостаточно доказательств. В случае доказанности этиологической роли *Helicobacter pylori* в патогенезе ИБС открываются новые возможности в профилактике факторов риска ИБС [6, 7].

При сравнительном изучении результатов морфологии биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка больных стабильной стенокардией напряжения и пациентов без ИБС достоверные различия были выявлены лишь по сильной степени инфильтрации мононуклеарных клеток, которая достоверно чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы. Следует отметить, что у больных стабильной стенокардией напряжения чаще, чем у пациентов без ИБС, выявлялась атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. У пациентов с ИБС несколько чаще обнаруживали *Helicobacter pylori* как цитологическим (70%>57,3%), так и гистологическим (84%>73,3%) методами. Остальные морфологические показатели слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и контрольной группы были практически одинаковыми [8].

Сочетанию патологий также способствует широкая распространенность курения среди населения, уровень жизни и возраст. К одним из самых значимых факторам риска ИБС и ее осложнений относится повышенный уровень психоэмоционального напряжения или так называемый стресс-коронарный профиль личности (тип А). Речь идет о таких чертах характера личности, как гнев, депрессия, ощущение постоянной тревоги, агрессивность, чрезмерное тщеславие, частые психологические стрессы, отсутствие семейной поддержки, взаимопонимания. Психоэмоциональный стресс и указанные особенности характера, присущие стресс-коронарному профилю, сопровождаются высоким выбросом в кровь катехоламинов, что вызывает повышение потребности миокарда в кислороде, увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление, обуславливает развитие ишемии миокарда, повышение коагулянтной активности крови, отложение холестериновых бляшек в сосудах с развитием ИБС [9].

В России эту проблему стали изучать более подробно с начала XXI века; было выполнено достаточно работ для того, чтобы выяснить, что до 30%,

Таблица 1

Изменения слизистой оболочки ВОЖКТ у больных ХИБС и ХИБС, осложненной ФП

Эндоскопические признаки	ХИБС (n=50)	ХИБС с ФП (n=50)
Дистальный катаральный эзофагит	11	8
Дистальный эрозивный эзофагит	1	2
Атрофический гастрит	43	35
Поверхностный гастрит	10	12
Очаги гиперплазии в антральном отделе желудка	2	7
Кишечная метаплазия в антральном отделе желудка	2	5
Острые эрозии в антральном отделе и своде желудка	5	9
Хронические эрозии в антральном отделе желудка	3	5
Подслизистые кровоизлияния в антральном отделе и своде желудка	2	1
Язва желудка	4	4
Диффузный бульбит	8	11
Очаговый бульбит	10	12
Острые эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки	-	2
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки	-	1

а по некоторым данным до 50% больных ИБС имеют поражения гастродуоденальной зоны [6]. В настоящей работе более подробно рассмотрено влияние ИБС на изменения слизистой оболочки ВОЖКТ.

Цель исследования — изучить особенности эндоскопической картины поражений слизистой оболочки ВОЖКТ у пациентов с ХИБС без нарушения ритма и осложненной ФП.

Материал и методы

В 2016г была выполнена ЭГДС 100 пациентам с ХИБС. Все больные были разделены на 2 группы, которые сопоставимы по возрасту и полу; преобладали пациенты старших возрастных групп.

В первую (I) группу (n=50) вошли пациенты с ХИБС, во вторую (II) (n=50) — больные с ХИБС, осложненной ФП.

Исследования проводили, используя видеоскопическое оборудование фирмы OLYMPAS — системного видеоскопа CV-150 и CV-180 EVIS EXERA II.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов эндоскопического исследования у всех 100 больных отмечены различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ (таблица 1).

Дистальный рефлюкс-эзофагит, обусловленный недостаточностью смыкания кардии, был диагностирован у 22 пациентов в обеих группах, и характеризовался гиперемией различной степени выраженности, рыхлостью и локальным отеком слизистой оболочки в дистальных сегментах пищевода. Из них у 3 пациентов на фоне выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки выявлены множественные линейные, продольно ориентированные поверхностные эрозии с фиксированными рыхлыми фибринозными наложениями.

Явления гастрита обнаружены у 53 больных ХИБС и у 47 — с ХИБС, осложненной ФП; при этом в обеих группах преобладали пациенты (n=58) с атрофическими изменениями слизистой оболочки, характеризующимися ее истончением во всех отделах желудка, отчетливо видимым сосудистым рисунком и образованием уменьшенных, выпрямленных, слабо извитых складок.

Хронический атрофический гастрит в 93,6% случаев сопровождался активностью воспалительного процесса с различной степенью выраженности гиперемии, отека, рыхлости слизистой оболочки.

Поверхностный гастрит был диагностирован у 22 больных в обеих группах — n=10 и n=12, соответственно, и характеризовался практически во всех случаях умеренно выраженной гиперемией слизистой оболочки.

Следует также отметить, что вышеперечисленные изменения слизистой оболочки сопровождались множественными очагами локальной гиперплазии в антральном отделе желудка у 9 больных: I группа — 2; II группа — 7; проявлениями кишечной метаплазии у 7 пациентов: I группа — 2, II группа — 5; наличием острых эрозий в антральном отделе в 14 случаях: I группа — 5, II группа — 9, при этом у 1 больного из II группы эрозии были с признаками состоявшегося кровотечения. Хронические папулоподобные эрозии антрального отдела желудка на фоне гастрита отмечены у 8 человек: I группа — 3, II группа — 5, у 3 пациентов в антральном отделе и своде желудка обнаружены множественные мелкоочаговые подслизистые кровоизлияния.

У 6 пациентов диагностировали поверхностные язвы желудка, располагающиеся в антральном отделе и области угла желудка, размерами 0,5-

1,0 см в диаметре, прикрытые фибринозными наложениями.

При осмотре двенадцатиперстной кишки все изменения слизистой оболочки локализовались исключительно в ее луковице.

Диффузный бульбит отмечен у 19 больных: I группа — 8, II группа — 11, а очаговый у 22 пациентов: I группа — 10, II группа — 12. Острые эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки на фоне диффузного бульбита определялись в 2 случаях у больных II группы.

У 1 больного из II группы диагностирована язва на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, овальной формы, покрытая фибрином, размерами до 0,4 см в диаметре.

При анализе результатов эндоскопического исследования отмечено, что острые эрозии желудка на фоне атрофического гастрита в обеих группах больных диагностированы у 10,2% пациентов, в то время как подобные эрозивные изменения на фоне поверхностного гастрита были отмечены у 27,2% пациентов. Язва желудка на фоне атрофического гастрита выявлена в 1,2%, в то время как при поверхностном гастрите она диагностирована у 22,7% пациентов. Подслизистые кровоизлияния в желудке при поверхностном гастрите обнаружены у 13,6% больных, а при атрофическом гастрите у 2,5%. Полученные данные свидетельствуют, что эрозивно-язвенные поражения желудка на фоне атрофического гастрита встречаются значительно реже, чем при поверхностном гастрите. Вероятно, это связано с тем, что при поверхностном гастрите сохранена кислотопродуцирующая функция желудка, что и вызывает гиперсекрецию желудочных желез на фоне лекарственной терапии [4].

Таким образом, при анализе результатов исследования двух групп больных ХИБС не обнаружено статистически значимых различий, однако в группе больных ХИБС с ФП отмечали незначительное увеличение числа пациентов с явлениями поверхностного гастрита, а также эрозивных изменений в антральном отделе желудка. Причины развития эрозий и язв можно объяснить употреблением большого количества таблетированных форм лекарственных препаратов, которые отрицательно влияют на слизистую оболочку ВОЖКТ. При этом не удалось обнаружить взаимосвязь изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с особенностями кровоснабжения при ФП на фоне ХИБС.

Выполненные исследования позволили сделать вывод, что все больные с явлениями поверхностного гастрита требуют профилактического приема лекарственных препаратов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ, соблюдения режима питания и диеты.

Заключение

У больных ХИБС и ХИБС с нарушением сердечного ритма в 100% случаев обнаружены изменения слизистой оболочки ВОЖКТ. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки встречаются у половины больных на фоне поверхностного гастрита. Подобные изменения при атрофическом гастрите отмечаются в 4 раза реже, и достигают 11,4%.

Все больные ХИБС, которым назначена терапия по поводу основного заболевания, одновременно нуждаются в профилактическом приеме лекарственных препаратов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ.

Литература

1. Nikulina NN. Modern features post-mortem diagnostic and statistical registration of coronary artery disease as the cause of death. Perm medical Journal 2011; 28 (2): 133-40. (in Russ.) Никулина Н.Н. Современные особенности посмертной диагностики и статистической регистрации ишемической болезни в качестве причины смерти. Пермский медицинский журнал 2011; 28 (2): 133-40.
2. Clinical practice guidelines for the treatment of stable ischemic heart disease 2013. Russ J Cardiol 2014; 7: 50-3. (in Russ.) Клинические рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 7: 50-3.
3. Sumarokov AB, Burakovskiy LI, Teacher IA. Bleeding in patients with coronary heart disease during therapy with antiplatelet agents. CardioSomatika 2011; 3: 29-35. (in Russ.) Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. CardioSomatika 2011; 3: 29-35.
4. Vasiliev YuV. Of Acid-related gastrointestinal diseases and coronary heart disease. Lechaschi Vrach 2006; 1: 50-5. (in Russ.) Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. Лечащий врач 2006; 1: 50-5.
5. Vaneva OS, Sidorenko BA. The Modern treatment strategies and the identification of predictors of recurrence of atrial fibrillation. Medical journal "Difficult patient" 2012; 10 (4): 17-23. (in Russ.) Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Современные стратегии лечения и выявление предикторов рецидива мерцательной аритмии. Медицинский журнал "Трудный пациент" 2012; 10 (4): 17-23.
6. Simonova ZhG. Monograph "Comorbid conditions: Ischemic heart disease and gastroduodenal pathology". Kirov: Publishing house "Raduga-PRESS" 2015. 130 p. (in Russ.) Симонова Ж.Г. Монография "Коморбидные состояния: Ишемическая болезнь сердца и гастродуоденальная патология". Киров: Изд-во "Радуга-ПРЕСС" 2015. 130 с.
7. Zubareva AA, Chicherina EN. Acute coronary syndrome and pathology of the upper gastrointestinal tract. Lechaschi Vrach 2016; 12: 77-81. (in Russ.) Зубарева А.А., Чичерина Е.Н. Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач 2016; 12: 77-81.
8. Osadchy VA, Sergeev AN, Rasskazov YV, et al. Clinical and morphological features of gastroduodenal erosions and ulcers associated with unstable angina, and the value of physiological disorders in their Genesis. Russian Journal of Cardiology 2012; 5: 34-9. (in Russ.) Осадчий В.А., Сергеев А.Н., Рассказова Ю.В. и др. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных эрозий и язв, ассоциированных с нестабильной стенокардией, и значение физиологических нарушений в их генезе. Российский кардиологический журнал 2012; 5: 34-9.
9. Health care in Russia. 2015. Stat.sat./Rosstat. M., W-46, 2015. p. 29. (in Russ.) Здравоохранение в России. 2015. Стат.сб./Росстат. М., 3-46, 2015. с. 29.
10. Vertkin AL, Zairatyants OV, Vovk EI, Kolobov SV. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding during exacerbation of ischemic heart disease. Pharmateca 2007; 15: 54-60. (in Russ.) Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. Фарматека 2007; 15: 54-60.

Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме

Каюмова Г. Х.^{1,2}, Разин В. А.², Гимаев Р. Х.², Рузов В. И.², Арямкина О. Л.², Гноевых В. В.²

¹ООО “ВМ Клиник”, многопрофильная больница. Ульяновск; ²ФГОУ ВО “Ульяновский государственный университет”. Ульяновск, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ уровней ассоциированного с беременностью плазменного протеина А и инсулиноподобного фактора роста 1 (PAPP-A и IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Прогноз суточной летальности при ОКС.

Материал и методы. Определяли концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациента с ОКС, средний возраст 57 лет. В исследуемой группе в течение 24 ч были диагностированы острый инфаркт миокарда (ИМ) у 44 пациентов, нестабильная стенокардия у 27 пациентов, 9 случаев летальности. Параллельно определяли концентрации PAPP-A и IGF-I в группе сравнения и контроля. Группу сравнения составили 40 пациентов с гипертонической болезнью и стабильными формами ишемической болезни сердца. Группа контроля — 20 практически здоровых людей.

Результаты. В представленном исследовании выявлено повышение концентраций PAPP-A и IGF-I в плазме крови у пациентов с ОКС. У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6 раза. При ИМ PAPP-A в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие

показатели IGF-I, и в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие показатели IGF-I оказались в группе летальности от ИМ, и составили в 1,27 ниже, чем в группе контроля. В настоящем исследовании показано, что уровни IGF-I и PAPP-A при острой коронарной патологии связаны с прогнозом исхода заболевания в первые сут. болезни.

Заключение. Целесообразно использовать показатели PAPP-A и IGF-I в практике неотложной кардиологии как анализаторы нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях, фактор прогноза для заболевания и жизни пациента.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, инсулиноподобный фактор роста 1, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 70–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-70-75>

Поступила 29/04-2016

Принята к публикации 01/03-2017

Prognosis of one-day mortality and protein growth and damage factors in acute coronary syndrome

Kayumova G. Kh.^{1,2}, Razin V. A.², Gimaev R. Kh.², Ruzov V. I.², Arjamkina O. L.², Gnoevykh V. V.²

¹LLC “VM Clinic”, multiprofile hospital. Ulyanovsk; ²FSEI HE Ulyanovsky State University. Ulyanovsk, Russia

Aim. To perform comparative analysis of the pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor 1 (PAPP-A and IGF-1) in blood plasma of patients with acute coronary syndrome (ACS). Prediction of 24-hour risk of fatal outcome in ACS.

Material and methods. The concentrations of PAPP-A and IGF-I were assessed in 71 ACS patients, mean age 57 y.o. In the study group, during 24 hours myocardial infarction (MI) was diagnosed in 44, unstable angina in 27, and 9 fatal outcomes. Also, the concentrations of PAPP-A and IGF-I were measured in comparison and control groups. Comparison consisted of 40 hypertension patients with stable ischemic heart disease. Controls were 20 almost healthy persons.

Results. In the study, there was increase of PAPP-A and IGF-I levels in ACS patients. In unstable angina patients PAPP-A is higher than in controls

3,56 times, and in MI patients 11,6 times. In MI, PAPP-A is 3,2 times higher than in unstable angina. In unstable angina patients there the highest levels of IGF-I, and 1,27 higher than in controls. In the study, we showed that IGF-I and PAPP-A levels in acute coronary pathology are linked to the outcome at the first day of the disease.

Conclusion. It is aim full to apply PAPP-A and IGF-I to urgent cardiology practice as an analyzer of atherosclerotic plaque instability in acute coronary events, as a factor of life and disease prognosis.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, pregnancy associated plasma protein A, insulin-like growth factor 1, coronary heart disease, unstable angina.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 70–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-70-75>

АБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ фракции, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛДГ1 — лактат-дегидрогеназа 1 фракции, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок острой фазы воспаления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Шкала Grace — Grace death in hospital, IGF-I — инсулиноподобный фактор роста 1, PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (937) 275-54-91

e-mail: guzeliya-k@rambler.ru

[Каюмова Г. Х.* — врач кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии, Разин В. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры, Гимаев Р.Х. — д.м.н., профессор, профессор кафедры, Рузов В. И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Арямкина О. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры, Гноевых В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

Введение

Во всем мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на первом месте и составляет ~60% в структуре общей смертности. В 2012г ситуация в РФ была крайне неблагоприятная, ежегодная сердечно-сосудистая смертность значительно превышала средние показатели в странах Европы, Японии, Австралии и США, ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляла 35,1% — 737,0 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2].

В настоящее время в РФ отмечена тенденция снижения смертности от ССЗ до 645,4 случаев на 100 тыс. населения, а общие показатели смертности за 2015г снизились на 6,0% [3, 4].

Для снижения распространения ССЗ и смертности от нее активно проводились мероприятия по модернизации здравоохранения, 2015г был объявлен годом борьбы с ССЗ [5]. Наука кардиологии занимается исследованием новых маркеров ИБС, которые преследовали цель стратификации риска и диагностики у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Известно, что в основе ОКС заложено сосудистое асептическое воспаление, которое способствует прогрессированию атеросклеротического процесса от стадии формирования атеросклеротической бляшки (АБ) до развития деструктивных изменений и тромбообразования в просвете коронарной артерии. При этом степень активности сосудистого воспаления — наиболее важная характеристика деструктивных изменений в АБ. В связи с этим выявление факторов, которые отражали бы степень активности воспаления, и непосредственно определяли прогноз исхода ОКС — это целенаправленная работа по поиску и изучения новых маркеров ОКС.

Таким образом, было положено начало изучения белковых факторов роста и повреждения при ОКС — ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) [6, 7].

В последние годы много исследований плазмы крови на маркеры, характеризующие активность сосудистого воспаления: С-реактивный белок (СРБ); молекулы сосудистой и внутриклеточной адгезии, sVCAM-1, sICAM-1; интерлейкин-6 (ИЛ-6); фибриноген, маркеры неоангиогенеза — плацентарный фактор роста (PLGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и эндогенной деструкции — РАРР-А (Pregnancy-Associated Plasma Protein A; ассоциированный с беременностью плазменный протеин А). Наиболее изученным маркером воспаления является СРБ, определение которого рекомендовано в клинической практике. Другие маркеры воспаления: ИЛ-6, sVCAM-1, фибриноген находятся на стадии клинических исследований. В настоящее время наиболее перспективным маркерами повреждения и роста АБ является РАРР-А и IGF 1.

Первоначально РАРР-А был обнаружен в плазме крови беременных женщин, у которых он продуцируется синцитиотрофобластом плаценты. РАРР-А является основным биомаркером при скрининговом выявлении синдрома Дауна у плода в первом триместре беременности [7].

В 2001г Bayes-Genis A, et al. выявили РАРР-А в крови у больных ИБС, а также при патоморфологических исследованиях лиц, умерших внезапно, обнаружили повышенную экспрессию РАРР-А в поврежденных, эрозированных АБ в коронарных артериях. В нестабильной АБ РАРР-А продуцируется активированными клетками и обнаруживается во внеклеточном матриксе [8, 9].

Cosin-Sales J, et al. [9, 10] наблюдали значительно более высокие уровни РАРР-А у мужчин по сравнению с женщинами, у больных артериальной гипертензией, по сравнению с нормотониками, у больных ИБС пожилого возраста по сравнению с лицами молодого возраста. Khosravi J, et al. 2008 [11] также установили, что уровни РАРР-А у здоровых мужчин были выше, чем у женщин, однако причины этого различия остались неясными. Не было обнаружено корреляции между уровнями РАРР-А и факторами риска ИБС. Выявлена слабая корреляция между уровнем РАРР-А и гиперхолестеринемией [12]. Ceska R, et al. 2003, проводя исследование на небольшой группе пациентов, обнаружили, что терапия аторвастатином снижает уровни РАРР-А в крови [13, 14].

РАРР-А и IGF-I — белковые комплексы, относящиеся к цинксодержащим металлопротеиназам. Биологическая роль белков опосредована и взаимосвязана в процессе сосудистого воспаления и репаративного ангиогенеза. В частности, секреция РАРР-А осуществляется фибробластами при повреждении АБ, далее белок активирует следующее звено, составляющее IGF-I. IGF-I, подобно тропному гормону инсулину, запускает репаративные механизмы восстановления сосудистой стенки, тем самым защищает и предотвращает процессы повреждения стенки сосуда [8, 9].

Таким образом, изменения концентраций РАРР-А и IGF-I при ИБС, можно рассматривать как один из механизмов активации процессов защиты и повреждения сосудистой стенки, показателем “нестабильных АБ” [8-10].

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ уровней РАРР-А и IGF-I в плазме крови у пациентов с ОКС. Прогноз суточной летальности при ОКС.

Материал и методы

В исследование был включен 71 пациент, 47 мужчин, 24 женщин, в возрасте 40-70 лет, с ОКС. Средний возраст — $57 \pm 8,5$ лет. Всем больным проводили комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи при ОКС. В плазме крови пациентов определили РАРР-А и IGF-I. Забор крови производили в момент

поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венепункции. Исследуемые образцы центрифугировали при 1500 об./мин в течение 15 мин при температуре 20° С; плазму крови отбирали и хранили при температуре 20° С. Лабораторный анализ производили в течение последующих нескольких сут. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммунофлюоресценции (“Diagnostic Systems Laboratories”, США) с определением нижней границы 0,03 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до 0,0143 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к PAPP-A. Концентрация IGF-I определялась иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Референтные величины: 81-284 нг/мл. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. В группу сравнения вошли 40 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС со стабильными формами стенокардии.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью русифицированного пакета “Статистика 8.0”. Для непрерывных величин рассчитывали средние величины (М), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

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

Результаты

40 пациентов группы сравнения — пациенты с артериальной гипертензией, хронической ИБС. Диагноз верифицирован согласно принятым стандартам; выполнены диспансерное наблюдение и амбулаторное лечение.

Группа контроля — 20 человек, практически здоровые люди по итогам проведенного медицинского осмотра.

Группа исследования — 71 пациент с ОКС, из них 47 мужчин и 24 женщин в возрасте 40-70 лет. Средний возраст мужчин составил $56,6 \pm 8,6$, жен-

щин — $59,7 \pm 8,1$ лет. ОКС диагностировали при поступлении в стационар согласно комплекса симптомов острой ишемии миокарда — длительный ангинозный болевой синдром; нестабильная гемодинамика и центрально-периферическое перераспределение кровообращения; нарушения ритма и проводимости сердца. ОКС классифицировали на две группы по признаку субэпикардального повреждения миокарда. Таким образом, ОКС с подъемом сегмента ST диагностировали у 37 (52,1%), ОКС без подъема сегмента ST — 34 (47,9%). Острую сердечную недостаточность оценивали по Killip I и II степени которой явились равноценными, всего 34 пациента (47,8%), при этом относительное доминирование случаев с III степенью — 32 (45,1%).

Все пациенты с ОКС были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. В течение сут. у 44 (69,1%) пациентов был верифицирован инфаркт миокарда (ИМ), у 27 (38,1%) — нестабильная стенокардия (НС); 9 случаев летального исхода от ИМ, при этом 8 случаев суточного.

Диагноз ИМ был выставлен на основании клинических признаков, результатов электрокардиографии — патологический зубец Q, специфические изменения сегмента ST; ультразвуковое исследование сердца — снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде; повышение в плазме крови уровней тропонина I, креатинфосфокиназы фракции МВ (КФК-МВ), СРБ, лактатдегидрогеназы фракции 1 (ЛДГ1) (таблица 1).

У 27 пациентов был верифицирован диагноз НС, критериями которого были данные электрокардиограммы, эхокардиоскопии, лабораторных анализов. В случаях НС очаговые изменения на электрокардиограмме отсутствовали, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентрации маркеров некроза миокарда в плазме крови не было (таблица 1).

Во всех случаях анализировали маркеры роста и повреждения (таблица 2).

Таким образом, анализ белков показал статистически значимое повышение концентраций PAPP-A у пациентов с ИМ — $26,72 \pm 11,26$, с максимальными уровнями в группе летальности от ИМ — $27,7 \pm 7,1$. Уровни PAPP-A у пациентов с НС статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ, но выше чем у пациентов групп контроля и сравнения.

Показатели IGF-I у пациентов с ИМ составили $159,40 \pm 43,26$, и были ниже, чем у пациентов группы

Таблица 1

Маркеры некроза и острой фазы воспаления у пациентов с ОКС

	Возраст, лет, $M \pm SD$	Тропонин I, нг/мл, $M \pm SD$	КФК-МВ, ед./мл, $M \pm SD$	ЛДГ1, ед./мл, $M \pm SD$	СРБ, ед./мл, $M \pm SD$
ИМ (n=44)	$58,2 \pm 8,9$	$2,58 \pm 0,08$	$125,81 \pm 30,18$	$458,33 \pm 48,48$	$11,1 \pm 1,5$
НС (n=27)	$56,7 \pm 7,9$	$0,60 \pm 0,56$	$20,37 \pm 9,95$	$164,03 \pm 48,32$	$5,5 \pm 3,5$

Таблица 2

Маркеры роста и повреждения при ОКС
с последующим исходом в конечные точки

Диагноз	PAPP-A, мМЕ/л, M±SD	IGF-I, нг/мл, M±SD
Группа контроля (n=20)	2,30±0,57	161,29±6,96
Группа сравнения (n=40)	3,57±1,29 p1=0,0001	173,63±8,26 p1=0,0001
НС (n=27)	8,22±3,15 p1<0,0001 p2<0,0001	179,68±44,09 p1=0,071 p2=0,399
ИМ (n=44)	26,72±11,26 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	159,40±43,26 p1=0,847 p2=0,043 p3=0,061
Летальный исход (n=9)	27,7±7,1 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001 p4=0,005	126,06±15,12 p1<0,0001 p2=0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001

Примечание: p1 — сравнение с группой контроля, p2 — сравнение с группой сравнения, p3 — сравнение с НС, p4 — сравнение с ИМ.

сравнения ($p_2=0,043$), но в то же время выше, чем в 9 случаях летального исхода от ИМ ($p_4<0,0001$). Отмечено повышение уровней IGF-I в группе сравнения и у пациентов с НС. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения аналитически выше, чем в группе контроля ($p_1=0,0001$) и составили $173,63\pm 8,26$. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с НС не имеет статистически значимых различий с группами контроля и сравнения. Повышение IGF-I при НС определяется в сравнительном анализе с летальностью ($p_3<0,0001$), последнее крайне малочисленно в исследовании, и как возможное повышение IGF-I при НС в случаях сравнения с IGF-I при ИМ ($p_3=0,061$).

Все пациенты с ОКС были госпитализированы в первые сут. от начала заболевания, более половины пациентов (60,5%) — в первые 10 ч. Информативными в первые часы клинической картины были лабораторные показатели PAPP-A и тропонина I (рисунки 1 и 2).

Повышение плазменной концентрации PAPP-A происходит в первые 1,5 ч от начала острой коронарной патологии, максимальные уровни PAPP-A соответствуют 5 ч клинической атаки с последующим спадом и повторным небольшим пиком концентрации в 7-9 ч от начала заболевания. Концентрации PAPP-A во вторую половину первых сут. острой коронарной патологии снижаются, и график уровней соответствует равномерному плато, что может свидетельствовать о временном завершении деструктивного процесса, однако уже к концу первых сут. уровни белка снова повышаются, что объясняется массивным внутрисосудистым тромбозом и деструкцией АБ по типу "цепной реакции" (рисунок 1).

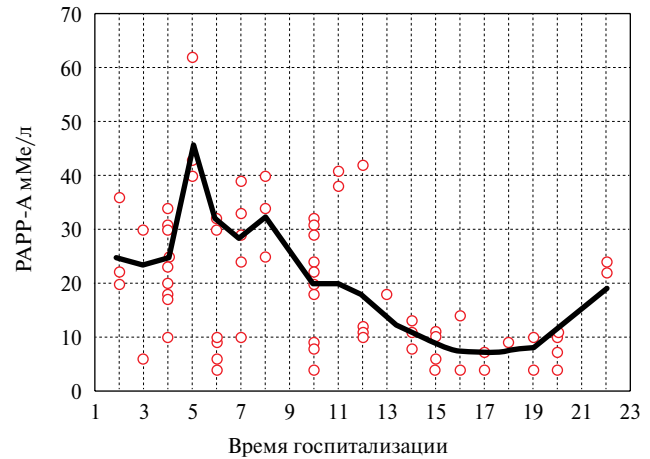


Рис. 1 Уровни PAPP-A в первые сут. острой коронарной патологии.

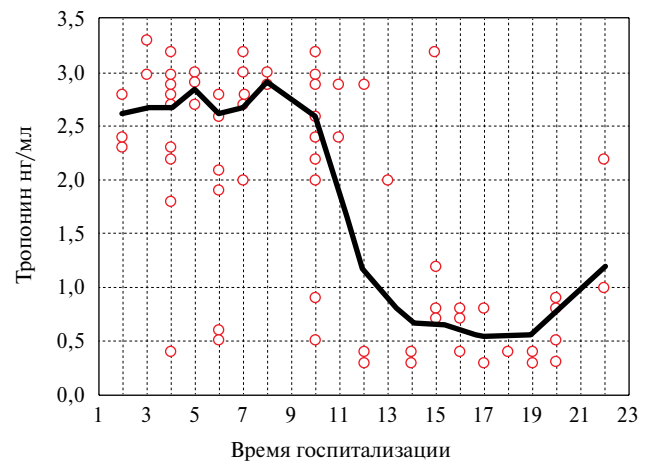


Рис. 2 Уровни тропонина I в первые сут. острой коронарной патологии.

В практике врача актуальны случаи, когда пациенты в первые часы сосудистой атаки ангинозные боли переносят амбулаторно, и только рецидив болевого синдрома побуждает их к обращению за медицинской помощью.

Уровни тропонина, как уже было отмечено ранее, исследовались у всех пациентов с ОКС (таблица 1, рисунок 2).

Повышение уровней тропонина I начинается в первый 1 ч. клинической картины ОКС со следующим пиком концентрации в течение 10 ч заболевания, далее аналогично уровням PAPP-A отмечается снижение концентрации в виде плато и повторный небольшой подъем к началу следующих сут. (рисунок 2).

Статистический анализ концентраций PAPP-A и тропонина I показал положительную корреляционную связь высокой степени (рисунок 3).

Плазменные концентрации PAPP-A положительно коррелируют с тропонином I ($r=0,67$, $p=0,0001$) (рисунок 3).

Лабораторный анализ тропонина целесообразен для выявления очагово-некротического про-

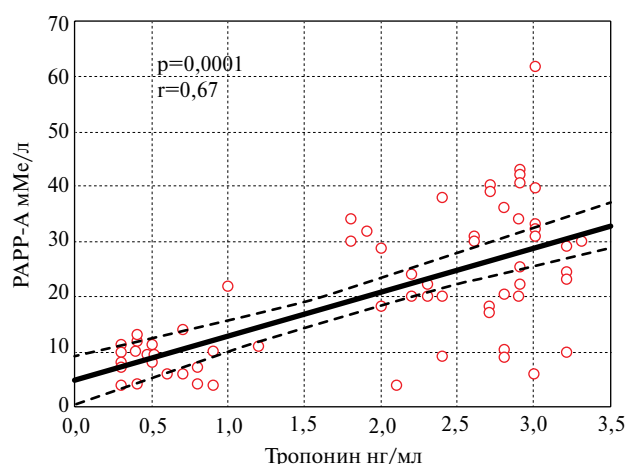


Рис. 3 Корреляция уровней РРАР-А и тропонина I у пациентов с ОКС.

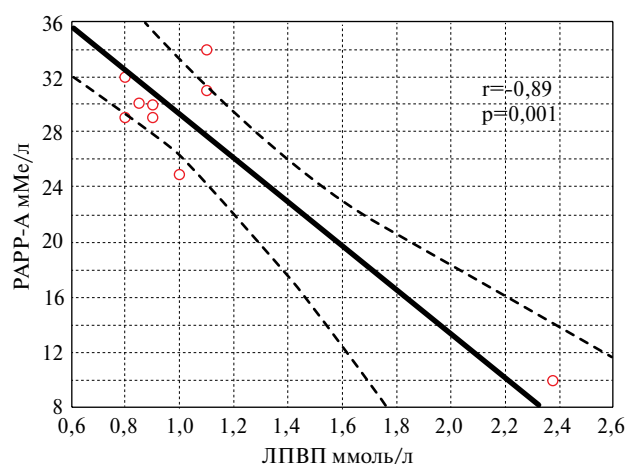


Рис. 4 Корреляция уровней РРАР-А и ЛВП в 9 случаях летальности.

Таблица 3

Корреляция уровней РРАР-А с маркерами некроза и острой фазы воспаления в случаях “суточной выживаемости” в группе ОКС (n=63)

	СРБ, нг/мл	ЛДГ1, нг/мл	КФК-МВ, нг/мл	Тропонин, нг/мл
РРАР-А, mMе/л	r=0,19 p=0,13	r=0,39 p=0,001	r=0,21 p=0,08	r=0,66 p=0,0001

песса в миокарде, и по данным литературы специфичность метода составляет не более 70%. Однако, верификацию и наличие других возможных причин заболевания — миокардит, инфекционное и токсическое воздействия на миокард, тропонин не исключает. РАРР-А имеет ряд преимуществ перед тропонином, являясь анализатором нестабильности АБ, о чем будет упомянуто далее.

Исследование “суточной выживаемости” при ОКС показало, что РАРР-А имеет достоверные корреляции средней и высокой степеней с маркерами некроза ЛДГ1 и тропонином (таблица 3).

Во всех случаях “суточной выживаемости” повышение концентраций РАРР-А, маркеров некроза ЛДГ1 и тропонина, явилось относительно благоприятным фактором прогноза и свидетельством очагово-некротического процесса в миокарде.

Исследование липидов статистических корреляций с РАРР-А не выявило. Однако в 9 случаях летальности отмечена отрицательная корреляция высокой степени значения РАРР-А и липопротеинов высокой плотности (ЛВП), где $r=-0,89$, $p=0,001$. Низкие концентрации ЛВП являются причиной нестабильности АБ, а повышение уровней РАРР-А рассматривают как анализатор ее дестабилизации (рисунок 4).

Статистически значимые ($p<0,05$) отрицательные связи высокой степени РАРР-А с ЛВП.

Анализ белковых факторов и показателей шкалы Grace (Grace death in hospital) — риск смерти в период госпитализации выявил корреляцию между уровнями IGF-I и прогнозом исхода заболевания (таблица 4).

Таблица 4

Стратификация рисков в группе острого ИМ

	Шкала Grace, баллы, M±SD
Острый ИМ с зубцом Q (n=36)	179,27±23,94
Острый ИМ без зубца Q (n=8)	133,37±20,67

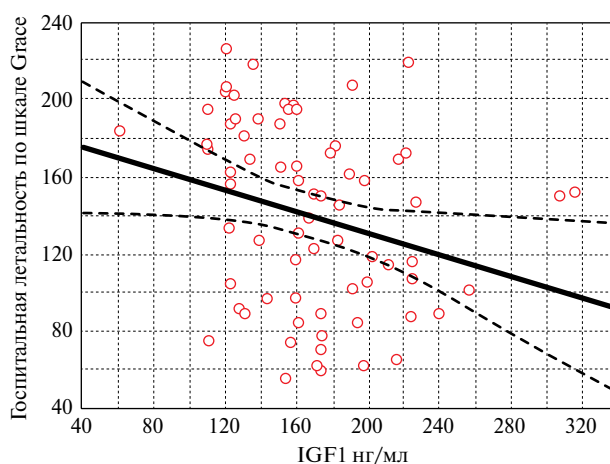


Рис. 5 Корреляция уровней IGF-I и госпитальной летальности по шкале Grace, баллы.

На рисунке 5 представлена корреляция IGF-I и показателей шкалы Grace у 44 пациентов с острым ИМ.

Представлены статистически значимые ($p<0,05$) отрицательные связи средней степени IGF-I с показателями госпитальной летальности по шкале Grace ($r=-0,38$, $p=0,01$) (рисунок 5).

Анализ PAPP-A и прогноза Grase в этом исследовании корреляции не обнаружил. Это объясняется различием биологической сущности белков, PAPP-A — белок острой фазы реагирования; его концентрация увеличивается с момента повреждения АБ. IGF-I — это белок роста и репарации, его концентрация сопровождает восстановительные процессы в тканях и органах, косвенно представляя собой прогноз исхода заболевания.

Обсуждение

Современная верификация ОКС не представляет сложностей, осуществляется методами клинико-инструментального обследования и набором лабораторных тестов. Наиболее распространенные маркеры некроза — это тропонины, ЛДГ1 и КФК-МВ. Применение маркеров некроза практически оправданно только на этапе уже свершившегося ИМ, при этом в ряде случаев требуется проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями миокарда. Специфичность тропонинового теста не более 70% [15, 16]. В настоящем исследовании отмечено повышение концентраций PAPP-A и IGF-I в плазме крови у пациентов с ОКС. У больных НС PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,6 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6

раза. При ИМ PAPP-A в 3,2 раза выше, чем при НС. У пациентов с НС самые высокие показатели IGF-I, и в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в 9 случаях летальности от ИМ, в 1,27 ниже, чем в группе контроля. Поэтому у пациентов с ОКС концентрации PAPP-A и IGF-I можно рассматривать как высокочувствительные биохимические маркеры воспаления и повреждения [17-19].

В настоящем исследовании показано, что уровни IGF-I и PAPP-A при ОКС связаны с прогнозом исхода болезни в первые сут. заболевания.

Заключение

Уровни PAPP-A и IGF-I выше в группе острой коронарной патологии по сравнению с практически здоровыми людьми, пациентами с артериальной гипертензией и ИБС (стабильные формы стенокардии). Увеличение концентраций PAPP-A и снижение IGF-I — неблагоприятные факторы при прогнозе для жизни.

Целесообразно применение PAPP-A и IGF-I в практике неотложной кардиологии как анализатор нестабильности АБ при острых коронарных событиях, фактор прогноза для заболевания и жизни пациента.

Литература

- Mazur NA Practical Cardiology. Moscow, Medpraktika. 2009; 11-26. (in Russ.) Мазур Н.А. Практическая кардиология. Москва. Медпрактика 2009; 11-26.
- Atlas of health in Europe/2nd edition. Available from: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0012/97599/E91713R.pdf (Дата обращения: 05.04.2016).
- Oganov RG. Cardiovascular disease in the early twenty-first century: medical, social, demographic aspects and ways of prevention. Federal guide: 2010; 257 p. (in Russ.) Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник 2010; 257 с.
- Cardiovascular disease in the world. Epidemiology of coronary heart disease. Available from: <http://meduniver.com/Medical/Cardiology/1294.html> (Дата обращения: 05.04.2016).
- 2015 — the year of fight against cardiovascular diseases in Russia. Available from: <https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/kardiorisk> (Дата обращения: 05.04.2016).
- Shevchenko OP, Slesareva Yu, Shevchenko AO. The role of PAPP-A in the development of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease. Russian J Cardiol 2011; 2 (88): 65-71. (in Russ.) Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал 2011; 2 (88): 65-71. DOI:10.15829/1560-4071-2011-2-65-71
- Li X, Liu Q, Zhou T. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. Med Hypotheses 2008; 70 (3): 597-9.
- Rossen M, Iversen K, Teisner A, et al. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome. Clin Biochem 2007; 40 (7): 478-84.
- Conover ChA, Harrington SC, Bale LK. Differential Regulation of Pregnancy Associated Plasma Protein-A in Human Coronary Artery Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Growth Horm. IGF Res 2008; 18 (3): 213-20.
- Consuegra-Sanchez L. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein levels in patients with chronic stable angina pectoris. Clin Chim Acta 2008; 391: 18-23.
- Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. Clin Biochem 2002; 35: 531-8.
- Beaudeux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 7-10.
- Bunn RC, Fowlkes JL. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 176-81.
- Ceska R, Stulc T, Zima T. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to. Atherosclerosis 2003; 166: 195-6.
- Martynov AI, Voevoda MI, Arutyunov GP, et al. Clinical efficacy of early diagnosis of acute myocardial infarction using protein that binds fatty acid. Russian J Cardiol 2012; 3 (95): 7-11. (in Russ.) Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П. и др. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. Российский кардиологический журнал 2012; 3 (95): 7-11. DOI:10.15829/1560-4071-2012-3-7-11
- Kayumova GHK, Razin VA. Analysis of the growth and damage markers in acute coronary syndrome. Cardiology of Uzbekistan J; 2015; 2: 169. (in Russ.) Каюмова Г.Х., Разин В.А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. Кардиология Узбекистана 2015; 2: 169.
- Razin VA, Kayumova GHK, Chernysheva EV. Plasma protein in acute coronary. Ulyanovsk biomedical J 2013; 4: 16-9. (in Russ.) Разин В.А., Каюмова Г.Х., Чернышева Е.В. Протеин плазмы при остром коронарном. Ульяновский медико-биологический журнал 2013; 4: 16-9.
- Razin VA, Gimaev RH, Chernysheva EV, et al. Markers of myocardial fibrosis in acute coronary syndromes. Ulyanovsk biomedical J 2014; 1: 19-24. (in Russ.) Разин В.А., Гимаев Р.Х., Чернышева Е.В. и др. Маркеры фиброза миокарда при остром коронарном синдроме. Ульяновский медико-биологический журнал 2014; 1: 19-24.
- Sapozhnikov AN, Razin AB, Chernysheva EV, et al. Pregnancy of associated plasma protein A with acute coronary. Saratov Scientific Med J 2014; 1: 92-5. (in Russ.) Сапожников А.Н., Разин В.А., Чернышева Е.В. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при остром коронарном синдроме. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 1: 92-5).

Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла

Иванчина А. Е.¹, Копылов Ф. Ю.¹, Самойленко И. В.^{1,2}, Сыркин А. Л.¹, Серова М. В.¹

¹ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова” Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ “Городская клиническая больница № 4 ДЗМ”. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции (МЖС) в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и документированной ФП в анамнезе по сравнению со стандартной двухкамерной электростимуляцией (DDDR).

Материал и методы. Работа является одноцентровым, проспективным, рандомизированным исследованием с последовательным включением 74 пациентов, имеющих показания к постоянной DDDR электростимуляции по причине СССУ в сочетании с документированной ФП в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в группу DDDR электростимуляции (n=36) и группу с активированными алгоритмами МЖС (n=38). Процедура проверки электрокардиостимулятора (ЭКС) проводилась каждые 6 мес. в течение 1 г после имплантации устройства. В ходе визитов сохранялась диагностическая информация из памяти ЭКС, такая как информация об эпизодах высокой предсердной частоты — бремя ФП, количество и длительность эпизодов ФП. Первичными конечными точками были бремя ФП (“AF burden”) и время до развития персистирующей формы ФП.

Результаты. В ходе исследования не было выявлено статистически значимого различия в бремени ФП между группами. Медиана бремени ФП составила 6,0 мин/сут. (25-75-й перцентили: 0-42 мин/сут.)

в группе DDDR, 6,0 мин/сут. в группе МЖС (25-75-й перцентили: 0-42 мин/сут., p=0,67). Развитие персистирующей формы ФП было зарегистрировано у 5 пациентов, у 3 (8,6%) пациентов из группы DDDR и у 2 (5,3%) из группы МЖС (ОР 1,25, 95% ДИ 0,2-7,98, p=0,47). Медикаментозную или электрическую кардиоверсию выполнили 9 (25,7%) пациентам из группы DDDR и 12 (31,6%) пациентам из группы МЖС (ОР 0,86, 95% ДИ 0,31-2,38, p=0,39).

Заключение. Не было продемонстрировано преимуществ использования алгоритмов МЖС в краткосрочном периоде наблюдения в снижении бремени ФП и в профилактике ее прогрессирования до персистирующей формы у пациентов с СССУ и анамнезом пароксизмальной формы ФП по сравнению со стандартным DDDR режимом ЭКС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, двухкамерный электрокардиостимулятор, минимизация правожелудочковой электростимуляции.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 76–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-76-81>

Поступила 13/10-2017

Принята к публикации 01/11-2017

Significance of the algorithms on minimization of right-ventricular electrostimulation in prevention of atrial fibrillation progression in patients with sick sinus syndrome

Ivanchina A. E.¹, Kopylov F. Yu.¹, Samoilenko I. V.^{1,2}, Syrkin A. L.¹, Serova M. V.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ²SBHI City Clinical Hospital № 4. Moscow, Russia

Aim. To assess the efficacy of algorithms for minimization of the right-ventricular stimulation (MVS) for prevention of atrial fibrillation (AF) progression in patients with sick sinus node syndrome (SSS) and documented AF in anamnesis, comparing to standard bi-chamber electrical stimulation (DDDR).

Material and methods. The study was one-center, prospective, randomized trial with consequent 74 patients inclusion, who had indications to permanent DDDR due to SSS and AF in anamnesis. Patients were randomized to DDDR group (n=36) and active MVS (n=38) group. Procedure of electrocardiostimulator (ECS) maintenance was done at 6 months and 1 year. During follow-up visits, information was saved in the ECS memory, as the data on AF burden. Primary endpoints were AF burden and time to persistent AF onset.

Results. During the study, there were no significant differences in AF burden between the groups. Median of AF burden was 6,0 min/day (25-

75 percentiles: 0-42 min/day) in DDDR, and 6,0 min/day (25-75 perc.: 0-42 min/day; p=0,67) in MVS group. Persistent AF development was registered in 5 patients, of those 3 (8,6%) in DDDR and in 2 (5,3%) in MVS (HR 1,25; 95% CI 0,2-7,98; p=0,47). Medication or electrocardioversion was done for 9 (25,7%) patients from DDDR and 12 (31,6%) from MVS groups (HR 0,86, 95% CI 0,31-2,38, p=0,39).

Conclusion. There was no benefit of MVS algorithms in short term period in decrease of AF burden and in its progression prevention towards persistent AF in SSS patients with the anamnesis of paroxysmal AF, comparing to standard DDDR regimen of ECS.

Key words: atrial fibrillation, sick sinus syndrome, dual chamber pacemaker, minimized right ventricle stimulation.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 76–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-76-81>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 427-67-89

e-mail: anna.ivanchina@live.com

[Иванчина А. Е.* — аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры, Самойленко И. В. — к.м.н., доцент кафедры, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и кардиостимуляции, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Серова М. В. — к.м.н., н.с. НИО Кардиологии].

AB — атриовентрикулярный, ВЭГМ — внутрисердечные электрограммы, ДИ — доверительный интервал, МЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции, ОР — отношение рисков, ПЖ — правожелудочковая/правый желудочек, ПТ — предсердная тахикардия, СН — сердечная недостаточность, CCCU — синдром слабости синусового узла, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, AAIR — однокammerная предсердная электростимуляция, DDDR — двухкамерная электростимуляция, VVIR — однокammerная желудочковая электростимуляция.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, которое ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта, сердечной недостаточности, госпитализаций, а также с ухудшением качества жизни [1].

По некоторым оценкам, в 2010г в мире ФП страдали 33,5 млн человек и на фоне старения населения этот показатель, вероятно, увеличится [2]. Распространенность ФП у пациентов, нуждающихся в постоянной электрокардиостимуляции, достаточно высока [3]. Тем не менее, выбор оптимального режима электростимуляции у пациентов с документированной ФП в анамнезе на момент имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) до сих пор остается неясным.

Однокammerная желудочковая электростимуляция (режим VVIR) по сравнению с предсердной и/или двухкамерной электростимуляцией (режимы AAIR и DDDR) повышала риск развития ФП [4]. В то же время у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) выбор между AAIR и DDDR режимами остается противоречивым [5, 6]. AAIR электростимуляция обеспечивает физиологическую активацию желудочков через систему Гиса-Пуркинье, но не позволяет защитить пациентов с CCCU от потенциального риска развития нарушений атриовентрикулярного (AB) проведения, что приводит к необходимости имплантации желудочкового электрода таким пациентам [6]. DDDR электростимуляция предупреждает развитие брадикардии по причине АВ-блокада, однако может привести к “немотивированной” правожелудочковой (ПЖ) электростимуляции с развитием желудочковой диссинхронии. Избыточная ПЖ электростимуляция потенциально опасна для оперированных больных из-за увеличения риска развития сердечной недостаточности (СН) и ФП [7, 8]. В настоящее время современные двухкамерные ЭКС оснащены специальными алгоритмами, которые способны снизить долю ПЖ электростимуляции до уровня реальной потребности у конкретного больного. У пациентов с CCCU применение алгоритмов минимизации ПЖ стимуляции (МЖС) было связано со снижением риска развития персистирующей формы ФП [8]. В настоящем исследовании дана оценка эффектов ПЖ электростимуляции и алгоритмов МЖС на прогрессирование ФП у пациентов с CCCU и анамнезом пароксизмальной формы ФП.

Материал и методы

Представленная работа является одноцентровым, проспективным, рандомизированным исследованием. Все

пациенты на этапе включения в исследование подписали добровольное информированное согласие на участие. Критерием включения в исследование было наличие показаний к постоянной DDDR электрокардиостимуляции по причине CCCU в сочетании с пароксизмальной формой предсердной тахикардии (ПТ) — по крайней мере, 1 эпизод ФП или трепетания предсердий (ТП), документированный при электрокардиографии (ЭКГ) или холтеровского мониторирования ЭКГ. Критериями не включения служили: АВ-блокада 2 и 3 степеней, радиочастотная абляция АВ-соединения, персистирующая и постоянная формы ПТ, нестабильная стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда в течение 3 мес., застойная СН.

Пациентам были имплантированы двухкамерные ЭКС с биполярными электродами в ушке правого предсердия и верхушке ПЖ с функцией записи и хранения информации о нарушениях ритма сердца. ЭКС, использованные в настоящей работе, имеют высокую чувствительность и специфичность детекции ПТ [9]. Все модели имплантированных ЭКС оснащены алгоритмами МЖС: Vitatron (ReducedVP+), Medtronic (SearchAV+), St. Jude Medical (Ventricular Intrinsic Preference), Medtronic (Managed Ventricular Pacing). Эти алгоритмы можно подразделить на две группы. Алгоритмы ReducedVP+, SearchAV+ и Ventricular intrinsic preference (VIP), работающие в двухкамерном режиме с автоматическим удлинением АВ-интервала до запрограммированных значений, во время которого ожидается собственное желудочковое сокращение. При регистрации спонтанного желудочкового комплекса на протяжении расширенных АВ-задержек АВ-интервал сохраняется длинным. При отсутствии спонтанного желудочкового события АВ-интервал возвращается к базовым значениям.

Другая группа алгоритмов, являясь разновидностью DDDR режима, функционально работает в AAIR режиме, осуществляя страховочную желудочковую электростимуляцию лишь в случае нарушения АВ-проведения. К таким алгоритмам относится: Managed Ventricular Pacing (MVP) (таблица 1).

После имплантации все ЭКС были запрограммированы в стандартном DDDR режиме. Через 1 мес. после окончания вводного периода все пациенты были осмотрены для определения исходных параметров и проведения рандомизации. Обязательными требованиями для рандомизации пациентов были: соответствие критериям включения в исследование, а также регистрация синусового ритма на момент рандомизации. Пациенты были рандомизированы в группу стандартной DDDR электростимуляции (группа DDDR) и группу минимизации ПЖ электростимуляции (группа МЖС). В дальнейшем процедура проверки ЭКС проводилась каждые 6 мес. в течение 1 года после имплантации. В ходе визитов сохранялась диагностическая информация из памяти ЭКС, такая как информация об эпизодах высокой предсердной частоты — бремя ФП, количество и длительность эпизодов ПТ, доли предсердной и ПЖ электростимуляции. В продолжение первых 6 мес. исследования в обеих группах были запрограммированы в стандартном DDDR режиме. Через 6 мес. в группе МЖС были активированы алгоритмы,

Таблица 1

Модели имплантированных кардиостимуляторов и варианты алгоритмов МЖС

Модель ЭКС, n	DDDR (n=36)	МЖС (n=38)	Вариант алгоритма МЖС	Принцип работы алгоритма МЖС
Medtronic Adapta DR*	10	10	Managed Ventricular Pacing (MVP)	AAIR электростимуляция с переключением в DDDR режим в случае потери АВ-проведения
			SearchAV+	DDDR электростимуляция с оптимизацией АВ-интервала
Medtronic Sensia DR	2	3	SearchAV+	DDDR электростимуляция с оптимизацией АВ-интервала
Vitatron E60 DR, G70 DR	21	22	ReducedVP+	
St. Jude Medical Zephyr XL DR 5826	3	3	Ventricular Intrinsic Preference (VIP)	

Примечание: * — модель ЭКС Adapta DR оснащена двумя алгоритмами, МЖС — Managed Ventricular Pacing и SearchAV+.

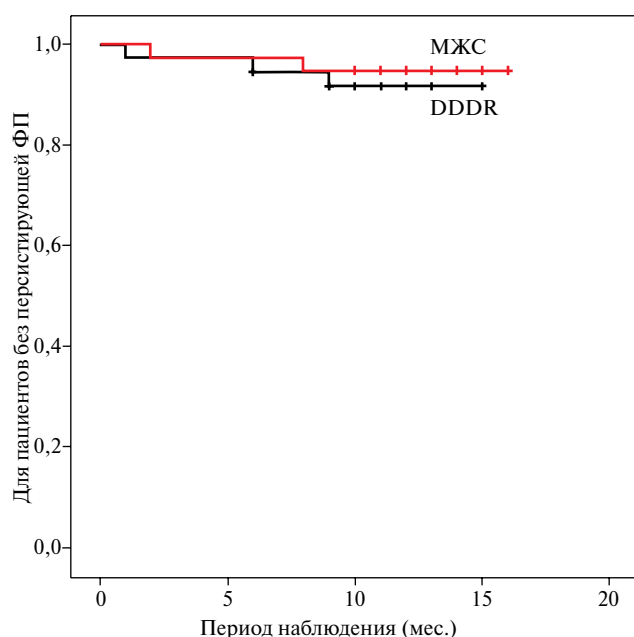


Рис. 1 Метод Каплана-Мейера. Кривая времени до развития персистирующей формы ФП.

уменьшающие ПЖ электростимуляцию, тогда как в DDDR группе параметры электростимуляции остались прежними. Алгоритмы детекции ПТ, переключения режима (mode switching) и записи внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ) были активированы у всех пациентов. Случаи ПТ подтверждались просмотром сохраненных ВЭГМ, когда это было возможно.

Конечные точки

Первичными конечными точками были: бремя ФП и время до развития персистирующей формы ФП. Бремя ФП определялось как общая продолжительность ПТ, деленная на время наблюдения. Персистирующая форма ФП была определена как эпизод ПТ, длящийся минимум по 22 ч в сут. в течение 7 последовательных сут. или регистрация ФП на двух последовательных плановых проверках ЭКС [1, 8, 10]. Вторичные конечные точки включали в себя процедуру медикаментозной или электрической кардиоверсии, доли предсердной и ПЖ электростимуляции, выраженные в процентах.

Статистический анализ. Время до развития персистирующей формы ФП графически представлено мето-

дом Каплана-Мейера, оценка достоверности различий кривых выживаемости выполнена с помощью лог-ранк теста. С помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса были вычислены значения отношения рисков (ОР) и их доверительный интервал (ДИ).

Бремя ФП, а также доли предсердной и ПЖ электростимуляции были проанализированы с помощью теста Вилкоксона ранговых сумм. Для сравнения категориальных переменных был использован χ^2 тест, непрерывных переменных — t-тест. Показатель достоверности различий $p < 0,05$ был принят как статистически значимый. IBMSPSS версия 18.0 была использована для статистического анализа результатов.

Результаты

В исследование было последовательно включены 74 пациента, которым в период с ноября 2012г по июль 2014г были имплантированы двухкамерные ЭКС в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГКБ №4 (г. Москва). Средний возраст пациентов — $74,5 \pm 6,6$ лет, 11 (14,9%) были мужчины. Клинико-демографические характеристики пациентов статистически не различались между группами (таблица 2). Медиана (25-75-й перцентили) периода наблюдения составила 11 (10-12) мес. в группе DDDR и 12 (11-12) мес. в группе МЖС.

В течение всего периода наблюдения не было выявлено статистически значимого различия в бремени ФП между группами. Медиана бремени ФП составила 6,0 мин/сут. (25-75-й перцентили: 0-42 мин/сут.) в группе DDDR, 6,0 мин/сут. в группе МЖС (25-75-й перцентили: 0-42 мин/сут., $p = 0,67$).

Развитие персистирующей формы ФП было зарегистрировано у 5 пациентов, у 3 (8,6%) пациентов из группы DDDR и у 2 (5,3%) — из группы МЖС (ОР 1,25, 95% ДИ 0,2-7,98, $p = 0,47$). На рисунке 1 изображены кривые времени до развития персистирующей формы ФП, построенные методом Каплана-Мейера.

Медикаментозную или электрическую кардиоверсию проводили 9 (25,7%) пациентам из группы

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика групп

Показатель	DDDR	МЖС	Значение p
n	36	38	
Возраст (лет), M (SD)	74,7 (7,1)	74,2 (5,9)	0,8
Мужчин, n (%)	5 (13,9)	6 (15,4)	0,8
Гипертоническая болезнь, n (%)	35 (97,2)	37 (94,9)	0,52
Предшествующий инфаркт миокарда, n (%)	7 (19,4)	6 (15,4)	0,34
Предшествующий инсульт или ТИА, n (%)	5 (13,9)	6 (15,4)	0,61
Сахарный диабет, n (%)	3 (8,3)	4 (10,3)	0,53
ХСН NYHA класс $\geq$ II, n (%)	4 (11,1)	5 (12,8)	0,9
ФВ ЛЖ (%), M (SD)	61 (7,2)	61 (7,9)	0,9
Переднезадний размер левого предсердия (мм), M (SD)	41 (5,3)	40 (5,0)	0,3
Заболевания щитовидной железы, n (%)	16 (48,5)	17 (45,9)	0,46
PR интервал (мс), Me (25-75-й перцентили)	185 (160-200)	190 (160-200)	0,5
Лекарственная терапия			
Антикоагулянты, n (%):	27 (75)	31 (79,5)	0,45
Варфарин, n (%)	9 (25)	19 (48,7)	0,02
НПОАК, n (%)	18 (50)	12 (30,8)	0,05
Антиагреганты, n (%)	9 (25)	9 (23,1)	0,45
Антиаритмическая терапия, n (%):	22 (61,2)	23 (59)	
ААП (I класс), n (%)	2 (5,6)	6 (15,4)	0,15
ААП (III класс), n (%)	20 (55,6)	17 (43,6)	0,18
β -АБ, n (%)	24 (66,7)	33 (84,6)	0,07
ИАПФ (БРА), n (%)	31 (86,1)	31 (79,5)	0,31
Статины, n (%)	20 (55,6)	17 (43,6)	0,18

Примечание: ААП — антиаритмические препараты, β -АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, M (SD) — среднее (стандартное отклонение), Me — медиана.

DDDR и 12 (31,6%) из группы МЖС (ОР 0,86, 95% ДИ 0,31-2,38, $p=0,39$).

У 2 (5,6%) больных из группы DDDR был диагностирован ишемический инсульт, один из пациентов получал пероральную антикоагулянтную терапию варфарином (Международное нормализованное отношение не достигло терапевтического значения), второй пациент самостоятельно прервал прием варфарина. У одного из больных по данным памяти ЭКС была зарегистрирована ФП, предшествующая инсульту. Сохранить данные из памяти ЭКС второго больного не удалось в связи с его смертью по причине ишемического инсульта.

Различий в медикаментозной, в т.ч. антиаритмической терапии на этапе включения в исследование между группами не было (таблица 2). После имплантации ЭКС антиаритмическая терапия была изменена у 7 (19,4%) пациентов из группы DDDR и у 9 (23,7%) из группы МЖС ($p=0,44$).

У 11 (31,4%) пациентов из группы DDDR и у 12 (31,6%) из группы МЖС (ОР 1,0, 95% ДИ 0,37-2,68, $p=0,59$) в ходе исследования отсутствовали рецидивы ФП, в т.ч. асимптомные эпизоды аритмии.

Доля предсердной электростимуляции статистически не различалась между группами. Медиана предсердной электростимуляции на 1 этапе исследования в группе DDDR составила 66% (25-75-й перцентили: 54-86%), в группе МЖС — 72% (25-75-й перцентили: 48-93%, $p=0,6$). Медиана предсердной электростимуляции на 2 этапе исследования в группе DDDR составила 70% (25-75-й перцентили: 52-93%), в группе МЖС — 73% (25-75-й перцентили: 59-91%, $p=0,5$).

Доля ПЖ электростимуляции статистически не различалась между группами на 1 этапе исследования. Медиана ПЖ электростимуляции в группе DDDR составила 99% (25-75-й перцентили: 89-99%), в группе МЖС — 99% (25-75-й перцентили: 92-99%, $p=0,8$).

После активации алгоритмов МЖС на 2 этапе исследования медиана ПЖ электростимуляции в группе МЖС была статистически значимо ниже, чем в группе DDDR — медиана 1%, 25-75-й перцентили: 0-9% vs медиана 99%, 25-75-й перцентили: 92-99% соответственно ($p<0,001$). В группе DDDR предсердно-желудочковые интервалы после навязанного предсердного сокращения были запрограм-

Таблица 3

Основные результаты исследования

	DDDR (n=36)	МЖС (n=38)	Значение p
Персистирующая форма ФП, n (%)	3 (8,6)	2 (5,3)	0,47
Бремя ФП (мин/сут.), Ме (25-75-й перцентили)	6,0 (0-42)	6,0 (0-42)	0,67
Медикаментозная/электрическая кардиоверсия, n (%)	9 (25,7)	12 (31,6)	0,39
Доля ПЖ электростимуляции на 2 этапе, Ме (25-75-й перцентили)	99 (92-99)	1 (0-9)	<0,001

Примечание: Ме — медиана.

мированы на уровне 180 мс, после собственного предсердного сокращения — на уровне 150 мс.

Основные результаты работы представлены в таблице 3.

Обсуждение

Настоящее исследование не продемонстрировало преимуществ применения алгоритмов МЖС в краткосрочном периоде наблюдения в снижении бремени ФП и в профилактике ее прогрессирования до персистирующей формы у больных с CCCУ по сравнению со стандартной DDDR.

По данным выполненных исследований было выявлено, что бремя ФП является независимым предиктором развития ишемического инсульта, а каждый дополнительный час ФП, детектированный с помощью имплантируемого сердечного устройства: ЭКС имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии ассоциирован с повышением риска развития инсульта [11]. Таким образом, представляется крайне важной профилактика прогрессирования ФП, в т.ч. с использованием возможностей современных двухкамерных ЭКС.

У пациентов с ЭКС поиск оптимального режима электрокардиостимуляции с целью профилактики развития и прогрессирования ФП являлся предметом изучения многих исследователей [6-8, 10, 12].

Анализ результатов исследования SAVE PACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction) показал снижение риска развития персистирующей формы ФП при использовании двухкамерной электрокардиостимуляции с активированными алгоритмами МЖС в сравнении с DDDR режимом с короткими АВ-задержками (120-180 мс) [8]. В настоящем исследовании не было выявлено различий между группами по частоте развития персистирующей формы ФП, такое несоответствие результатов может быть объяснено различиями в популяциях больных. В этой работе критерием включения являлось наличие документированной ФП в анамнезе, тогда как в исследовании SAVE PACE доля таких пациентов не превышала 47% [8].

В исследовании DANPACE (The Danish multicenter randomised trial on single lead atrial vs. dual

chamber pacing in sick sinus syndrome) сравнивали эффекты AAIR и DDDR электростимуляции у пациентов с CCCУ. В течение 5-летнего периода наблюдения между группами отсутствовали достоверные различия в развитии постоянной формы ФП, однако в группе AAIR стимуляции выявлена большая частота пароксизмальной формы ФП по сравнению с DDDR режимом. При подробном анализе был получен проаритмический эффект AAIR режима в группе пациентов с удлинённым >180 мс исходным PQ интервалом и увеличением диаметра левого предсердия. Помимо этого, анализ подгрупп пациентов показал, что частота развития пароксизмальной формы ФП была статистически ниже в группе DDDR по сравнению с группой AAIR только в подгруппе пациентов без анамнеза ФП, а в группе пациентов с анамнезом ФП различий выявлено не было [6, 12].

В исследовании MINERVA (MINimizE Right Ventricular pacing to prevent Atrial fibrillation and heart failure) у пациентов с CCCУ и анамнезом пароксизмальной или персистирующей формы ФП оценивалась эффективность алгоритмов МЖС (алгоритм MVP) с предсердной превентивной и антитахикардической стимуляцией. Снижение бремени ФП и развития постоянной формы ФП наблюдалось лишь в группе больных, которым активировали сразу 3 группы алгоритмов. Применение только алгоритма по МЖС не привело к снижению бремени ФП и развитию постоянной формы ФП по сравнению со стандартной DDDR электростимуляцией [10].

Эти данные соответствуют результатам представленной работы и позволяют предположить, что режим электростимуляции или применение алгоритмов по МЖС менее важны в отношении дальнейшего прогрессирования ФП в группе пациентов с документированной ФП в анамнезе, и таким образом уже имеющим высокий риск прогрессирования этой аритмии. Тогда как выбор оптимального режима электростимуляции в целях профилактики развития и прогрессирования ФП более важен у пациентов без анамнеза такого нарушения ритма.

Заключение

У пациентов с CCCУ и пароксизмальной формой ФП в анамнезе не было выявлено статистиче-

ски значимых различий в бремени ФП и в прогрессировании ее до персистирующей формы между стандартным DDDR режимом и DDDR режимом с активацией алгоритмов МЖС. У такой категории

больных режим электростимуляции или применение алгоритмов по МЖС в краткосрочном периоде наблюдения не имеют решающего значения в профилактике прогрессирования ФП.

Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
2. Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-47.
3. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120-9.
4. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006; 114: 11-7.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-329.
6. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 686-96.
7. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-7.
8. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1000-8.
9. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, et al. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 983-92.
10. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2352-62.
11. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of more than 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke Prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35: 508-16.
12. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace* 2012; 14: 682-9.

Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью

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

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва. Россия

Цель. Изучить уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в т.ч. в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 43 пациента с МС, из них 37 больных с ХСН и 33 пациента без МС, среди которых ХСН диагностирована у 17. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Уровень галектина-3 в плазме крови у пациентов с МС достоверно выше по сравнению с группой пациентов без МС — $1,89 \pm 1,71$ нг/мл и $1,03 \pm 0,22$ нг/мл, соответственно. В группе контроля максимальное значение уровня галектина-3 составило 1,5 нг/мл, в то время как в группе пациентов с МС у 27% пациентов значение галектина-3 превышало 3 нг/мл. Установлено, что средние значения уровня галектина-3 статистически достоверно выше в группе пациентов с ХСН ($1,73 \pm 1,59$ нг/мл) по сравнению с пациентами без ХСН ($1,05 \pm 0,26$ нг/мл).

Заключение. Уровень галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, в то время, как у больных с МС в сочетании с ХСН концентрация галектина-3 в крови выше, чем у пациентов без ХСН. Последующее изучение этой связи и понимание возможных механизмов воздействия галектина-3 может быть использовано для повышения эффективности ранней диагностики ХСН у лиц с МС.

Ключевые слова: галектин-3, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 82–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-82-86>

Поступила 22/06-2017

Принята к публикации 20/09-2017

Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure

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

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

Aim. To assess the level of galectin-3 in blood serum of metabolic syndrome patients (MS), with heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 43 patients investigated, with MS, and of those 37 CHF patients and 33 non-CHF, of those 17 had CHF diagnosed. Galectin-3 level in blood serum was measured by immune enzyme assay.

Results. Galectin-3 level in blood plasma of MS patients was significantly higher comparing to the group with no MS — $1,89 \pm 1,71$ ng/mL and $1,03 \pm 0,22$ ng/mL, respectively. In the control group maximum galectin-3 level was 1,5 ng/mL, but in MS group 27% had galectin-3 higher than 3 ng/mL. It was found that mean levels of galectin-3 were significantly

higher in CHF group ($1,73 \pm 1,59$ ng/mL) comparing to non-CHF ($1,05 \pm 0,26$ ng/mL).

Conclusion. Level of galectin-3 in MS patients is higher than in those non-MS, but in MS and CHF galectin-3 concentration is higher than non-CHF. Further elaboration on this relationship might be useful in improvement of CHD and MS diagnostics.

Key words: galectin-3, metabolic syndrome, chronic heart failure.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 82–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-82-86>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, ОБ — окружность бедер, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ТАГ — триацилглицериды, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, IDF — International Diabetes Federation, CRD — carbohydrate recognition domain.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 078-77-54

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

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

Введение

Внедрение инноваций в диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), бесспорно, служит причиной увеличения продолжительности жизни пациентов. Несмотря на это, во всем мире отмечается пропорциональный рост числа больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). ХСН обычно развивается в период конечной стадии сердечно-сосудистого континуума и является исходом большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). В России распространенность ХСН составляет 7%, и достигает 7,9 млн человек [1]. Безусловно, данная ситуация служит дополнительной социальной и экономической нагрузкой на систему здравоохранения [2].

Среди основных причин, приводящих к развитию ХСН, выделяют артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС), на долю которых приходится 88% и 59% случаев, соответственно [1]. Однако, среди факторов риска, которые также в значительной степени влияют на течение и прогноз ХСН, выступает метаболический синдром (МС) [3]. МС встречается в 2 раза чаще, чем распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2), а такие компоненты МС, как инсулинорезистентность, ожирение (Ож) и АГ, выступают прогностическими маркерами практически всех заболеваний ССС, в т.ч. ХСН.

В настоящее время нет “универсального” способа диагностики ХСН. Как правило, обследование пациентов с симптомами, указывающими на ХСН, включают в себя клиническую оценку анамнеза и физический осмотр; анализ данных электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенограммы органов грудной клетки и эхокардиографии (ЭхоКГ); анализ лабораторных показателей, в т.ч. оценка измерений уровня мозгового натрийуретического гормона или его N-концевого фрагмента [1]. Для того чтобы улучшить прогноз таких больных важно не только применять современные методы терапии, но и своевременно выявлять лиц из группы риска развития заболевания. Этой связи в последнее время все больше уделяется внимания поиску новых биомаркеров ХСН, которые могут участвовать в патофизиологических механизмах развития заболевания.

Одним из таких маркеров выступает галектин-3. Изучены в общей сложности 15 галектинов млекопитающих, которые разделены на три группы в зависимости от домена, узнающего углеводы (CRD — carbohydrate recognition domain) (рисунк 1).

Галектин-3 имеет уникальную структуру среди других галектинов, и представляет собой химерный белок (химерный-тип), имеющий с одной стороны CRD, с другой — дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс его

олигомеризации. В основном, галектин-3 известен как посредник в процессах роста, прогрессирования и метастазирования опухолей [4-5]. В то же время увеличение уровня галектина-3 отмечается у пациентов с диабетической нефропатией, фиброзом печени и почек, идиопатическим фиброзом легких и хроническим панкреатитом [6-9]. Галектин-3 привлек большое внимание из-за его причастности к патофизиологическим механизмам развития ХСН, т.к. было показано, что этот белок способствует пролиферации фибробластов, отложению коллагена и желудочковой дисфункции [10].

В этой связи, целью представленного исследования было изучение уровня галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с МС, в т.ч. в сочетании с ХСН (МС+ХСН) для определения возможной прогностической роли этого маркера в возникновении ХСН при МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 76 пациентов, которые на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей были разделены на две группы: основная группа (n=43) — пациенты с МС (МС+) и контрольная группа (n=33) — пациенты без МС (МС-). Из 76 пациентов 61,8% — женщины: 25 в основной и 22 в контрольной группах и 38,2% — мужчины: 18 в группе МС+ и 11 в контрольной группе, соответственно. Средний возраст пациентов в группе МС+ на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет, в группе контроля (МС-) — $60 \pm 14,7$ лет.

Для включения пациентов в группу МС+ использовались основные критерии Международной Федерации по сахарному диабету (IDF — International Diabetes Federation) 2005г [11]:

Основной критерий:

- Ож центрального типа (абдоминальное): окружность талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин.

Дополнительные критерии:

- повышенный уровень триацилглицеридов (ТАГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;

- пониженный уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $<1,03$ ммоль/л у мужчин и $<1,29$ ммоль/л у женщин;

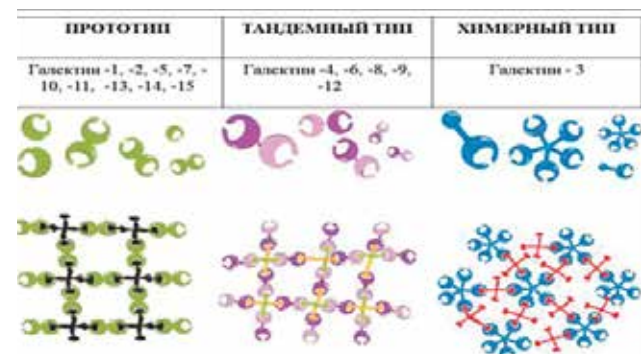


Рис. 1 Структурная организация галектинов (4, с дополнениями).

- АГ — уровень систолического артериального давления (САД) >130 мм рт.ст. или уровень диастолического АД (ДАД) >85 мм рт.ст.;

- повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак >5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД-2.

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

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

- длительность анамнеза хирургического вмешательства <6 мес., в т.ч. аортокоронарное шунтирование, ангиопластика;

- недавно перенесенные инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения;

- тяжелая неконтролируемая АГ;

- врожденные и приобретенные пороки сердца;

- постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий;

- выраженные почечная недостаточность, печеночная недостаточность;

- вторичные заболевания печени, приводящие к стеатозу печени, в т.ч. генетические;

- аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров;

- злокачественные новообразования любой локализации, в т.ч. гепатоцеллюлярная карцинома;

- заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 мес., беременность, декомпенсация СД-2, СД 1 типа, любые системные заболевания;

- психические заболевания;

- нестабильное эндокринное заболевание — гипотиреоз, тиреотоксикоз, а также прием глюкокортикоидов;

- злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алкоголя: >20 г/сут. для мужчин и 10 г/сут. для женщин, стигмы употребления алкоголя, биохимические маркеры употребления алкоголя, а также при необходимости проводилось общение с родственниками пациента).

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее выяснение жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследования. Уровень галектина-3 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов “Platinum ELISA” фирмы eBioscience (Австрия).

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

Всем пациентам регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях с целью исключения признаков ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма, проводимости и электролитных расстройств. Гемодинамику сердца оценивали с помощью ЭхоКГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обработку результатов проводили с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft

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

Результаты

Основные характеристики комплексного обследования больных представлены в таблице 1.

Участники группы МС+ чаще имели отягощенную наследственность по заболеваниям, входящим в критерии МС. В частности, статистически достоверная наследственная отягощенность зафиксирована по АГ — у пациентов из группы МС+ она составила 74,4%, в то время как в группе МС- этот показатель не превышал 36,4%; по Ож — 65,1% в группе МС+ и 9,0% в группе МС-; по СД-2 — 18,6% vs 3%; по дислипидемии, ранней ИБС и/или нарушению мозгового кровообращения — 48,8% vs 15,1%. Для всех вышеуказанных различий между группами достигнут уровень статистической достоверности ($p < 0,05$).

ХСН диагностирована у 81,4% пациентов из группы МС+ и у 51,9% в группе МС- ($p = 0,006$).

Жалобы, характерные для сердечной недостаточности, в группе МС- имели менее выраженные симптомы в сравнении с пациентами группы МС+. Такие жалобы, как одышка в покое, отеки нижних конечностей, ортопноэ распределились следующим образом: 6,1%, 15,2% и 3,0% случаев в группе МС- vs 30,2%, 39,5% и 20,9% в группе МС+, соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов группы МС+ диагностировали достоверно более высокий функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA (New York Heart Association) по сравнению с пациентами из группы МС-.

При оценке среднего уровня галектина-3 в группе МС+ удалось установить, что этот показатель оказался достоверно выше и составил $1,89 \pm 1,71$ нг/мл, по сравнению с группой МС- — $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p = 0,006$). Следует отметить, что в группе МС- максимальное значение уровня галектина-3 составило 1,5 нг/мл, в то время как в группе МС+ у 27% пациентов

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Параметры	Группа МС+, n=43	Группа МС-, n=33	p, по Пирсону
Средний возраст, годы	62,7±10,3	60±14,7	=0,36
Пол, М/Ж	41,9%/58,1%	33,3%/66,7%	=0,49
ИМТ, кг/м ²	33,71±6,5	23,88±2,44	<0,001
ОТ, см	107,9±14,4	81,7±10,8	<0,001
ОТ/ОБ	0,97±0,08	0,83±0,07	<0,001
Ож, степень (критерии ВОЗ, 1997)	Избыточная масса тела — 27,9% 1 ст. — 32,6% 2 ст. — 20,9% 3 ст. — 18,6%	Избыточная масса тела — 24,2%	<0,001
Сравнение по данным анамнеза и характеристикам работы ССС			
САД, мм рт.ст.	182±11,1	152±29,7	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	102,3±6,6	90±14,8	<0,001
Курение	16,3 %	3%	=0,064
Длительность анамнеза по АГ, годы	17,4±9,8	12,03±11,42	=0,030
Степень АГ	1 — 2,3% 2 — 21% 3 — 76,7	1 — 0% 2 — 24,2% 3 — 42,4%	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7,0%	6,1%	=0,625
Инфаркт миокарда в анамнезе	32,6%	6,1%	=0,004
ОХ, ммоль/л	6,42±1,27	6,05±1,16	=0,194
ТАГ, ммоль/л	1,57±0,95	1,12±0,52	=0,017
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,35±0,25	0,25±0,1	=0,042
ХС ЛНП, ммоль/л	4,6±1,16	3,6±1,02	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09±0,24	1,47±0,28	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,59±1,64	5,05±0,6	<0,001
Фракция выброса левого желудочка, %	57,7±9,2	63±6,4	=0,006
Гипертрофия левого желудочка по ЭхоКГ	74,4%	30,4%	=0,001

Примечание: ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, М/Ж — мужчины/женщины.

значение галектина-3 превышало 3 нг/мл (максимальные значения составили 8,5 нг/мл).

Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем галектина-3 признаками ХСН ($r=0,34$, $p=0,04$). Установлено, что средние значения уровня галектина-3 статистически достоверно выше у пациентов с ХСН — $1,73\pm1,59$ нг/мл, по сравнению с пациентами без ХСН — $1,05\pm0,26$ нг/мл.

Взаимосвязи между средним уровнем галектина-3 и возрастом больных, ИМТ, степенью Ож, основными клиническими проявлениями ХСН, длительностью анамнеза ХСН, сопутствующей патологией, фракцией выброса левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, основным лабораторными показателями, ЭКГ параметрами, уровнем креатинина крови и патологией почек (в исследовании отсутствовали пациенты с выраженной почечной дисфункцией) не выявлено.

Обсуждение

Галектин-3 участвует в ряде физиологических и патологических процессов, среди которых —

эмбриогенез, адгезия, пролиферация и апоптоз клеток, модулирование иммунного ответа и др. Наибольшая экспрессия галектина-3 отмечается в легких, надпочечниках, селезенке, желудке, толстом кишечнике, матке и яичниках, в меньшей степени — в сердце, печени, почках, головном мозге.

Место основной локализации галектина-3 — фибробласт; оно зависит от функционального состояния клетки. В состоянии покоя галектин-3 находится преимущественно в цитозоле, а при делении клетки — в ядре. При повреждении клеток, что имеет место в процессе развития ХСН, галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство, что, в свою очередь, ведет к активации находящихся в покое фибробластов и их последующему размножению [12].

В ряде исследований отмечается повышение уровня галектина-3 у пациентов с Ож, фибрилляцией предсердий и МС, с предиабетом и СД-2 [13-15]. В представленной работе взаимосвязи между уровнем галектина-3 и наличием нарушения толерантности к глюкозе, СД-2, уровнем глюкозы не установлено. Одновременно, средний уровень

галектина-3 в группе МС+ оказался достоверно выше по сравнению с группой МС- — $1,89 \pm 1,71$ нг/мл vs $1,03 \pm 0,22$ нг/мл ($p=0,006$).

Появляется все больше информации об увеличении синтеза галектина-3 у пациентов с ХСН [9]. Известно, что галектин-3 оказывает влияние на скорость фиброза миокарда, и потенцирует развитие ХСН [16]. Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка отмечается достоверное увеличение уровня галектина-3 вне зависимости от этиологии ХСН, что позволяет рассматривать его в качестве маркера этой патологии [17]. В исследовании DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure project) удалось установить, что уровень галектина-3 может выступать в роли достоверного маркера риска наступления смертельного исхода у пациентов с ХСН III-IV ФК [18]. Более того, имеется ряд крупных клинических исследований, свидетельствующих о том, что уровень галектина-3 служит более достоверным критерием прогноза течения ХСН по сравнению с мозговым натрийуретическим пептидом [19]. На основе результатов этих и других клинических работ Американская сердечная ассоциация в 2013г регламентировала использование галектина-3 как дополнительного маркера

стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов — смерть и повторная госпитализация [20].

Согласно полученным результатам, средние значения уровня галектина-3 статистически достоверно выше у пациентов с ХСН ($1,73 \pm 1,59$ нг/мл) по сравнению с группой без ХСН ($1,05 \pm 0,26$ нг/мл) ($r=0,34$, $p<0,05$). Более высокий показатель уровня галектина-3 у всех пациентов из группы МС можно расценивать как свидетельство более выраженного фиброза сердца у этой группы пациентов. На основе полученных данных можно предположить, что галектин-3 может быть перспективной молекулой для оценки состояния и клинического течения у пациентов с МС и ХСН.

Заключение

Уровень маркера фиброза галектина-3 у больных с МС выше, чем у пациентов без МС. Содержание в плазме крови галектина-3 у больных с МС в сочетании с ХСН выше, чем у пациентов без этой патологии. Последующее изучение такой ассоциации и понимание возможных механизмов воздействия галектина-3 могут быть использованы для повышения эффективности ранней диагностики ХСН у лиц с МС.

Литература

- Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, Boytsov SA. Diagnostic significance of biological markers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Russian Heart Failure Journal 2015; 1 (88): 43-51. (in Russ.) Базаева Е. В., Мясников Р. П., Метельская В. А., Бойцов С. А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Сердечная Недостаточность 2015; 1 (88): 43-51.
- Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. Kardiologiya 2014; 54 (4): 60-7. (in Russ.) Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2014; 54 (4): 60-7.
- Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabet Med 2003; 20 (9): 693-702.
- Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev Mol 2008; e17-39.
- Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozlowski EO, et al. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. Front Oncol 2014; 4: 138.
- Iacobini C, Amadio L, Oddi G, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S264-70.
- Jiang JX, Chen X, Hsu DK, et al. Galectin-3 modulates phagocytosis-induced stellate cell activation and liver fibrosis in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012; 302: G439-46.
- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol 2010; 99: 323-8.
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail 2009; 11: 811-7.
- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation 2004; 110: 3121-8.
- Alberti KGM, Zimmet PZ, Shaw JE. The Metabolic Syndrome — a new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. Lancet 2005; 366: 1059-62.
- Lin HM, Moon BK, Yu F, Kim HR. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis. Carcinogenesis 2000; 21: 1941-5.
- Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metelskaya VA, Boytsov SA. Diagnostic value of biochemical markers in patients with chronic heart failure with reduced, borderline and preserved left ventricular ejection fraction. Kardiologiya 2017; 57 (3): 39-45. (in Russ.) Базаева Е. В., Мясников Р. П., Метельская В. А., Бойцов С. А. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология 2017; 57 (3): 39-45.
- Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Hypertension 2014; 5: 49-83. (in Russ.) Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е. и др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия 2014; 5: 49-83.
- Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? J Endocrinol Invest 2014; 38 (5): 1-7.
- Drapkina OM, Dubolazova JuV. Characteristics of pulse wave c in patients with arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Russian Medical News 2012; 17 (4): 20-31. (in Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Характеристики пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российские Медицинские Вести 2012; 17 (4): 20-31.
- De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail 2009; 11: 811-7.
- Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. Clin Chim Acta 2009; 409: 96-9.
- Lakomkin SV, Skvortsov AA, Gorjunova TV, et al. Galectin-3 — a new marker of diagnosis and prognosis of chronic heart failure. Kardiologiya 2012; 3: 45-52. (in Russ.) Лакомкин С. В., Скворцов А. А., Горюнова Т. В. и др. Галектин-3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2012; 3: 45-52.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2013; 62: e147-239.

Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью

Шукуров Р. Т., Абдуллаев Т. А.

АО “Республиканский специализированный центр кардиологии”. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучение и анализ клинико-гемодинамических проявлений сердечной недостаточности (СН) у больных с ишемической патологией.

Материал и методы. Обследованы 120 больных с хронической СН (ХСН) в возрасте 42-89 лет, с изучением у них гендерных показателей и коморбидности в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): сохранная ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ (СН-сФВ) и низкая ФВ ЛЖ $< 45\%$ (СН-нФВ).

Результаты. В преобладающем большинстве случаев этиологической причиной ХСН явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 58,8%, и в более половины случаев (68,3%) она сочеталась с артериальной гипертензией (АГ). Изучение ХСН у больных с различными показателями ФВ ЛЖ показало, что в обеих группах преобладали мужчины. В группе СН-нФВ было больше больных с избыточным весом (41,1%), а в группе СН-сФВ — достоверно больше с ожирением (51,6%). У пациентов с СН-нФВ главными определяющими при поражении миокарда являются перенесенные инфаркты миокарда (91,1%), а у больных с СН-сФВ сочетание ИБС + АГ (81,3%), ожирение (51,6%) и сахарный диабет (43,8%). Внесердечная коморбидность у больных с СН-нФВ представлена хронической обструктивной болезнью легких (26,8%) и облитерирующим атеро-

склерозом артерий нижних конечностей (17,9%), а группа СН-сФВ — застойной пневмонией (23,4%) и варикозной болезнью вен нижних конечностей (34,4%).

Заключение. Пациенты с СН-нФВ — это больные преимущественно ИБС с факторами риска: курение, злоупотребление алкоголем, чрезмерная физическая нагрузка. Пациентов с СН-сФВ составили преимущественно больные ИБС + АГ, у большинства из которых имеются метаболические нарушения. Большая частота варикозной болезни и пневмонии у больных с СН-сФВ объясняется ожирением и большой частотой сахарного диабета. Случаи сосудистой деменции среди больных с СН-сФВ связано с большей частотой АГ и ее осложнений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, коморбидность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 87–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-87-91>

Поступила 07/12-2016

Принята к публикации 18/05-2017

Gender difference and comorbidities in chronic heart failure patients

Shukurov R. T., Abdullaev T. A.

JSC Republic Specialized Cardiology Center. Tashkent, Uzbekistan

Aim. Investigation and analysis of clinical-hemodynamic signs of chronic heart failure (CHF) at the age 42-89 y.o., including the assessment of gender and comorbidities, according to ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV): preserved EF LV $\geq 45\%$ (HFpEF) and low EF LV $< 45\%$ (HFrEF).

Material and methods. Totally, 120 CHF patients studied, age 42-89 y.o., with assessment of gender and comorbidities, according to ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV): preserved EF LV $\geq 45\%$ (HFpEF) and low EF LV $< 45\%$ (HFrEF).

Results. In most cases the etiology of CHF was coronary heart disease (CHD) — 58,8%, and in 68,3% cases it was comorbid with arterial hypertension (AH). Assessment of CHF in patients with various EF LV showed that in both groups males predominated. In HFrEF there were more overweight patients (41,1%) and in HFpEF — obesity patients (51,6%). In HFpEF patients main factors leading to myocardial impairment were myocardial infarctions in anamnesis (91,1%), and in HFpEF — CHD

with AH (81,3%), obesity (51,6%) and diabetes (43,8%). Extracardiac comorbidity in HFrEF was mostly chronic obstructive pulmonary (26,8%) and obliterate atherosclerosis of lower extremities arteries (17,9%), and HFpEF — congestion pneumonia (23,4%) and varicose vein disease (34,4%).

Conclusion. Patients with HFpEF — are mostly the CHD patients having risk factors: smoking, alcohol overconsumption, excessive physical exertion. HFpEF patients are mostly CHD+AH, most of them had metabolic disorders. Most cases of varicose vein disease and pneumonia in HFpEF can be explained by obesity and increased rate of diabetes. Cases of vascular dementia in HFpEF patients are related to higher prevalence of AH and its complications.

Key words: heart failure, ejection fraction, left ventricle, comorbidity.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 87–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-87-91>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +9 (9899) 828-51-73

e-mail: ravshan.shukurov@minzdrav.uz

[Шукуров Р. Т. — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе, Абдуллаев Т. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой здравоохранения многих стран, характеризуется неуклонным ростом, связанного со старением населения, улучшением результатов терапевтического и хирургического лечения заболеваний сердца и широкой распространенностью факторов риска [1, 2]. Этиология ХСН за последние 30 лет претерпела значительные изменения и главной причиной ХСН становятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [3, 4].

Традиционно ХСН описывают по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), и исследования последних лет продемонстрировали достоверную связь между случаем госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) и риском смерти больных как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ [5-7]. Исследованиями отмечено, что на тяжесть течения ХСН влияет коморбидное состояние, при этом коморбидность в некоторых случаях может превалировать над сердечной [8-10]. Остается предметом изучения какие нозологии преобладают и являются определяющими в формировании “клинического образа” больного с низкой и сохранной ФВ, насколько выражены отличия по полу, возрасту, факторам риска, сердечной и внесердечной коморбидности?

Целью этой работы явилось изучение и анализ клинико-гемодинамических проявлений СН у больных с различной этиологией, госпитализированных в стационарные отделения Республиканского специализированного центра кардиологии.

Материал и методы

За период с сентября по октябрь 2015г в приемное отделение Республиканского специализированного центра кардиологии обратились 1260 больных. Предпринятое врачом приемного отделения несложное обследование — осмотр больного был фактически первым целевым направлением на диагностику СН и включал: сбор анамнеза и ознакомление с выписками после прежних госпитализаций, клинический осмотр — измерение артериального давления, частоту сердечных сокращений, оценка выраженности отеков нижних конечностей, наличие одышки в покое или при ходьбе, аускультация. Затем в стационарных условиях в течение первых 3 сут. проводили исследо-

вания: электрокардиография, эхокардиография, R-графия грудной клетки, клинические и биохимические анализы крови, тест с 6-минутной ходьбой, оценку клинического состояния по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния при ХСН), определение индекса массы тела (ИМТ) [11, 12].

По результатам исследования типичные клинические симптомы и гемодинамические признаки СН выявлены у 611 (48,5%) больных. Состояние больных оценивали в соответствии с классификацией ХСН, предложенной обществом специалистов по сердечной недостаточности, предусматривающей объединение классификации Стражеско-Василенко и функциональный класс (ФК) по NYHA (New-York Heart Association) [13, 14]. Анализировали демографические показатели, имеющиеся сопутствующие заболевания или иная патология.

В соответствии с последними рекомендациями анализ проводили в группе больных с ФВ ЛЖ <45% (СН с низкой ФВ ЛЖ — СН-нФВ) и у больных с ФВ ЛЖ >45% (СН с сохранной ФВ ЛЖ — СН-сФВ) [15].

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики: t-критерий Стьюдента для парных вычислений и критерий χ^2 , с помощью программного пакета BIOSTAT. Числовые данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — среднее отклонение средней арифметической. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинически выраженная ХСН, соответствующая III-IV ФК по NYHA, была диагностирована у 204 (33,3%) из 611 больных, имеющих симптомы и признаки СН. Анализ этого фрагмента свидетельствует, что в преобладающем большинстве случаев этиологической причиной остается ИБС (58,8%), причем в более половины случаев (68,3%) она сочеталась с АГ, при этом ~1/3 больных имели СД. Некоронарогенные заболевания миокарда включали: приобретенные и врожденные пороки сердца 16,2%, кардиомиопатии 11,3%, миокардиты 1%, АГ без поражения внутренних органов 12,7% случаев (таблица 1). Результаты фрагмента исследования солидарны с ранее выполненными многоцентровыми исследованиями в Европе и России, демонстрирующими большой вклад ИБС в развитие ХСН [1, 16].

Достоверно чаще синдром ХСН у больных с ишемической этиологией отмечен у мужчин

Таблица 1

Частота и этиология ХСН среди обследованных пациентов

Причины ХСН	Муж.	Жен.	Всего	% от пациентов с ХСН III-IV ФК
ИБС (в т.ч. с АГ), n	84	36	120	58,8
Приобретенные пороки сердца, n	14	16	30	14,7
Врожденные пороки сердца, n	2	1	3	1,5
Кардиомиопатии, n	16	7	23	11,3
Миокардиты, n	1	1	2	1,0
Изолированная АГ, n	10	16	26	12,7
Всего:	127	77	204	100

по сравнению с женщинами — 84 и 36 случаев, соответственно ($p<0,01$), из них ХСН III ФК — 82 (70%) и IV ФК — 38 (30%) пациентов ($p<0,01$). Возрастной диапазон больных колебался от 42 до 89 лет, а средний возраст больных по группе составил $63,3\pm 9,9$ лет. Женщины с ХСН имеют некоторые отличия от мужчин, в частности, для женщин характерен больший возраст на момент госпитализации — $66,7\pm 9,2$ и $61,9\pm 9,9$ лет ($p<0,05$), и у женщин преобладала частота АГ: 27 (75%) vs 55 (65,5%) ($p>0,05$). Исследование ИМТ показало, что в среднем по группе ИМТ составил $29,4\pm 5,5$ кг/м². 23,3% пациентов имели ИМТ в интервале от 18,5 до 24,9 кг/м². Следовательно, абсолютное большинство пациентов (76,7%) имели повышенный ИМТ >25 кг/м². Динамику веса в домашних условиях контролировали только 9 пациентов, у 8 из них отмечена прибавка в весе >2 кг за нед. ИМТ оказался высоким у женщин и составил $31,2\pm 6,8$ кг/м², что достоверно превышало показатель у мужчин — $28,6\pm 4,8$ кг/м² ($p<0,05$) (таблица 2). Таким образом, основной контингент госпитализированных больных с СН — это пациенты пожилого возраста, основной причиной развития СН у которых являются ИБС и АГ, и в большинстве случаев имеющие повышенный ИМТ.

Особый интерес представляло изучение СН у больных с различными показателями ФВ ЛЖ. Обследованы 56 (46,7%) пациентов с СН-нФВ и 64 (53,3%) с СН-сФВ. Анализ половозрастных показателей с СН-нФВ выявил средний возраст в подгруппе $62,4\pm 10,1$ лет. Количество мужчин составило 83,9% и женщин — 16,1% ($p<0,01$) и средний возраст — $62,2\pm 9,9$ и $63,7\pm 10,8$ лет, соответственно ($p>0,05$). В подгруппе с СН-сФВ средний возраст больных составил $64,1\pm 9,9$ лет. При этом преобладали мужчины — 57,8% vs 42,2% ($p>0,05$), но удельный вес женщин оказался выше, чем в подгруппе с СН-нФВ, что ожидаемо и согласуется с другими исследованиями [1, 7]. Анализ ИМТ в зависимости от ФВ ЛЖ, показал, что у больных с СН-нФВ этот показатель составил в среднем $28,6\pm 4,8$ кг/м² и не выявлено достоверных различий между мужчинами и женщинами — $27,9\pm 3,4$ и $28,8\pm 4,9$ кг/м², соответственно ($p>0,05$). В подгруппе с СН-сФВ ИМТ составил в среднем $30,1\pm 6,1$ кг/м², при этом у женщин отмечены более высокие значения — $32,3\pm 7,3$ vs $28,5\pm 4,5$ кг/м² ($p<0,05$) (таблица 3).

При анализе пациентов с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²), избыточной массой тела (ИМТ >25 и <30 кг/м²) и ожирением (ИМТ >30 кг/м²) выявлено, что среди пациентов с СН-нФВ преобладали пациенты с избыточной массой тела (41,1%), 1/3 страдала ожирением (33,9%) и лишь 25% имели нормальную массу тела. Среди пациентов с СН-сФВ половина больных имели ожирение (51,6%), избыточную массу тела — 26,6%, и нормальную

Таблица 2

Гендерные особенности больных ХСН
($M\pm SD$ или n (%))

Показатели	Результаты обследованных больных	p
Мужчины, n	84 (70%)	$p<0,01$
Женщины, n	36 (30%)	$\chi^2=36,8$
Средний возраст, лет	$63,3\pm 9,9$	$p<0,05$
Мужчины	$61,9\pm 9,9$	
Женщины	$66,7\pm 9,2$	
ИМТ в среднем по группе, кг/м ²	$29,4\pm 5,5$	$p<0,05$
Мужчины	$28,6\pm 4,8$	
Женщины	$31,2\pm 6,8$	
ФК III (по ШОКС), n	82 (70%)	$p<0,01$
ФК IV (по ШОКС), n	38 (30%)	$\chi^2=30,8$

Таблица 3

Гендерные различия больных с СН-нФВ
и СН-сФВ ($M\pm SD$ или n (%))

Показатели	СН-нФВ, n=56 (46,7%)	СН-сФВ, n=64 (53,3%)
Мужчины, n	47 (83,9%)	37 (57,8%)
Женщины, n	9 (16,1%)	27 (42,2%)
p	$p<0,01, \chi^2=48,9$	н/д, $\chi^2=2,5$
Средний возраст, лет	$62,4\pm 10,1$	$64,1\pm 9,9$
Мужчины	$62,2\pm 9,9$	$61,4\pm 10,2$
Женщины	$63,7\pm 10,8$	$67,8\pm 8,4$
p	н/д	н/д
ИМТ в среднем по группе, кг/м ²	$28,6\pm 4,8$	$30,1\pm 6,1$
Мужчины	$27,9\pm 3,4$	$32,3\pm 7,3$
Женщины	$28,8\pm 4,9$	$28,5\pm 4,5$
p	н/д	$p<0,05$

Примечание: н/д — недостоверные различия показателей внутри групп.

массу тела — 21,8%. Следует обратить внимание, что больных с избыточным весом больше в группе СН-нФВ — 15, 23 и 18, соответственно ($p>0,05$), а в группе СН-сФВ достоверно больше больных с ожирением — 13, 17 и 34, соответственно ($p<0,05$) (таблица 4). В то же время есть сведения о прямой зависимости ожирения и развития ХСН [17].

Нередко первичный клинический осмотр не позволяет различить СН-нФВ и СН-сФВ [18], особенно на поздних стадиях, поскольку симптомы заболевания идентичны. Полученные результаты позволяют присоединиться к ранее представленным отличиям, и дополнить некоторые позиции. У пациентов с СН-нФВ главными определяющими при поражении миокарда, составляющими клиническую картину и тяжесть течения ХСН являются: перенесенные инфаркты миокарда — 51 (91,1%), при этом у 24 (42,9%) больных повторные. Пациенты с СН-нФВ — это больные преимущественно с ИБС, с факторами риска: курильщики — 32,1%,

Таблица 4

Сердечная коморбидность и факторы риска у больных с СН-нФВ и СН-сФВ

Показатели	СН-нФВ, n=56	СН-сФВ, n=64	Достоверность
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	51 (91,1%)	27 (42,2%)	p<0,01, $\chi^2=29,3$
Повторные инфаркты миокарда в анамнезе, n	24 (42,9%)	4 (6,3%)	p<0,01, $\chi^2=20,4$
АГ, n	30 (53,6%)	52 (81,3%)	p<0,01, $\chi^2=9,33$
СД 2 типа, n	14 (25%)	28 (43,8%)	p<0,05, $\chi^2=3,83$
Нарушение толерантности к глюкозе, n	2 (3,6%)	7 (10,9%)	н/д, $\chi^2=1,39$
Нормальная масса тела, ИМТ <25 кг/м ² , n	15 (26,8%)	13 (20,3%)	н/д, $\chi^2=0,53$
Избыточная масса тела, ИМТ >25 и <30 кг/м ² , n	23 (41,1%)	17 (26,6%)	н/д, $\chi^2=2,21$
Ожирение, ИМТ >30 кг/м ² , n	18 (33,9%)	34 (51,6%)	p<0,05, $\chi^2=4,53$
Курение, n	18 (32,1%)	8 (57,8%)	p<0,05, $\chi^2=5,68$
Спорт, физический труд, n	5 (8,9%)	2 (3,1%)	н/д, $\chi^2=0,93$
Злоупотребление алкоголем, n	9 (16,1%)	2 (3,1%)	p<0,05, $\chi^2=4,56$

Примечание: н/д — недостоверные различия показателей внутри группы.

Таблица 5

Внесердечная коморбидность у больных с СН-нФВ и СН-сФВ

Показатели	СН-нФВ n=56	СН-сФВ n=64	p
Хроническая обструктивная болезнь легких, n	15 (26,8%)	7 (10,9%)	p<0,05, $\chi^2=4,0$
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n	11 (17,9%)	3 (4,7%)	p<0,05, $\chi^2=5,11$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n	9 (16,1%)	22 (34,4%)	p<0,05, $\chi^2=3,89$
Застойная пневмония, n	4 (7,1%)	15 (23,4%)	p<0,05, $\chi^2=4,79$
Сосудистая деменция, n	2 (3,6%)	8 (12,5%)	н/д, $\chi^2=2,06$
Гнойно-воспалительные заболевания (пролежни, трофические язвы), n	2 (3,6%)	7 (10,9%)	н/д, $\chi^2=1,39$

Примечание: н/д — недостоверные различия показателей внутри группы.

злоупотреблявшие алкоголем — 16,1%, часть из которых переносили чрезмерные физические нагрузки в анамнезе: спорт или физический труд у 8,9% больных. У больных с СН-сФВ несколько иные причины: сочетание ИБС + АГ (81,3%), ожирение (51,6%), СД и нарушенная толерантность к глюкозе (43,8% и 10,9%, соответственно) (таблица 4). Иными словами, пациенты с СН-сФВ — это больные преимущественно ИБС + АГ, у большинства из которых имеются метаболические нарушения. Это позволяет рекомендовать снижение ИМТ <30 кг/м² всем пациентам с риском декомпенсации сердечной деятельности. Причем в мире эта проблема приобретает особое значение, т.к. число больных с ожирением возрастает параллельно увеличению ФК ХСН [19]. Хотя в этой подгруппе также преобладали мужчины (57,8%), но количество женщин оказалось в 3 раза больше по сравнению с группой СН-нФВ — 27 vs 9 (p<0,01).

Внесердечная коморбидность у больных с СН-нФВ представлена хронической обструктивной болезнью легких — 26,8% больных, и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей — 17,9% больных. Анализ внесердечной коморбидности у больных с СН-сФВ показал преваляро-

вание застойных пневмоний (23,4% больных) и варикозной болезни вен нижних конечностей (34,4% больных) (таблица 5). Большая частота варикозной болезни у больных с СН-сФВ легко объяснима ожирением, а частота пневмоний на фоне застойных явлений в легких объясняется, очевидно, двумя обстоятельствами: гиповентиляцией легких из-за высокого стояния диафрагмы при ожирении и большой частотой СД или нарушенной толерантности к глюкозе. Также среди больных с СН-сФВ имели место случаи сосудистой деменции, что связано, очевидно, с большей частотой АГ и ее осложнений [6].

Результаты представленного исследования несколько отличаются от ранее проведенных исследований, где также изучали вклад коморбидности у больных с ХСН пожилого и старческого возрастов. Частота АГ колеблется от 36% до 78%, СД — от 37% до 46%, ожирения — от 28% до 46%, инфаркта миокарда — от 30% до 38%, хронической обструктивной болезни легких — от 22% до 29%, деменции — от 26% до 38% [6, 8, 20]. Патология сердца и внесердечная коморбидность аггавирует и ухудшает прогноз у больных с ХСН, особенно в пожилом и старческом возрастах, на что указывают и другие авторы [6, 21].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования несколько дополняют и подтверждают известные данные о частоте и причинах ХСН в начале XXI века.

Литература

1. Cleland J, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 442-63.
2. Lloyd D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2010 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 46-215.
3. Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, et al. Patients with chronic heart failure in the Russian out-patient practice: features contingent, diagnosis and treatment (materials research JePOHA-O-HSN). *Heart failure* 2004; 5 (1): 4-7. (in Russ.) Ageev Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностика и лечение (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность* 2004; 5 (1): 4-7.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105-13.
5. Nagueh S, Bhatt R, Vivo R, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4 (3): 220-7.
6. Klapholz M, Maurer M, Lowe A, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *JACC* 2004; 43 (8): 1432-8.
7. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10 (2): 165-93.
8. Ott A, Breteler M, van Harskamp F, et al. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (6): 574-80.
9. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes — A Review Of The Epidemiology And Outcomes. *Cardiac Failure Review* 2015; 1 (1): 8-10.
10. Chuchalin AG, Tseymakh IY, Momot AP, et al. Changes in systemic inflammatory and hemostatic reactions in patients with aggravation of chronic obstructive disease lungs with associated chronic heart failure and obesity. *Pulmonology* 2014; 6: 25-32. (in Russ.) Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением. *Пульмонология* 2014; 6: 25-32.
11. Ginsburg MM, Kryukov NN. Obesity. Impact on the development of metabolic syndrome. Prevention and treatment. Moscow: Medpractice 2002: 128 p. (in Russ.) Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика 2002: 128 с.
12. National guidelines SSHF, RSC and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart failure* 2014; 81 (7): 379-472. (in Russ.) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2014; 81 (7): 379-472.
13. Belenkov YuN, Mareev VYu, Arutjunov GP, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart failure* 2003; 4 (6): 276-97. (in Russ.) Белянков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003; 4 (6): 276-97.
14. Discussion. *Heart failure* 2006; 7 (3): 145. (in Russ.) Дискуссия. *Сердечная недостаточность* 2006; 7 (3): 145.
15. Guidelines of the European society of cardiology for the diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Russian Cardiology Journal* 2012; 4 (102): 1-68. (in Russ.) Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4 (102): 1-68.
16. Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, et al. The study JePOHA. *Heart failure* 2006; 4: 3. (in Russ.) Ageev Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Исследование ЭПОХА. *Сердечная недостаточность* 2006; 4: 3.
17. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 358-9.
18. Thomas J, Kelly R, Thomas S, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112 (6): 437-45.
19. Mareev VYu. The main achievements in the field of understanding, diagnostic and treatment of chronic heart failure in 2003 (part 1). *Heart failure* 2004; 5 (1): 25-31. (in Russ.) Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (часть 1). *Сердечная недостаточность* 2004; 5 (1): 25-31.
20. Gaynitdinova MM, Avdeev SN. Remodeling large peripheral artery in patients with chronic obstructive disease lungs and its combined with arterial hypertension. *Pulmonology* 2015; 1: 50-7. (in Russ.) Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией. *Пульмонология* 2015; 1: 50-7.
21. Zadionchenko VS, Adasheva TV, Li VV, et al. Arterial hypertension and chronic obstructive disease lungs — the problem of choice therapy. *Attending physician* 2012; 7: 77-81. (in Russ.) Задионченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии. *Лечащий врач* 2012; 7: 77-81.

Вместе с тем, для более углубленного изучения влияния коморбидности и возможных путей профилактики либо замедления прогрессирования СН необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Шевелёк А. Н.^{1,2}

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. Донецк; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака. Донецк Украина

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня альдостерона крови с наличием коморбидной патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. В поперечном исследовании участвовали 158 пациентов — 58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет, имеющих компенсированную ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$) и диастолической дисфункцией. У пациентов отсутствовал первичный гиперальдостеронизм и они не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона сыворотки крови и оценивали наличие сопутствующих заболеваний, состояний. Референтными значениями считали концентрацию гормона 40–160 пг/мл.

Результаты. По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: I составили 99 (67,1%) больных, у которых уровень гормона находился в пределах нормы, II — 59 (37,3%) пациентов с гиперальдостеронемией. Больные с гиперальдостеронемией были моложе — $57,75 \pm 7,5$ лет vs $65,02 \pm 7,1$ лет ($p < 0,001$) и чаще страдали выраженной (NYHA III) ХСН — 62,7% vs 33,3% случаев ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень альдостерона. Распространенность перенесенного инфаркта миокарда — 59,3% vs 41,4% ($p = 0,044$), сопутствующей фибрилляции предсердий — 33,9%

и 17,2% ($p = 0,027$), длительной (>10 лет) артериальной гипертензии (АГ) — 57,6% и 25,3% ($p < 0,001$), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 27,1% и 7,1% ($p = 0,001$), сахарного диабета — 39,0% и 19,2% ($p = 0,011$), ожирения — 64,4% и 29,3% ($p < 0,001$) и почечной дисфункции — 88,1% и 50,5% ($p < 0,001$) во II группе была значимо выше чем в I. Многофакторный регрессионный анализ показал, что после поправки на возраст и тяжесть ХСН только длительно существующая АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции ассоциировались с развитием гиперальдостеронемии.

Заключение. У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона сыворотки крови тесно связан с наличием коморбидности. Длительный анамнез АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции являются независимыми факторами риска развития вторичного гиперальдостеронизма.

Ключевые слова: альдостерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, почечная дисфункция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>

Поступила 26/05-2017

Принята к публикации 20/09-2017

Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle

Vatutin N. T.^{1,2}, Shevelyok A. N.^{1,2}

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery. Donetsk, Ukraine

Aim. To analyze relation of blood aldosterone level with comorbidities in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction of the left ventricle (EF LV).

Material and methods. To the cross-sectional study, 158 patients included: 58 males, 100 females, mean age $62,3 \pm 7,4$ y.o., with decompensated CHF with preserved EF LV ($>50\%$) and diastolic dysfunction. Patients did not present with primary hyperaldosteronism and did not take mineralocorticoid antagonists within previous 6 weeks. All patients underwent blood specimens collection, and were assessed on the comorbid disorders and conditions. Reference values of the hormone were 40–160 pg/mL.

Results. According to the measurements, all patients were selected to two groups: I group included 99 (67,1%) of patients, who had normal hormone level; II — 59 (37,3%) patients with hyperaldosteronemia. Group

II patients were younger — $57,75 \pm 7,5$ y.o. vs $65,02 \pm 7,1$ y.o. ($p < 0,001$) and had more prominent presentation of the CHF (NYHA III) — 62,7% vs 33,3% cases ($p < 0,001$) comparing to the group I. The prevalence of previous myocardial infarction was — 59,3% vs 41,4% ($p = 0,044$), comorbid atrial fibrillation — 33,9% vs 17,2% ($p = 0,027$), long-term (>10 years) arterial hypertension (AH) — 57,6% vs 25,3% ($p < 0,001$), chronic obstructive lung disease (COLD) — 27,1% vs 7,1% ($p = 0,001$), diabetes mellitus — 39,0% and 19,2% ($p = 0,011$), obesity — 64,4% and 29,3% ($p < 0,001$), and renal dysfunction — 88,1% and 50,5% ($p < 0,001$) in the group II significantly higher than in group I. Multiple regression showed that after correction by age and severity of CHF, only long lasting AH, COLD, obesity and renal dysfunction were associated with hyperaldosteronemia.

Conclusion. In CHF with preserved EF LV patients, aldosterone level is closely linked with comorbidities. Long term anamnesis of AH, presence

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +38062-385-05-17, +380622-66-61-46

e-mail: a.shevelyok@mail.ru

[Ватутин Н. Т. — ¹д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ²зав. отделом кардиологии и кардиохирургии, Шевелёк А. Н. — ¹к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ²к.н.с. отдела кардиологии и кардиохирургии].

of COLD, obesity and renal dysfunction are independent factors for the risk of secondary hyperaldosteronism.

Key words: aldosterone, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, renal dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВГА — вторичный гиперальдостеронизм, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В общей популяции ее распространенность достигает 7%, и увеличивается с возрастом [1]. По результатам больших рандомизированных исследований у 40–55% больных с ХСН, независимо от ее этиологии, при инструментальных методах исследования выявляют нормальную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В основе развития ХСН у таких пациентов, как правило, лежит диастолическая дисфункция (ДД) миокарда [2].

В последние годы представления о патогенетических механизмах, ответственных за развитие ДД миокарда, претерпели существенные изменения. Результаты современных научных работ привели к пониманию важнейшей роли альдостерона в развитии ремоделирования сердечной мышцы [3]. Локальная или системная гиперпродукция этого гормона и повышение экспрессии минералокортикоидных рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой системе, являются ключевым патогенетическим звеном развития гипертрофии и фиброзирования миокарда [4].

Результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что уровень альдостерона крови является независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного прогноза при ХСН [5]. Тем не менее, пока не установлено, зависит ли концентрация этого гормона в крови от наличия сопутствующих заболеваний и состояний.

Целью настоящего исследования стал анализ взаимосвязи уровня альдостерона крови с наличием коморбидной патологии у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г).

Выполнено поперечное исследование с участием 158 пациентов — 58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет. Критериями включения в исследование были: возраст >18 лет; компенсированная ХСН I–III функциональных классов (ФК) по классификации NYHA (New-

York Heart Association — Нью-Йоркская ассоциация сердца) с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$), протекающая на фоне ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения и/или инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q в анамнезе и мягкая или умеренная степень артериальной гипертензии (АГ); доказанная ДД ЛЖ по данным эхокардиографии [6] и/или повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови; госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 6 мес.; стабильное клиническое состояние в течение предшествующих 3 мес.; адекватная медикаментозная терапия ХСН, ИБС и АГ: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/антагонисты рецепторов к ангиотензину-II, β -адреноблокаторы, статины, антитромботические препараты, в соответствии с действующими стандартами в течение не менее 6 мес.; подписанное информированное согласие.

Основными критериями исключения явились: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. до забора крови для определения уровня альдостерона; первичный гиперальдостеронизм; клинически явные признаки состояний, ассоциированных с развитием вторичного гиперальдостеронизма (ВГА); ХСН IV ФК по NYHA; хроническая недостаточность коры надпочечников; гипер- или гипокальциемия; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; любые острые сопутствующие заболевания; хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Медиана продолжительности ХСН составила 5 лет (3, 8). Среди обследованных 14 (8,9%) пациентов имели I ФК ХСН (95% доверительный интервал (ДИ): 4,9–13,8%), 74 (46,8%) пациента (95% ДИ: 39,1–54,6%) — II ФК и 70 (44,3%) больных (95% ДИ: 36,7–52,1%) — III ФК ХСН.

У 28 (17,7%) пациентов (95% ДИ: 12,2–24,0%) была диагностирована стенокардия напряжения I ФК, у 87 (55,1%) (95% ДИ: 47,3–62,7%) — II ФК, у 32 (20,3%) больных (95% ДИ: 14,4–26,9%) — III ФК, у 11 (7%) пациентов (95% ДИ: 3,5–11,4%) была зарегистрирована безболевого ишемия миокарда. 76 (48,1%) пациентов (95% ДИ: 40,4–55,9%) имели в анамнезе ИМ без зубца Q. Все (100%) пациенты имели АГ (95% ДИ: 98,8–100%), 42 (26,6%) (95% ДИ: 20,0–33,7%) — сахарный диабет (СД), 26 (16,5%) больных (95% ДИ: 11,1–22,6%) — сопутствующую ХОБЛ, 37 (23,4%) (95% ДИ: 17,2–30,3%) — фибрилляцию предсердий (ФП), 67 (42,4%) (95% ДИ: 34,8–50,2%) — ожирение, 109 (69,0%) (95% ДИ: 61,6–75,9%) — начальное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²), 41 (25,9%) (95% ДИ: 19,4–33,0%) — курили.

У всех больных определяли уровень альдостерона сыворотки крови иммуноферментным методом, забор

Таблица 1

Клиническо-демографическая характеристика пациентов

Параметр	I группа (n=99)	II группа (n=59)	Уровень значимости
Возраст, годы, $m \pm \sigma$	65,02 $\pm$ 7,1	57,75 $\pm$ 7,5	$p < 0,001$
Мужской пол, n больных (%):	35 (35,4)	23 (39,0)	$\chi^2 = 0,08$, $p = 0,775$
ФК ХСН, n больных (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	$\chi^2 = 0,18$, $p = 0,674$
II	56 (56,6)	18 (30,5)*	$\chi^2 = 9,06$, $p = 0,003$
III	33 (33,3)	37 (62,7)*	$\chi^2 = 11,77$, $p < 0,001$
Длительность анамнеза ХСН, годы, Me (Q1; Q3)	5 (3; 7)	5 (3; 8)	$p = 0,9$
АГ, число больных (%)	99 (100%)	59 (100%)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 1$
Длительность анамнеза АГ, годы, Me (Q1; Q3)	8 (6; 13)	12 (8; 17)	$p < 0,001$
АГ >10 лет, число больных (%)	25 (25,3)	34 (57,6)*	$\chi^2 = 15,21$, $p < 0,001$
Стенокардия напряжения, n (%)	96 (97,0)	51 (86,4)*	$\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$
из них:			
стенокардия напряжения I ФК, n больных (%)	21 (21,2)	7 (11,9)	$\chi^2 = 1,62$, $p = 0,203$
стенокардия напряжения II ФК, n больных (%)	59 (59,6)	28 (47,5)	$\chi^2 = 1,74$, $p = 0,188$
стенокардия напряжения III ФК, n больных (%)	16 (16,2)	16 (27,1)	$\chi^2 = 2,11$, $p = 0,146$
Безболевого ишемия миокарда, n больных (%)	3 (3,0)	8 (13,6)*	$\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$
ИМ без зубца Q в анамнезе, n больных (%)	41 (41,4)	35 (59,3)*	$\chi^2 = 4,06$, $p = 0,044$
ФП, n больных (%)	17 (17,2)	20 (33,9)*	$\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$
из них постоянная форма, n больных (%)	8 (8,1)	11 (18,6)	$\chi^2 = 2,96$, $p = 0,085$
Курение, n больных (%)	23 (23,2)	8 (13,6)	$\chi^2 = 1,62$, $p = 0,203$
ХОБЛ, n больных (%)	7 (7,1)	16 (27,1)*	$\chi^2 = 10,39$, $p = 0,001$
СД 2 типа, n больных (%)	19 (19,2)	23 (39,0)*	$\chi^2 = 6,44$, $p = 0,011$
Ожирение, n больных (%)	29 (29,3)	38 (64,4)*	$\chi^2 = 17,25$, $p < 0,001$
Избыточная масса тела, n больных (%)	35 (35,4)	17 (28,8)	$\chi^2 = 0,45$, $p = 0,503$
Начальное снижение СКФ, n больных (%)	50 (50,5)	52 (88,1)*	$\chi^2 = 21,26$, $p < 0,001$
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n больных (%)	13 (13,1)	7 (11,9)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,989$
Патология щитовидной железы, n больных (%)	9 (9,1)	6 (10,2)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,956$
Патология желудочно-кишечного тракта, n больных (%)	7 (7,1)	7 (11,9)	$\chi^2 = 0,54$, $p = 0,462$

Примечание: * — различия значимы по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

материала происходил после 30-минутного отдыха в положении лежа, натощак, утром в течение 2-3 ч после пробуждения из локтевой вены. Референтными значениями считали концентрацию гормона 40-160 пг/мл.

Для оценки клинической значимости гиперальдостеронемии была проанализирована взаимосвязь концентрации альдостерона с основными клинико-демографическими показателями и коморбидными состояниями.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов статистического анализа "Medstat" и "Statistica 6.0". Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (Me) и 25-; 75-процентили. Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Относительные величины сравнивали с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов (ОШ) определяли с 95% ДИ. Для его расчета использовали угловое преобразование Фишера. Во всех слу-

чаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты

По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: I составили 99 (67,1%) больных (95% ДИ: 59,6-74,2%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, II — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в I группе составил 124,2 $\pm$ 18,6 пг/мл, во II — 208,6 $\pm$ 16,8 пг/мл ($p < 0,001$).

При анализе клинико-демографической характеристики больных был обнаружен ряд различий между группами (таблица 1).

Больные с гиперальдостеронемией (II группа) были моложе по сравнению с пациентами I группы. Гендерные различия между группами отсутствовали.

Пациенты II группы имели более тяжелую кардиальную патологию по сравнению с больными

Таблица 2

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Возраст <60 лет	2,46 (1,52-3,24)
III ФК ХСН	3,36 (1,72-6,59)
Длительность анамнеза АГ >10 лет	4,03 (2,03-8,00)
Безболевая ишемия миокарда	5,02 (1,28-19,75)
ИИ без зубца Q в анамнезе	2,06 (1,07-3,97)
ФП	2,47 (1,16-5,24)
ХОБЛ	5,39 (2,06-14,13)
СД 2 типа	2,69 (1,30-5,55)
Ожирение	4,37 (2,20-8,68)
Начальное снижение СКФ, п больных (%)	7,28 (3,01-17,59)

Таблица 3

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Возраст <60 лет	1,14 (0,86-1,64)
III ФК ХСН	1,31 (1,46-4,21)
Длительность анамнеза АГ >10 лет	2,67 (1,58-5,59)
Безболевая ишемия миокарда	1,28 (0,92-1,56)
ИМ без зубца Q в анамнезе	1,06 (0,67-1,78)
ФП	1,34 (0,89-1,96)
ХОБЛ	4,62 (2,00-8,53)
СД 2 типа	1,67 (0,78-1,78)
Ожирение	3,15 (1,96-6,24)
Начальное снижение СКФ, число больных (%)	4,82 (2,12-10,61)

I группы. Выраженность клинических признаков ХСН была больше у пациентов с гиперальдостеронемией: среди них лица с ХСН III ФК преобладали над больными с ХСН II ФК, в то время как в I группе соотношение было обратным. Распространенность перенесенного ИМ, сопутствующей ФП и безболевой ишемии миокарда, а также продолжительность анамнеза АГ во II группе были значимо выше, чем в I (все $p < 0,05$). Длительность существования ХСН существенно не отличалась между группами.

Различия между группами были обнаружены и по сопутствующим заболеваниям. В целом внесердечную патологию имел 61 (61,6%) (95% ДИ: 51,8-71,0%) пациент I группы и все 59 (100%) больных (95% ДИ 96,8-100%) II группы ($\chi^2=27,75$, $p < 0,001$); у 68 (68,7%) (95% ДИ: 59,1-77,5%) и 52 (88,1%) 95% ДИ: 78,5-95,2%) пациентов, соответственно, было ≥ 2 коморбидных состояния ($\chi^2=6,63$, $p=0,01$). Пациенты с гиперальдостеронемией чаще страдали ХОБЛ, СД 2 типа и ожирением (все $p < 0,05$), чаще имели начальную почечную дисфункцию — СКФ в пределах 60-90 мл/мин/1,73 м². Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения, патологии желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и частота курения значимо не различались между группами ($p > 0,05$).

Для оценки взаимосвязи между гиперальдостеронемией и наличием кардиальной и внекардиальной сопутствующей патологии был проведен логистический регрессионный анализ с включением 10 параметров, по которым были обнаружены различия между группами: возраст, ФК ХСН, длительность анамнеза АГ, безболевая ишемия миокарда, ИМ в анамнезе, ФП, ХОБЛ, СД, ожирение, наличие почечной дисфункции (таблица 2).

При однофакторном анализе все 10 показателей продемонстрировали взаимосвязь с наличием повышенного уровня альдостерона крови. Для

выделения признаков, обладающих независимой предсказующей ценностью в отношении развития гиперальдостеронемии, был выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 3). Риск гиперальдостеронемии значимо возрастал при наличии у пациента клинически выраженной ХСН (III ФК), длительного анамнеза АГ, сопутствующей ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции. Возраст, наличие безболевой ишемии миокарда, перенесенного ИМ, ФП и СД утрачивали свое влияние в многофакторной модели.

Обсуждение

В настоящее время повышение уровня альдостерона в плазме крови у пациентов с ХСН рассматривается большинством исследователей как проявление ВГА [7]. Этот синдром не имеет специфических клинических проявлений, поскольку является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях. При ВГА усиление секреции альдостерона обусловлено различными вненадпочечниковыми стимулами, в первую очередь, повышением активности ренина и ангиотензина-II крови. ВГА является следствием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ, нарушениях водно-электролитного обмена, уменьшении объема циркулирующей крови или перераспределении внеклеточной жидкости со снижением объема крови в крупных сосудах при отеках синдромах. ВГА нередко сопровождает течение декомпенсированного СД и несахарного диабета, протекающих с полиурией. Причинами ВГА могут служить длительная терапия тиазидовыми диуретиками, обладающими натрийуретическим эффектом, прием эстроген-содержащих контрацептивов, продолжительная диета с ограничением соли [8].

Основными патогенетическими механизмами гиперальдостеронемии у пациентов с ХСН выступают гиперпродукция гормона надпочечниками

и нарушение его метаболизма в печени. Известно [8], что главным стимулом секреции альдостерона корой надпочечников является гипоперфузия почек, приводящая к высвобождению ренина, а в последующем — усилению секреции ангиотензина-II, которые, в свою очередь вызывают увеличение внутрисосудистого объема и преднагрузки на сердце. При ХСН недостаточная ренальная перфузия, как правило, обусловлена снижением сердечного выброса. У больных с застойной сердечной недостаточностью она может быть связана с уменьшением объема циркулирующей крови, вызванным перераспределением жидкости в организме — выход плазмы из просвета капилляров во внеклеточное пространство в результате повышения проницаемости капиллярных мембран в условиях гипоксии, и/или приемом диуретиков.

Существуют и другие факторы, которые наряду с ангиотензином-II оказывают положительное влияние на продукцию альдостерона надпочечниками в условиях ХСН: гипонатриемия, вызванная ограничением потребления натрия либо применением диуретической терапии, гиперкалиемия, развивающаяся при бесконтрольном назначении высоких доз ИАПФ либо антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В меньшей мере стимуляторами синтеза альдостерона могут выступать вазопрессин и эндотелины, в избытке вырабатываемые при ХСН [8].

Повышение плазменной концентрации альдостерона при ХСН может быть обусловлено не только избыточным синтезом гормона корой надпочечников, но и его локальной гиперпродукцией в тканях сердечно-сосудистой системы, в первую очередь в миокарде и эндотелии сосудов [7]. Однако, независимо от места гиперпродукции альдостерона и стимулов, ее вызывающих, последняя приводит к росту внутрисосудистого объема, тем самым увеличивая преднагрузку на сердце и усугубляя тяжесть ХСН.

Другой причиной развития гиперальдостеронемии при ХСН наряду с повышением продукции гормона могут быть нарушения его метаболизма — так называемый относительный ВГА. Разрушение альдостерона происходит в гепатоцитах, а снижение печеночного клиренса альдостерона приводит к повышению его плазменной концентрации в 3-4 раза [8].

С целью исключения заведомо известных причин для развития ВГА в представленное исследование не включали пациентов со сниженным сердечным выбросом, отечным синдромом, клинически выраженными заболеваниями печени и почек, высоким уровнем АД. Тем не менее, даже при исключении указанных причин у трети обследованных больных уровень альдостерона все же превышал норму. Многофакторный анализ с поправкой на возраст продемонстрировал достоверную взаи-

мосвязь между высоким уровнем альдостерона с одной стороны, и выраженностью кардиальной патологии и наличием сопутствующих состояний — с другой. Наличие гиперальдостеронемии было тесно связано с клинически выраженной ХСН (III ФК), длительным анамнезом АГ, сопутствующими ХОБЛ, ожирением и почечной дисфункцией.

Обнаруженная взаимосвязь между высоким ФК ХСН и наличием гиперальдостеронемии соотносится с изложенной выше концепцией о природе этого явления у больных с ХСН. Длительная персистенция гиперальдостеронемии при ХСН способствует реализации широкого спектра негативных эффектов гормона, таких как фиброзирование миокарда, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, гиперсимпатикотония и др. Последующее развитие нарушений коронарного кровотока, систолической и/или ДД миокарда, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию ХСН и усугублению вторичного гиперальдостеронизма, замыкая тем самым порочный круг [2].

В настоящей работе была обнаружена взаимосвязь между концентрацией альдостерона и длительностью анамнеза АГ. Известно, что гиперальдостеронизм имеет важное значение в развитии АГ. В исследовании [9] описана четкая зависимость между уровнем альдостерона и риском возникновения АГ. У пациентов с уровнем альдостерона, попадающим даже в верхний квартиль нормального интервала, наблюдается более высокий рост АД в течение 5-летнего периода, чем у пациентов с концентрацией гормона, приближающейся к нижней границе нормы. Большинство исследователей полагают, что повышение АД при избытке альдостерона в большей степени связано с его негативным воздействием на сосуды и центральную нервную систему, а не с натрий-задерживающим эффектом [7]. Тем не менее, представленное исследование оставляет открытым вопрос о том, явилась ли гиперальдостеронемия индуктором развития АГ, либо напротив, длительно существующая АГ “запустила” механизмы активации РААС и способствовала возникновению ВГА. Для изучения такой взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования с определением не только уровня альдостерона, но и ренина в крови.

Также нельзя исключить, что в наличие обнаруженной взаимосвязи между длительной АГ и высоким уровнем альдостерона крови вносит свой вклад терапия с применением ИАПФ — развивается так называемый феномен ускользания. Ранее полагали, что ИАПФ могут надежно подавлять синтез этого гормона путем блокады РААС. Позднее было выявлено, что снижение выработки альдостерона в начале терапии этим классом препаратов является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает. Это обусловлено эффек-

том ускользания гормона из-под лекарственного контроля. Согласно результатам некоторых исследований, даже комбинации ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II не могут в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием других, не АПФ-зависимых, путей его образования [10].

Обнаружена взаимосвязь между концентрацией альдостерона крови и сопутствующей ХОБЛ. Эти данные подтверждаются в некоторых других исследованиях [11]. Гиперальдостеронемия при ХОБЛ, вероятно, также имеет вторичный генез, т.к. по данным литературы, положительная динамика в ходе лечения больных ХОБЛ приводит к снижению содержания этого гормона в крови.

Причинно-следственные связи гиперальдостеронемии и почечной дисфункции, обнаруженные в настоящей работе, до конца не ясны. Известно, что ВГА является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях, однако среди них на первый план выходят те, что сопровождаются резкой ишемией почек: АГ, почечная гипертензия [12]. В исследование не включали пациентов с неконтролируемой, резистентной АГ и тяжелым нарушением функции почек. Тем не менее, даже начальное снижение СКФ было тесно связано с наличием повышенного уровня альдостерона плазмы. Поперечный характер выполненного исследования не позволяет сформировать ясное представление о причинно-следственных связях этого явления. Литературные источники свидетельствуют о гиперактивации РААС при различной степени выраженности патологии почек [12, 13]. Показано [13], что концентрация ангиотензина-II и альдостерона крови нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек и достигает максимальных значений у больных, получающих лечение гемодиализом. С другой стороны, нельзя исключить, что гиперальдостеронемия, выявленная в исследовании, может быть первична по отношению к снижению СКФ и являться фактором, участвующим в патогенезе нарушения функции почек.

Согласно полученным результатам, риск развития гиперальдостеронемии возрастал при наличии у пациента ожирения. Патогенетические механизмы, лежащие в основе такой взаимосвязи, только начинают изучать. Длительное время жировая ткань считалась гормонально неактивным “хранилищем” триглицеридов. И лишь в последние годы в связи с возрастающей распространенностью связанных с ее избытком осложнений, жировая ткань стала рассматриваться как активный эндокринный орган, играющий ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующий

в патогенезе многих заболеваний [14]. К настоящему времени накоплено немало сведений, подтверждающих, что адипоциты жировой ткани и макрофаги ее стромы способны синтезировать биологически активные вещества, так называемые адипопродуцируемые гормоны — адипокины, или адипоцитокины, к которым относятся лептин, адипонектин, резистин, провоспалительные цитокины, регуляторы метаболизма липопротеинов, ингибитор активатора плазминогена-1 и др. [15]. Этот перечень не является окончательным, он регулярно пополняется постоянно растущим числом открываемых веществ.

С открытием тканевой РААС было показано, что жировая ткань является важным источником синтеза многих компонентов этой гормональной цепи. Уже доказана локальная продукция ангиотензиногена, АПФ и ангиотензина-II адипоцитами [15]. При этом обнаружено, что синтез этих веществ в большей степени выражен в висцеральной, а не в подкожной жировой ткани. Результаты авторских исследований и ряда других работ [14], сообщающих о повышенной распространенности гиперальдостеронизма среди лиц с ожирением, позволяют предположить, что жировая ткань может являться активным продуцентом альдостерона. Подтверждением этой гипотезы служит недавнее обнаружение в адипоцитах функционально активной альдостеронсинтазы. Определенный вклад в развитие гиперальдостеронемии при ожирении может вносить и опосредованная стимуляция секреции альдостерона надпочечниками с помощью адипокинов, минералокортикоидных рилизинг факторов или окисленных свободных жирных кислот, в избытке высвобождающихся из депо висцерального жира.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона сыворотки крови тесно связан с наличием коморбидных заболеваний и состояний. Длительный анамнез АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции являются независимыми факторами риска развития вторичного гиперальдостеронизма. Оказывая негативные эффекты далеко за пределами эпителиальных рецепторов почек, альдостерон может быть ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у больных с ХСН и коморбидностью. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов у этой категории больных, пока не известно, но дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволят найти ответ на этот вопрос.

Литература

1. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines for the diagnostic and management of heart failure of Society for heart failure, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Society of medical practitioners (fourth edition). *Heart Failure* 2013; 14 (7): 1-81. (in Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 1-81.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Congestive heart failure. *Heart Failure* 2017; 18 (1): 3-40. (in Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2017; 18 (1): 3-40.
3. Gilyarevskiy RS, Goldshmid MV, Kuzmina IM. The role of aldosterone antagonists in the prevention and treatment of cardiovascular and renal diseases: reality and prospects. *Russian Medical Journal* 2014; 22 (23): 1689-98. (in Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Русский медицинский журнал* 2014; 22 (23): 1689-98.
4. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24 (1): 21-30.
5. Gunder G, Hammer F, Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J Card Fail* 2015; 21 (3): 208-16.
6. Nagueh FS, Otto AS, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
7. Vatutin NT, Shevelok AN, Degtyareva AE, et al. The role of hyperaldosteronism and aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *J. of National academy of medical science of Ukraine* 2014; 1 (20): 43-52. (in Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук Украины* 2014; 1 (20): 43-52.
8. Pankiv VI. Hyperaldosteronism: definition, etiology, classification, clinical signs and symptoms, diagnosis, treatment. *International Journal of Endocrinology* 2011; 39 (7): 122-9. (in Russ.) Паньків В.І. Гіперальдостеронізм: визначення, етіологія, класифікація, клінічні ознаки та синдроми, діагностика, лікування. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2011; 39 (7): 122-9.
9. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
10. Prakash ES. Aldosterone Escape or Refractory Hyperaldosteronism. *Med Gen* 2005; 7 (3): 25.
11. Kichigin VA, Gerasimova LI. Association of chronic obstructive pulmonary disease with blood levels of the adrenal cortex hormones. *Modern problems of science and education* 2016; 6: 27-32. (in Russ.) Кичигин В.А., Герасимова Л.И. Связь течения хронической обструктивной болезни легких с содержанием в крови гормонов коры надпочечников. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 6: 27-32.
12. Markova TN, Parshin VV, Mishchenko NC. Secondary hyperaldosteronism is caused by abnormal development of the renal vessels, in clinical practice endocrinologist. *Endocrine Surgery* 2016; 10 (1): 28-34. (in Russ.) Маркова Т.Н., Паршин В.В., Мищенко Н.К. Вторичный гиперальдостеронизм, обусловленный аномалиями развития почечных сосудов, в клинической практике врача-эндокринолога. *Эндокринная хирургия* 2016; 10 (1): 28-34.
13. Karabaeva AZh. Aldosterone, cardiovascular system and kidneys. *Nephrology* 2006; 10 (1): 25-34. (in Russ.) Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология* 2006; 10 (1): 25-34.
14. Vatutin NT, Shevelok AN. Association of plasma aldosterone level with obesity in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Clinical medicine* 2016; 4: 265-9. (in Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н. Взаимосвязь альдостерона крови и соматометрических параметров больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая медицина* 2016; 4: 265-9.
15. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Re* 2015; 116 (2): 87-111.

Место ложных сухожилий в левом желудочке в системе подходов к диагностике синдрома дисплазии соединительной ткани у детей

Тимохина В.Э.^{1,2}, Мехдиева К.Р.¹, Чередниченко А.М.^{2,3}, Бляхман Ф.А.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО “Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина” Министерства образования и науки Российской Федерации. Екатеринбург; ²МАУ “Детская городская клиническая больница № 11”. Екатеринбург; ³ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Екатеринбург, Россия

Цель. Работа посвящена изучению целесообразности диагностики ложных сухожилий (ЛС) в левом желудочке (ЛЖ) сердца в раннем возрасте для прогнозирования развития дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы. Исследование выполнено на базе кардиоревматологического отделения МАУ “ДГКБ № 11”, г. Екатеринбурга. Проанализированы данные историй болезни 200 пациентов, проходивших лечение в отделении за 6 мес. Группа представлена детьми в возрасте от 1 мес. до 17 лет, в среднем 9,7±4,6 года. Фенотипические маркеры ДСТ определяли в соответствии со шкалой Гентских критериев (2010) и шкалой Кадуриной Т.И. и др. Структура и функция сердца оценивались с помощью двухмерной трансторакальной эхокардиографии. При статистической обработке результатов использовали программы SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Office Excel 2013.

Результаты. У всех детей без исключения в различных системах организма были зарегистрированы фенотипические маркеры синдрома ДСТ. Оценка выраженности недифференцированных форм ДСТ по шкале Кадуриной по всей выборке составила 8,1±3,8 (2-33) баллов, что соответствовало первой степени тяжести ДСТ. У 17% (n=34) детей была зарегистрирована вторая (умеренная) степень

ДСТ, у 10% детей (n=20) наблюдались диспластические изменения в ≥3 системах органов. У подавляющего большинства (95,5%) пациентов были обнаружены ЛС (2,0±0,5 ед.), локализованные в различных отделах ЛЖ. Сухожилия всегда имели место быть в сочетании с фенотипическими маркерами ДСТ в других физиологических системах. Причем количество сопутствующих маркеров значимо увеличивалось с возрастом детей.

Заключение. В подавляющем числе случаев синдром ДСТ ассоциируется с изменениями в структуре сердца, а ЛС в ЛЖ могут рассматриваться в качестве доступного, наиболее раннего и надежного фенотипического маркера этого системного явления.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, левый желудочек, ложные сухожилия, детская кардиология, диагностика, превентивная медицина.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 99–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-99-104>

Поступила 30/05-2017

Принята к публикации 22/09-2017

Significance of the false chords in the left ventricle for diagnostic approaches in child connective tissue dysplasias

Timokhina V.E.^{1,2}, Mekhdieva K.R.¹, Cherednichenko A.M.^{2,3}, Blyakhman F.A.^{1,3}

¹FSAEI HE Ural Federal University named after the First Russia President Eltsin B. N. of the Ministry of Education and Science. Ekaterinburg; ²MAI Pediatric City Clinical Hospital № 11. Ekaterinburg; ³FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health. Ekaterinburg, Russia

Aim. The study was aimed on the importance evaluation of the false chords (FC) diagnostics in the left ventricle (LV) of the heart at early age to predict connective tissue dysplasia (CTD) development.

Material and methods. The study performed at cardiorheumatological department of MAI “CCCH №11” of Yekaterinburg city. Case histories of 200 patients analyzed, of those had undergone treatment in the department last 6 months. Group consisted of children aged 1 month to 17 year old, mean age 9,7±4,6 y.o. Phenotype of CTD was evaluated according to the Gent score criteria (2010) and the Score by Kadurina T.I. et al. Heart structure and functioning were assessed with bi-dimensional transthoracic echocardiography. Statistics was done with SPSS Statistics 17.0 and Microsoft Office Excel 2013.

Results. All children had phenotype markers of CTD syndrome. Significance assessment of CTD by Kadurina score was 8,1±3,8 (2-33) points, that is grade 1 severity of CTD. In 17% (n=34) of children there was moderate CTD grade, and in 10% (n=20) there were dysplastic changes in ≥3 organ systems. Most of patients (95,5%) had FC (2,0±0,5 U) localized in various areas of the LV. Chords always correlated with phenotypic CTD markers in other physiological systems. And the number of concomitant markers significantly increased with the children's age.

Conclusion. In most cases CTD syndrome is associated with the changes in the heart, and FC in LV can be regarded as easy approachable and most early and reliable phenotypical marker of this systemic disorder.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (961) 771-99-14

e-mail: fablyakhman@gmail.com

[Тимохина В. Э. — аспирант кафедры сервиса и оздоровительных технологий Института физической культуры, спорта и молодежной политики, Мехдиева К. Р. — к.м.н., доцент кафедры сервиса и оздоровительных технологий, зав. научной лабораторией “Технологии восстановления и отбора в спорте” Института физической культуры, спорта и молодежной политики, Чередниченко А. М. — “врач-консультант”, д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Бляхман Ф. А. — “профессор Института естественных наук и Института физической культуры, спорта и молодежной политики”, д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской физики, информатики и математики].

Key words: connective tissue dysplasia, left ventricle, false tendons, pediatric cardiology, diagnostics, prevention medicine.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 99–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-99-104>

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ЛЖ — левый желудочек сердца, ЛС — ложные сухожилия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связан с наследственным нарушением синтеза коллагена и последующим снижением упругих свойств соединительнотканного каркаса различных тканей и органов, включая сердце [1]. В число ассоциированных с ДСТ патологий, входят такие состояния как: сколиоз, плоскостопие, повышенная ломкость костей, миопия, трахеобронхиальная дискинезия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, опущение внутренних органов, синдром внезапной сердечной смерти и др. [1].

К сожалению, в настоящее время нет методов патогенетического лечения ДСТ, и только своевременная верификация маркеров соединительнотканной дисплазии потенциально может предупредить прогрессирование перечисленных заболеваний. Проблема ранней диагностики ДСТ приобретает необычайную остроту из-за неуклонного роста распространенности дисплазии в популяции [2].

В международной классификации болезней (МКБ-10) представлены, так называемые дифференцированные формы ДСТ [3]. Таких форм немного (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, Шпринтзена-Гольберга, несовершенного остеогенеза), и встречаются они редко [1]. Диагностика дифференцированных нозологий ДСТ включает в себя определение генетических и фенотипических маркеров в соответствии с известными шкалами, в частности, шкалой Гентских критериев (2010) [1].

Кроме дифференцированных форм ДСТ отечественная медицинская наука и практика различают и недифференцированные формы, которые не нашли отражение в МКБ-10. Известно ~300 таких форм, связанных с различными генетическими аномалиями и значительным разнообразием фенотипических маркеров [3]. Как правило, недифференцированные формы ДСТ ассоциируются с ранними сроками манифестации [4], а степень их выраженности характеризуется на основе авторских шкал, например, предложенной Кадуриной Т. И. и др. [4].

Признаки дисплазии сердца относятся к наиболее выраженным проявлениям ДСТ. Фенотипическими маркерами являются врожденные пороки, изменение клапанных структур и аномалии развития [5]. К числу последних относят ложные сухожилия (ЛС) в левом желудочке (ЛЖ), которые формируются в эмбриональном периоде развития человека [6].

ЛС, которые также называют аномальными хордами, представляют собой волокна, не имеющие отношения к клапанному аппарату сердца. Структура волокон представлена, прежде всего, клетками соединительной ткани и в незначительной степени кардиомиоцитами проводящей системы сердца и рабочего миокарда [7]. Сухожилия хорошо визуализируются современными средствами ультразвуковой локализации сердца, что обеспечивает объективную диагностику этого фенотипического маркера ДСТ.

По результатам многочисленных наблюдений, частота распространения ЛС у взрослых варьирует от 6% до 28% [8, 9], при этом у детей может достигать 83% [10]. Этот факт свидетельствует о нарастании фенотипических проявлений ДСТ в сердце в популяции современных детей. Примечательно, что в когорте молодых атлетов частота ЛС в ЛЖ может достигать 100% [11]. Связано это с тем, что ЛС ассоциируются и с другими маркерами ДСТ: высокий рост, астенический тип телосложения, гипермобильность суставов [5], которые совпадают с критериями спортивного отбора в игровые виды спорта, например, баскетбол.

Прогностическая ценность ранней диагностики ЛС в ЛЖ пока не ясна. С одной стороны, ЛС являются лишь одним из множества фенотипических маркеров ДСТ, и самостоятельно не могут рассматриваться надежной мерой тяжести дисплазии. С другой стороны, роль ЛС для функции сердца неоднозначна, и медицина сегодня пока не рассматривает этот феномен как отклонение от нормы.

Настоящая работа посвящена выяснению целесообразности диагностики ЛС в ЛЖ в раннем возрасте для прогнозирования развития ДСТ. На основе ретроспективного анализа случайной выборки историй болезни детей, будет продемонстрировано, что ЛС в ЛЖ являются доступным и надежным маркером ДСТ сердца, визуализация которого в раннем возрасте указывают на высокую вероятность увеличения количества дополнительных маркеров недифференцированных форм ДСТ по мере взросления детей.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе кардиоревматологического отделения МАУ “ДГКБ № 11”, г. Екатеринбург. Предметом исследования послужила выборка историй болезни всех пациентов, проходивших лечение в отделении за 6 мес. Период наблюдения был выбран случайным образом, единственным критерием исключения служило

отсутствие результатов эхокардиографии (ЭхоКГ). В итоге содержание 200 историй болезни стали предметом анализа. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Родители детей, проходивших лечение в отделении, дали письменное информированное согласие на обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Группа оказалась представлена детьми в возрасте от 1 мес. до 17 лет, в среднем $9,7 \pm 4,6$ года. В 48,5% ($n=97$) выборку составили девочки, в 51,5% ($n=103$) — мальчики. Часть детей проходила плановое обследование и лечение (45%, $n=90$), другие пациенты поступили в неотложном порядке (55%, $n=110$). В целом, был диагностирован широкий спектр патологий различных систем и органов, включая заболевания кожи, опорно-двигательного аппарата, крови и органов чувств. Среди зарегистрированных нозологий преобладали патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, врожденные пороки развития сердца, нарушения сердечного ритма, синдром вегетативной дисфункции.

Фенотипические маркеры ДСТ определяли в соответствии со шкалой Гентских критериев (2010) [1]. Каждому маркеру присваивалось определенное количество баллов. Сумма баллов ≥ 7 рассценивалась как дифференцированная форма ДСТ. Сумму баллов < 7 рассматривали как проявление недифференцированных форм ДСТ.

Для описания фенотипических проявлений ДСТ, не вошедших в шкалу Гентских критериев, была использована авторская шкала Кадуриной Т.И. и др., которая включена в проект российских рекомендаций “Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей, алгоритмы диагностики. Тактика ведения” [4]. Диагностической значимостью обладают признаки вовлечения соединительной ткани ≥ 3 систем органов, а также количество фенотипических маркеров ДСТ ≥ 12 баллам.

Характеристики структуры и функции сердца были получены с помощью двухмерной трансторакальной ЭхоКГ, выполненной на аппарате “Acuson Sequoia” (Siemens, Германия). Исследование сердца проводили по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями [12]. Визуализация ЛС в ЛЖ осуществлялась согласно Национальным рекомендациям по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с ДСТ [1].

Статистическую обработку результатов проводили, используя программы SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Office Excel 2013. Оценивалась нормальность распределения, также были рассчитаны средние величины параметров (М) и стандартное отклонение (SD). При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты

Фенотипические маркеры ДСТ были обнаружены у 100% обследованных детей. Среди зарегистрированных проявлений ДСТ были признаки дисплазии сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органов зрения, мочевыделительной и пищеварительной систем. Конкретные маркеры и частота их обнаружения представлены в таблице 1.

ЛС в ЛЖ были обнаружены у подавляющего большинства (99,5%) обследованных детей. Наиболее распространенной комбинацией маркеров ДСТ было сочетание ЛС с синдромом вегетативной дисфункции, сколиозом, а также артралгиями, не связанными с органическими заболеваниями суставов. В среднем количество ЛС на один ЛЖ составило $2,0 \pm 0,5$ ед.

В соответствии с пространственной топологией ЛС в полости ЛЖ [13] были выявлены следующие типы сухожилий: апикальные — 43,5%, срединно-

Таблица 1

Фенотипические проявления ДСТ у детей ($n=200$)

Фенотипический маркер	Частота распространения, %	Количество детей, n
ЛС в ЛЖ	99,5	199
Синдром вегетативной дисфункции	45	90
Сколиоз*	11,5	23
Артралгии	11	22
Митральная регургитация	5	10
Пролапс митрального клапана*	3,5	7
Расширение корня аорты	2,5	5
Повышенная подвижность правой почки	2,5	5
Миопия*	2,5	5
Усиленная трабекулярность ЛЖ	2	4
Нестабильность шейного отдела позвоночника	2	4
Подвывих шейного отдела позвоночника	1,5	3
Вальгусная деформация стоп*	1,5	3
Воронкообразная деформация грудной клетки*	1	2
Мышечная гипотония	0,5	1
Продольное плоскостопие*	0,5	1
Двухсторонний нефроптоз	0,5	1

Примечание: * — маркеры синдрома ДСТ, входящие в шкалу Гентских критериев (2010), где каждому из маркеров соответствует 1-2 балла.

Таблица 2

Степень выраженности фенотипических маркеров ДСТ у детей различных возрастных групп

Параметры	Группа 1 n=47 (до 5 лет)	Группа 2 n=53 (6-10 лет)	Группа 3 n=51 (11-13 лет)	Группа 4 n=49 (14-17 лет)
Сумма баллов по Гентским критериям	3	9	19	33
Средний балл по Гентским критериям, М±SD	0,06±0,25	0,17±0,43	0,37±0,66	0,67±1,20
Сумма баллов по шкале Кадуриной Т.И.	302	362	456	498
Средний балл по шкале Кадуриной Т.И., М±SD	6,34±2,52	6,83±2,92	8,94±3,03	10,20±5,04
Выраженность ДСТ*	4,3%	9,4%	21,6%	32,7%
Количество ЛС в ЛЖ, М±SD	2,06±0,57	2,13±0,65	2,21±0,50	2,20±0,58
Доля значимых ЛС в ЛЖ	54%	56%	57%	57%

Примечание: * — процентное отношение детей с умеренной степенью тяжести ДСТ, оцененной по шкале Кадуриной Т.И.

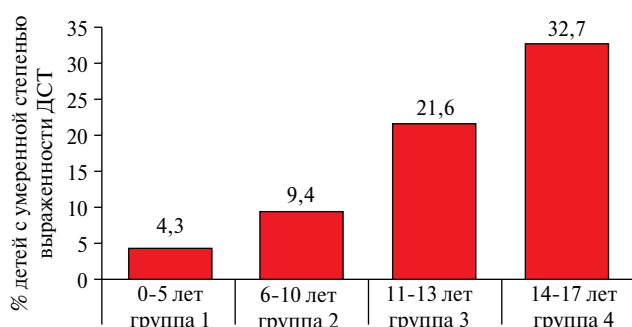


Рис. 1 Диаграмма частоты умеренной степени ДСТ у детей различных возрастных групп.

апикальные — 39,1%, срединные — 9,6%, базальные — 7,8%. Таким образом, доля значимых для функции сердца сухожилий, все, кроме апикальных [11], составила 56,4% от общего числа обнаруженных ЛС.

Степень выраженности фенотипических проявлений ДСТ по шкале Гентских критериев в среднем была равна $0,3 \pm 0,7$ (0-4) балла. Иными словами, детей с дифференцированными формами ДСТ не выявлено. Применение шкалы Кадуриной Т.И. позволило оценить выраженность недифференцированных форм ДСТ. У 82,5% детей количество фенотипических проявлений не превышало диапазона 2-11 баллов, что соответствует первой степени тяжести ДСТ. У 17% ($n=34$) детей была выявлена вторая (умеренная) степень — 12-23 балла, а у 1 ребенка была обнаружена третья (выраженная) степень тяжести ДСТ — 33 балла. В среднем по всей выборке, оценка по шкале Кадуриной Т.И. составила $8,1 \pm 3,8$ баллов, что свидетельствует о некоторой настороженности в плане развития фенотипа ДСТ. Важно добавить, что у 10% ($n=20$) детей наблюдались диспластические изменения в ≥ 3 системах органов, что согласно используемой шкале свидетельствует о надежном диагностировании недифференцированных форм ДСТ [4].

С целью обнаружения возрастных особенностей проявления ДСТ результаты обследования всех

детей были разделены на четыре группы. В таблице 2 представлены критерии разделения на группы по возрасту, а также результаты вычисления фенотипических маркеров ДСТ по шкале Гентских критериев и шкале Кадуриной Т.И. Для каждой группы приведены расчеты арифметической суммы баллов и среднего значения по двум шкалам. Для всех групп представлены данные о детях с умеренной тяжестью ДСТ и средние значения числа ЛС на один ЛЖ.

В таблице 2 отчетливо показана закономерность, согласно которой количество фенотипических маркеров ДСТ увеличивается с возрастом детей. Такое заключение справедливо вне зависимости от того, какая шкала оценки ДСТ была использована. На рисунке 1 представлена диаграмма, наглядно отражающая увеличение частоты распространения умеренной степени синдрома ДСТ с возрастом на основании шкалы Кадуриной Т.И.

Обсуждение

Синдром ДСТ включает в себя значительное количество клинических и генетических форм. Среди них различают крайне редкие и хорошо исследованные формы, широко распространенные, но малоизученные [1, 2, 4]. Результаты ряда работ указывают на градацию распространенности синдрома ДСТ от 6% [8] до 100% [11, 13]. Частота отдельных форм ДСТ существенно варьирует в зависимости от страны и региона проживания [8, 10, 11]. Среди причин, обуславливающих такую тенденцию, ведущую роль отводят уровню антропогенной нагрузки на окружающую среду [5, 14]. РФ и, в особенности Уральский регион, относятся к территориям с крайне высоким числом лиц с синдромом ДСТ [11, 13, 14].

Действительно, результаты настоящего ретроспективного исследования указывают на наличие фенотипических маркеров синдрома ДСТ у 100% обследованных детей, в т.ч. у 17% ($n=34$) детей количество проявлений соответствовало умеренной степени выраженности ДСТ. Здесь важно подчерк-

нать, что оценка степени тяжести ДСТ была выполнена на основе фенотипических маркеров дисплазии, которые были отражены в историях болезни кардиологического отделения клиники. Можно предположить, что в результате осмотра детей, прицельного с точки зрения верификации дисплазии, умеренная степень выраженности синдрома ДСТ была бы диагностирована в большем количестве случаев.

Установлено, что степень выраженности ДСТ увеличивается с возрастом, на это убедительно указывает градиентный прирост количества фенотипических маркеров ДСТ (таблица 2 и рисунок 1). В целом, полученный результат хорошо согласуется с известными представлениями о течении ДСТ [1, 4] и календарем манифестации конкретных проявлений синдрома, отраженном в документе “Национальные рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани” [1].

Увеличение степени выраженности синдрома ДСТ с возрастом связано с определенной последовательностью вовлечения различных структур организма в формирование диспластического образа [1, 3, 4]. Точность оценки фенотипических маркеров дисплазии существенно возрастает по мере взросления детей. В этом контексте ЛС в ЛЖ занимают особое место, поскольку, во-первых, являются неотъемлемой частью клинической картины синдрома ДСТ; во-вторых, ЛС в ЛЖ объективно визуализируются методом ЭхоКГ, начиная с 20 нед. внутриутробного развития [6]. Важно, что количество ЛС в ЛЖ не изменяется с возрастом [5, 7, 10].

Упоминалось, что для надежного диагностирования недифференцированных форм ДСТ необходима верификация маркеров дисплазии как минимум в трех системах органов [4]. Вне зависимости от каких-либо других проявлений дисплазии в сердце [5], собственно ЛС в ЛЖ точно указывают на вовлеченность сердечно-сосудистой системы в развитие ДСТ, т.е. одной из 3 возможных систем, в которых совокупность фенотипических проявлений ДСТ подтверждает этот диагноз. Следовательно, ЛС обладают большой прогностической ценностью степени выраженности ДСТ.

Результаты настоящего исследования показывают, что ЛС в ЛЖ, как фенотипический маркер дисплазии сердца, были обнаружены в 99,5% случаях наблюдений — у 199 из 200 детей! Принимая во внимание, что диагноз ДСТ был поставлен по совокупности различных фенотипических маркеров дисплазии [4], можно заключить, что с высокой долей вероятности ЛС имеют место в сочетании с другими маркерами ДСТ. Иными словами, наличие ЛС практически всегда ассоциируется с развитием ДСТ. На это указывают результаты исследований других авторов, согласно которым установлена

тесная связь между степенью выраженности дисплазии сердца и дисплазией опорно-двигательного аппарата и кожи [5].

В каждой возрастной группе ЛС вносили различный вклад в формирование диспластического фенотипа. В старшей возрастной группе (14-17 лет) на долю ЛС в ЛЖ пришлось не более 48% от общего вклада всех фенотипических проявлений, необходимых для диагностирования синдрома ДСТ умеренной тяжести. Среди детей младшего возраста (<5 лет) эта доля ЛС в ЛЖ составляла 72%. Таким образом, с возрастом вклад сухожилий в формирование фенотипического образа синдрома ДСТ уменьшается, однако, по-прежнему, остается существенным.

ЛС в ЛЖ являются доступным и надежным маркером дисплазии сердца, визуализация которого в раннем возрасте указывают на высокую вероятность увеличения количества других маркеров недифференцированных форм ДСТ по мере взросления детей.

В контексте настоящего исследования необходимо обратить внимание на клиническую значимость ЛС, которая является предметом многолетней дискуссии кардиологов [3, 7, 9, 10, 14]. Существуют различные точки зрения на роль ЛС в развитии аритмогенного и кардиоваскулярного синдромов [14, 15], а также нарушении биомеханики сердечной стенки [11] и возникновении функциональных шумов в сердце [6, 7, 10]. Установлено, что ЛС снижают адаптацию сердца к физическим нагрузкам [13]; причем степень вовлечения резервных возможностей сердца прямо зависит от количества ЛС и их топологии в ЛЖ [11, 13].

Установлено, что среднестатистическое число ЛС на один ЛЖ и процентное отношение сухожилий, значимых для функции сердца (срединно-апикальные, срединные и базальные), не отличались в различных возрастных группах. Во всех возрастных группах было зафиксировано ~50% ЛС в ЛЖ, потенциально способных нести кардиологические риски в обследованной популяции детей.

Заключение

Сухожилия (ЛС в ЛЖ) всегда встречаются в сочетании с фенотипическими маркерами ДСТ других физиологических систем. Причем количество сопутствующих маркеров значимо увеличивается с возрастом детей. Исходя из этого факта, и из того, что ЛС хорошо визуализируются при ЭхоКГ, начиная с внутриутробного развития организма, наличие ЛС в ЛЖ может рассматриваться как наиболее ранний маркер ДСТ. Можно предположить, что особенности топологии ЛС в сердце на ранних этапах развития детей могут быть тесно связаны со степенью выраженности ДСТ в старшем возрасте. Однако для подтверждения этого суждения необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Medical news of North Caucasus 2016; 11 (1): 2-76. (in Russ.) Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Акатова Е.В. и др. Национальные рекомендации РНМОТ по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; 11 (1): 2-76.
2. Kadurina TI, Gnusaev SF, Arsentiev VG, et al. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of Russian recommendations. Part 2. Medical news of North Caucasus 2016; 11 (2): 239-63. (in Russ.) Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2. Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; 11 (2): 239-63.
3. Zemtsovsky EV. Non-differentiated connective tissue dysplasia. "Carthage should be destroyed"? Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): 73-8. (in Russ.) Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. "Карфаген должен быть разрушен"? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): 73-8.
4. Kadurina TI, Gnusaev SF, Abbakumova LN, et al. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children algorithm of diagnosis. Medical news of North Caucasus 2015; 10 (1): 5-35. (in Russ.) Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10 (1): 5-35.
5. Zemtsovsky EV, Malev EG. Minor anomalies of the heart and dysplastic phenotypes. SPb.: Izdatelstvo "IVESEP". 2012; 160 p. (in Russ.) Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. Монография. СПб.: Издательство "ИВЭСЭП". 2012; 160 с.
6. Philip S, Cherian KM, Wu MH, et al. Left Ventricular False Tendons: Echocardiographic, Morphologic, and Histopathologic Studies and Review of the Literature. Pediatrics and Neonatology 2011; 52: 279-86.
7. Kenchaiah S, Benjamin EJ, Evans JC, et al. Epidemiology of Left Ventricular False Tendons: Clinical Correlates in the Framingham Heart Study. Journal of American Society of Echocardiography 2009; 22 (6): 739-45.
8. Pisiak S, Dorniak K, Hellmann M, et al. Left ventricular false tendons: echocardiographic characteristics in the Polish population. Folia Morphologica 2015; 74 (2): 225-8.
9. Druk IV, Nechaeva GI, Oseeva OV, et al. Personalized Risk Assessment of Adverse Cardiovascular Events in Young Patients With Connective Tissue Dysplasia. Kardiologia 2015; 55 (3): 75-84. (in Russ.) Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В. и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология 2015; 55 (3): 75-84.
10. Ferrer FS, Ferrer MLS, Murcia MDG, et al. Basic Study and Clinical Implications of Left Ventricular False Tendon. Is it associated with innocent murmur in children or heart disease? Revista Española de Cardiología 2015; 68 (8): 700-5.
11. Blyakhman FA, Zinovieva YA, Mekhdieva KR, et al. False tendons in the left ventricle. Russian Journal of Cardiology 2017; 2: 87-91. (in Russ.) Бляхман Ф.А., Зиновьева Ю.А., Мехдиева К.Р. и др. Ложные сухожилия в левом желудочке. Российский кардиологический журнал 2017; 2: 87-91. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-87-91
12. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. Circulation 2003; 108 (9): 1146-62.
13. Mekhdieva K, Blyakhman F. Impact of left ventricular false tendons on young athletes' cardiovascular adaptation to exercise loads. Journal of Mechanics in Medicine and Biology 2017; 17 (3): 17500661-9.
14. Kuznetsov VA, Korzhenkov AA. False tendons in the heart. Diagnostics and clinical significance: guidelines for practitioners. Meditsinskaya kniga, Tjumen': Akademija 2011; 272 p. (in Russ.) Кузнецов В.А., Корженков А.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: рук. для врачей. Медицинская книга, Тюмень: Академия 2011; 272 с.
15. Pigolkin Yul, Shilova MA, Kil'dyushov EM, et al. Forensic medical characteristic of the causes behind sudden death in the young subjects. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza 2016; 5: 4-9. (in Russ.) Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М. и др. Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста. Судебно-медицинская экспертиза 2016; 59 (5): 4-9.

Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана

Ягода А. В.¹, Гладких Н. Н.¹, Зангелова Т. Э.²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ставрополь; ²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Ставрополь, Россия

Цель. Оценить диагностическую значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста типа А (VEGF-A) и его рецепторов 1 и 2 типов (VEGF-R1 и VEGF-R2) у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследованы 83 пациента с ПМК: 61 мужчина, 22 женщины; средний возраст 21,93±4,22 лет. Оценивали признаки и степень системного вовлечения соединительной ткани. Выполняли иммуноферментный анализ сывороточных уровней VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 («Bender MedSystems GmbH», Австрия). В контрольную группу вошли 20 здоровых людей — 14 мужчин, 6 женщин, средний возраст 21,10±0,55 лет, без ПМК и других диспластических признаков.

Результаты. У пациентов с ПМК верифицированы снижение уровня циркулирующих в крови VEGF-R1, а также увеличение случаев высокой (42,17%) и низкой (32,53%) концентраций VEGF-A. При низких показателях VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 частота распространения митральной регургитации II степени повышается в 5,1 раза по сравнению с группой сохраненного баланса VEGF-A и VEGF-R1 — 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25-20,88, а частота клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости увеличивается в 5,25 раза по сравнению со случаями повышенных

VEGF-A и VEGF-R1 — 95% ДИ 1,33-20,76 и в 4,09 раза — в сравнении с больными ПМК при сохраненном балансе VEGF-A и VEGF-R1 — 95% ДИ 1,18-14,17.

Заключение. У пациентов с первичным ПМК, рассматриваемым вне клинического фенотипа моногенных наследственных синдромов, установлена гетерогенность отклонений в регуляции VEGF. Наибольшее количество наблюдений митральной регургитации II степени, клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости выявлено в группе с низкими показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, что может быть использовано для оптимизации риск-стратификации гетерогенной группы пациентов с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, сосудисто-эндотелиальный фактор роста типа А, рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста, риск-стратификация.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 105–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-105-110>

Поступила 20/02-2017

Принята к публикации 05/05-2017

Diagnostic significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary mitral valve prolapse

Yagoda A. V.¹, Gladkikh N. N.¹, Zangelova T. E.²

¹FSBEI HE Stavropol'sky State Medical University of the Ministry of Health. Stavropol; ²SBHI SK Stavropol'sky Kray Clinical Hospital. Stavropol, Russia

Aim. To evaluate diagnostic significance of the type A vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and its receptors type 1 and 2 (VEGF-R1 and VEGF-R2) in primary mitral valve prolapse (MVP) patients.

Material and methods. Totally, 83 MVP patients studied: 61 males, 22 females; mean age 21,93±4,22 y.o. The signs of systemic inflammation were assessed, as the grade of connective tissue involvement. Immune enzyme analysis was done for serum levels of VEGF-A, VEGF-R1 and VEGF-R2 («Bender MedSystems GmbH», Austria). Controls included 20 healthy volunteers — 14 males, 6 females, mean age 21,10±0,55 y.o. with no MVP and any other dysplastic features.

Results. In the MVP group, the decreased levels of circulating VEGF-R1 were found, as the increase of cases number of high (42,17%) and low (32,53%) concentration of VEGF-A. In low levels of VEGF-A and VEGF-A/VEGF-R1 prevalence of grade II mitral regurgitation increases 5,1 times comparing to the group of retained balance of VEGF-A and VEGF-R1 — 95% confidence interval (CI) 1,25-20,88, and the prevalence of clinically

significant cardiac rhythm and conduction disorders increases 5,25 times in comparison to the cases with elevated VEGF-A and VEGF-R1 — 95% CI 1,33-20,76 and 4,09 times — comparing MVP patients with retained balance of VEGF-A and VEGF-R1 — 95% CI 1,18-14,17.

Conclusion. In primary MVP patients, regardless clinical phenotype of monogenic hereditary syndromes, the heterogeneity of deviation and regulation of VEGF has been established. Highest number of II grade mitral regurgitation, significant rhythm disorders was found in the group with low VEGF-A and VEGF-A/VEGF-R1, that might be implemented as optimized risk stratification in heterogenic MVP patients population.

Key words: mitral valve prolapse, vascular endothelial growth factor type A, receptors to vascular endothelial growth factor, risk stratification.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 105–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-105-110>

ДИ — доверительный интервал, МР — митральная регургитация, ОШ — отношение шансов, ПМК — пролапс митрального клапана, VEGF — vascular endothelial growth factor (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), VEGF-A — vascular endothelial growth factor type A (сосудисто-эндотелиальный фактор роста типа А), VEGF-R1 — vascular endothelial growth factor receptor 1 (рецептор 1 типа сосудисто-эндотелиального фактора роста), VEGF-R2 — vascular endothelial growth factor receptor 2 (рецептор 2 типа сосудисто-эндотелиального фактора роста).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (968) 268-34-97

e-mail: ngladkih@mail.ru

[Ягода А. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Гладких Н. Н. — д. м. н., профессор, доцент кафедры, Зангелова Т. Э. — врач-кардиолог].

Введение

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК) представляет собой наследственное нарушение развития соединительной ткани. Различают несколько его вариантов:

- проявление некоторых наследственных синдромов: Марфана, Элерса-Данло и др.;
- самостоятельный синдром: семейный, миксоматозный, спорадический;
- малая аномалия сердца при других диспластических фенотипах: MASS-фенотип, марфаноидная внешность, элерсopodobный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип [1].

Вопросы ведения пациентов с наследственными синдромами, при которых ПМК является частью клинического фенотипа, разработаны достаточно широко [1]. В остальных случаях отношение к ПМК остается неоднозначным: от трактовки синдрома как “инструментальной болезни” до состояния, сопряженного с развитием осложнений в виде сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболии, инфекционного эндокардита, внезапной смерти [1-3]. Необходимость разработки новых диагностических подходов у пациентов с первичным ПМК обусловлена фактом его высокой распространенности среди людей молодого, трудоспособного возраста (4,3-18%), клинической и прогностической неоднородностью [1-4].

Высказано мнение о необходимости учета у больных ПМК не только визуальных, но и биохимических маркеров нарушений соединительнотканного гомеостаза [5]. Идентифицирована роль в патогенезе ПМК трансформирующего фактора роста β и фактора роста фибробластов, доказан их вклад в ремоделирование миокарда у этих пациентов [6, 7] с учетом способности указанных морфогенетических белков запускать экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) [8].

VEGF представляет собой семейство из 7 ростовых факторов: типа A, B, C, D, E, плацентарных ростовых факторов 1 и 2, каждый из которых обладает специфичными биологическими эффектами. При этом наиболее изученным является VEGF типа A (VEGF-A) [9, 10]. Сведения о роли VEGF-A и его рецепторов при наследственных нарушениях развития соединительной ткани и ПМК, в частности, отсутствуют. В то же время имеются доказательства, что его эффекты не исчерпываются влиянием на ангиогенез. Существует несколько потенциальных механизмов участия VEGF в патогенезе соединительнотканых нарушений: регуляция продукции коллагена, ремоделирование костно-мышечной системы, поддержание стабильности эндотелия сосудов [9-11], что и послужило отправной точкой для идеи о возможном участии ростового фактора

в формировании и развитии диспластикозависимых осложнений у пациентов с ПМК. С этих позиций есть основания предполагать возможность использования VEGF-A при первичном ПМК в качестве дополнительного диагностического критерия оптимизации риск-стратификации больных для формирования программ диспансерного наблюдения.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость VEGF-A и его рецепторов 1 и 2 типов (VEGF-R1 и VEGF-R2) у пациентов с первичным ПМК.

Материал и методы

Обследованы 83 пациента с первичным ПМК: 61 мужчина, 22 женщины, средний возраст $21,93 \pm 4,22$ лет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: наличие ПМК, возраст 18-35 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ пациента; наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данло и др.); хронические соматические заболевания, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда; пороки сердца; острые или обострение хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний в течение последних 3 мес.; оперативное вмешательство в течение последних 2 мес.; злокачественные заболевания; беременность и послеродовый период; активное курение и злоупотребление алкоголем, — т.е. заболевания или состояния, сопряженные с вторичным ПМК и/или с изменениями VEGF-A. Хронические соматические заболевания исключали после опроса и осмотра, анализа лабораторных и инструментальных данных. К курящим относили тех, кто выкурив за жизнь >100 сигарет и/или курил на момент исследования. Злоупотребление алкоголем верифицировали на основании анамнеза употребления алкоголя >20 г/сут. для мужчин и >10 г/сут. для женщин, присутствия клинико-лабораторных маркеров употребления алкоголя.

ПМК диагностировали эхокардиографически (аппарат “Vivid-7”, Израиль) при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца на >2 мм в парастернальном продольном сечении. Степень ПМК соответствовала I-й (3-6 мм) у 73 (87,95%) пациентов, II-й (6-9 мм) у 10 (12,05%). У 37 (44,58%) пациентов регистрировали митральную регургитацию (МР) I степени, у 46 (55,42 %) — II. Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации определены у 3 (3,61%) пациентов. Проводили поиск других структурных аномалий сердца: пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенные хорды и др.

У 73 (87,95%) пациентов с ПМК отмечены разнообразные жалобы, преимущественно астеновегетативного характера: боль в области сердца, головокружение при быстром переходе из горизонтального в вертикальное положение тела, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха в душном помещении и при волнении, общая слабость, быстрая утомляемость, обмороки во время взятия крови из вены.

Систолический шум в I точке аускультативно определялся у 45 (54,22%) пациентов, среднесистолический

клик — у 9 (10,84%), их сочетание — у 1 (1,2%) больного. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы у 65 (78,31%) больных ПМК имели место нарушения сердечного ритма и проводимости. При этом клинически значимые аритмии: пароксизмальная фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады II степени 1-го или 2-го типа, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, отмечены в 26 (31,33%) случаях.

Признаки и степень системного вовлечения соединительной ткани оценивали на основании Российских и наднациональных (международных) рекомендаций [1, 2]. Первичный миксоматозный ПМК верифицировали при наличии эхокардиографических признаков миксоматозной дегенерации створок; первичный семейный ПМК — при обнаружении ПМК у родственников I степени родства; спорадический синдром ПМК — при отсутствии миксоматозного и семейного пролапса, но при наличии гемодинамически значимой МР или клинической симптоматики: кардиалгии, вегетативной дисфункции, обмороков, артериальной гипотензии, ортостатической недостаточности, нарушений сердечного ритма и реполяризации на электрокардиограмме. Марфаноидную внешность определяли при наличии долихостеномелии и арахнодактилии. К неклассифицируемому фенотипу относили случаи ≥ 6 диспластических признаков, при условии исключения определенных синдромов и фенотипов. При ≥ 3 малых внешних диспластических признаках выносили заключение о повышенной диспластической стигматизации; при ≥ 3 висцеральных признаках — повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизации.

Проводили иммуноферментный анализ сывороточных уровней VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 ("Bender MedSystems GmbH", Австрия).

Контрольную группу составили 20 здоровых людей: 14 мужчин, 6 женщин, средний возраст $21,10 \pm 0,55$ лет, без ПМК и других признаков дисплазии соединительной ткани.

При статистической обработке использовали программу IBM SPSS Statistics (версия 21 для Windows). Поскольку распределение количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни (U). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (%), различия между ними оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Для количественной оценки связи качественных признаков рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Внешний фенотип пациентов с ПМК формировали астенический тип конституции (57,83 %), сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника I-II степени (40,96 %), долихостеномелия (30,12%), продольное плоскостопие I-II степени (30,12%), арахнодактилия (21,69%), воронкообразная деформация грудной клетки I степени (15,66%), гипермобильность суставов (15,66%), атрофические стрии (4,82%).

В 97,59% наблюдений ПМК сопутствовали 1-2 структурные кардиальные аномалии: аномально расположенные хорды (96,39% случаев), аневризма межпредсердной перегородки (16,87%), открытое овальное окно (15,66%), пролапс трикуспидального клапана (1,2%). В среднем степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2 (1; 3) балла.

На основании фенотипического обследования у пациентов с ПМК были определены диспластические синдромы и фенотипы (таблица 1). Доминирующим оказался ПМК в качестве самостоятельного синдрома — спорадический, семейный, миксоматозный (73,5% случаев). ПМК как аномалия при диспластических фенотипах верифицирован в 26,5% наблюдений.

Значения показателей VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК и у здоровых людей представлены в таблице 2. Сывороточное содержание VEGF-R1 в общей группе пациентов с ПМК было значительно ниже, чем у здоровых людей. Уровни VEGF-A и VEGF-R2 не имели достоверных различий с контролем.

Более детальная характеристика показателей в перцентильных диапазонах их концентраций выявила ряд дополнительных сведений. За границы нормы были приняты полученные в контрольной группе значения, заключенные между 2,5 и 97,5 процентилями (референсный диапазон), соответственно которому к низкому уровню относили концентрации изучаемых белков $< 2,5$ процентиля, к высокому $> 97,5$ процентиля. Оптимальные значения VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 у пациентов с ПМК регистрировались реже, чем у здоровых людей (таблица 3). Содержание VEGF-A у $> 40\%$ пациентов с ПМК превышало контрольные значения, а в трети случаев было ниже этого уровня, что, вероятно, и обусловило отсутствие достоверного отличия медианы VEGF-A в общей группе ПМК от контроля. Количество наблюдений низкого уровня VEGF-R1 в группе больных ПМК превышало таковое у здоровых.

Таблица 1

Характер и частота диспластических синдромов и фенотипов у пациентов с ПМК

Синдром/фенотип	ПМК (n=83)	
	абс. ч.	%
Первичный миксоматозный ПМК	3	3,61
Первичный семейный ПМК	19	22,90
Синдром ПМК (спорадический)	39	46,99
Марфаноидная внешность	2	2,41
Неклассифицируемый фенотип	3	3,61
Повышенная диспластическая стигматизация	8	9,64
Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	9	10,84

Таблица 2

Концентрации VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2
в сыворотке крови пациентов с ПМК и здоровых людей (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Показатель	ПМК (n=83)	Здоровые (n=20)	U	p
VEGF-A, пг/мл	352,00 (204,00–492,00)	350,00 (270,00–400,00)	769,00	0,611
VEGF-R1, нг/мл	0,32 (0,26–0,35)	0,36 (0,35–0,36)	383,5	0,000
VEGF-R2, нг/мл	29,72 (22,42–34,81)	30,64 (25,72–33,16)	827,00	0,983

Таблица 3

Диапазоны концентрации VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2
и их частота (%) у больных ПМК и здоровых людей

Показатель	Концентрация	Частота распространения		χ^2	p
		ПМК (n=83)	Здоровые (n=20)		
VEGF-A, пг/мл	Высокая (>407,05)	42,17	5,00	8,23	0,004
	Оптимальная (255,60–407,05)	25,30	90,00	25,99	0,000
	Низкая (<255,60)	32,53	5,00	4,86	0,028
VEGF-R1, нг/мл	Высокая (>0,37)	13,25	0,00	1,74	0,187
	Оптимальная (0,31–0,37)	43,37	95,00	15,25	0,000
	Низкая (<0,31)	43,37	5,00	8,71	0,003
VEGF-R2, нг/мл	Высокая (>34,28)	24,09	5,00	3,79	0,051
	Оптимальная (21,80–34,28)	54,22	90,00	9,26	0,002
	Низкая (<21,80)	21,69	5,00	1,98	0,160

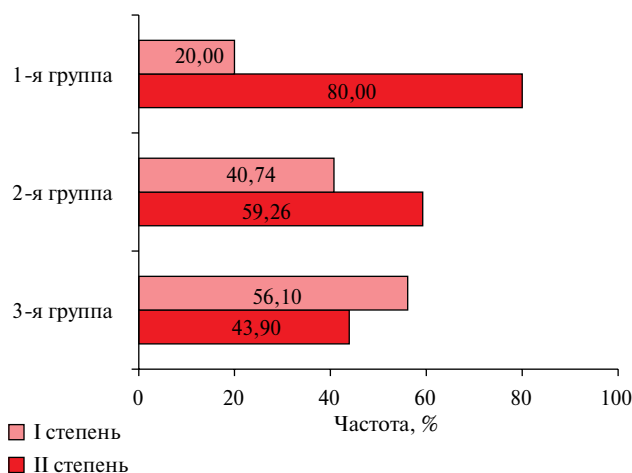


Рис. 1 МР в группах ПМК с различными показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Примечание: * — $p < 0,05$ (χ^2) в сравнении с МР I степени в 1-й группе.

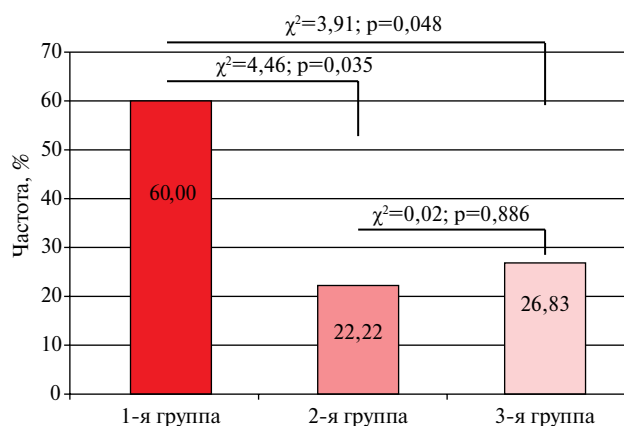


Рис. 2 Частота клинически значимых аритмий у пациентов с ПМК в зависимости от показателей VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Достоверные различия в уровнях циркулирующих VEGF и его рецепторов у мужчин и женщин с ПМК установлено не было.

Проведено сопоставление сывороточного содержания VEGF-A и рецепторов в зависимости от клинического варианта ПМК: как самостоятельного синдрома (n=61) или кардиальной аномалии при диспластических фенотипах (n=22). Оказалось, что содержание VEGF-A в этих группах составляло 346,00 (180,00; 544,00) и 374,00 (239,00; 475,00) пг/мл ($U=656,00$; $p=0,88$), VEGF-R1 — 0,32 (0,26; 0,35) и 0,32 (0,26; 0,37) нг/мл ($U=616,00$; $p=0,57$), VEGF-

R2 — 29,65 (22,35; 35,51) и 29,79 (22,52; 34,11) нг/мл ($U=646,00$; $p=0,79$), соответственно. Следовательно, зависимость изучаемых факторов от клинического варианта ПМК отсутствовала.

У больных ПМК по сравнению со здоровыми соотношение VEGF-A к VEGF-R1 было повышено (1,18 (0,69; 1,58) и 0,97 (0,75; 1,13) усл. ед., соответственно; $U=583,5$, $p=0,04$). Индекс VEGF-A/VEGF-R2 в случаях ПМК не отличался от нормы (0,012 (0,007; 0,019) и 0,012 (0,008; 0,013) усл. ед.; $U=752,50$, $p=0,52$).

В зависимости от значений VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 пациенты с ПМК были распределены

в 3 группы. Первую группу (n=15) составили больные с низким уровнем VEGF-A при одновременном снижении коэффициента VEGF-A/VEGF-R1. Во вторую группу (n=27) выделены больные с высоким VEGF-A и повышенным VEGF-A/VEGF-R1. Пациенты (n=41) с сохраненным балансом VEGF-A/VEGF-R1 составили третью группу.

Степень системного вовлечения соединительной ткани, количество сопутствующих ПМК малых аномалий сердца у пациентов всех трех групп оценивались как идентичные ($p>0,05$).

Был определен характер МР в сравниваемых группах ПМК (рисунок 1). У пациентов 1-й группы частота МР II степени была выше, чем МР I степени ($\chi^2=8,53$, $p=0,003$). У пациентов 2-й и 3-й групп частота регистрации МР I и II степеней была практически одинаковой ($p>0,05$). Установлено, что при низком уровне VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 (1-я группа) частота МР II степени повышается в 5 раз — отношение шансов (ОШ) 5,1; 95% ДИ 1,25-20,88, по сравнению с группой с сохраненным балансом VEGF-A и VEGF-R1 (3-я группа).

У пациентов 1-й группы, имеющих низкий уровень VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1, клинически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались достоверно чаще, чем у пациентов 2-й и 3-й групп (рисунок 2). Частота их при низком уровне VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1 повышается в 5 раз по сравнению с группой больных с повышенными уровнями VEGF-A и VEGF-R1 — ОШ 5,25; 95% ДИ 1,33-20,76, и в 4 раза по сравнению с пациентами при сохраненном балансе VEGF-A и VEGF-R1 — ОШ 4,09; 95% ДИ 1,18-14,17.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности отклонений в системе регуляции баланса VEGF у больных ПМК. Как известно, регуляция действия VEGF-A начинается на уровне его связывания с рецепторами 1 и 2 типов. При этом VEGF-R1 является антагонистом, а VEGF-R2, наоборот, — агонистом VEGF-A [9, 10]. Вероятно, низкий уровень VEGF-R1 в сыворотке крови пациентов с ПМК увеличивает активность VEGF-A, приводя к избытку последнего в кровотоке, в т.ч. за счет отсутствия связывания. Факт относительно увеличенной активности VEGF-A у больных ПМК по сравнению со здоровыми косвенно подтверждается повышенным индексом VEGF-A/VEGF-R1. Сдвиг равновесия в системе VEGF-A/VEGF-R1 может рассматриваться в качестве одного из этапов нарушения передачи сигнала VEGF, поскольку в норме эти реакции строго сбалансированы и взаимосвязаны.

Ранее сообщалось о патогенетической роли VEGF в качестве одного из звеньев деградации гиалинового хряща при диспластических повреждениях [12]. Отсутствие в представленном исследова-

нии связи уровней VEGF-A и его рецепторов с клиническими вариантами ПМК можно объяснить доминирующим влиянием костно-суставных дисплазий, формирующих внешний “портрет” больного ПМК.

Сопряженность низкой активности VEGF-A, обуславливающего апоптоз эндотелия, пролиферативные процессы сосудистой стенки, образование эндотелина-1, — с гемодинамически значимой МР и прогностически неблагоприятными аритмиями характеризует, по-видимому, факт более выраженной эндотелиальной дисфункции у больных ПМК с указанными осложнениями. В этой связи интересны данные о повышении с последующим снижением концентрации VEGF-A в процессе ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии [13].

Возможно, случаи повышения VEGF-A, опосредующего вазодилатационный эффект, следует рассматривать в качестве механизма компенсации сниженной эластичности сосудов при наследственных нарушениях соединительной ткани. Ранее сообщалось об увеличении эндотелий-зависимых вазомоторных реакций при значимом повышении жесткости артерий у пациентов с соединительнотканной дисплазией [14]. В этих условиях активацию VEGF-A можно считать важным фактором прогрессирования эндотелиальной дисфункции при ПМК [15] и трактовать повышенный его уровень в случаях ПМК как одно из проявлений формирующейся дисфункции эндотелия, обосновывающее необходимость стратификации соответствующих больных в группу диспансерного наблюдения.

Определение уровней VEGF-A в комплексе с рецептором-антагонистом VEGF-R1 у пациентов с ПМК дает, таким образом, возможность формировать патогенетически и прогностически различные клинические группы, рационально организовывать частоту клинико-инструментальных обследований, планировать профилактические мероприятия и осуществлять лечение.

Заключение

У пациентов с первичным ПМК, рассматриваемым в аспекте наследственных нарушений соединительной ткани, вне клинического фенотипа моногенных наследственных синдромов, установлена гетерогенность отклонений в системе регуляции баланса VEGF в виде изменения количества циркулирующих в крови рецепторов к VEGF-R1, а также увеличения случаев высокой (42,17%) и низкой (32,53%) концентраций самого VEGF-A. Изменения в системе VEGF не были сопряжены с клиническим вариантом ПМК — самостоятельный синдром, проявление диспластических фенотипов, и преимущественно ассоциировались с сердечно-сосудистыми осложнениями ПМК. При этом наибольшее количество наблюдений МР II

степени (80%) и клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости (60%) выявлено в группе ПМК с низкими показателями VEGF-A и VEGF-A/VEGF-R1.

Индивидуальная оценка риска, основанная не только на клинических характеристиках,

но и на биохимических маркерах, возможно в первую очередь на них, является практическим выражением нового подхода к ведению больных ПМК, позволяющего повысить уровень прогнозирования неблагоприятной динамики кардиальной составляющей у этой категории молодых пациентов.

Литература

- Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. National guideline (first revision). Russ J Cardiol 2013; 1 (Suppl. 1): 1-32. (in Russ.) Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации, I пересмотр. Российский кардиологический журнал 2013; 1 Прил. 1: 1-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32
- Structural abnormalities of the heart. Supranational (international) recommendations. Minsk 2016. p. 112. (in Russ.) Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации. Минск 2016. с. 112.
- Zemtsovskij JeV. Mitral valve prolapse. SPb.: Obshchestvo "Znanie" Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti 2010; 160 p. (in Russ.) Земцовский Э. В. Проллапс митрального клапана. СПб.: Общество "Знание" Санкт-Петербурга и Ленинградской области 2010; 160 с.
- Rudoj AS, Pashkevich PP. Prevalence and topical questions of military-medical examination of mitral valve prolapse. Voennaja medicina 2011; 1: 36-41. (in Russ.) Рудой А. С., Пашкевич П. П. Распространенность и актуальные вопросы военно-врачебной экспертизы пролапса митрального клапана. Военная медицина 2011; 1: 36-41.
- Jagoda AV, Gladikh NN, Gladikh LN. Assessment of clinical status of patient with connective tissue dysplasia: prognostically oriented approach. Terapija 2016; 3 (17): 26-31. (in Russ.) Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. Оценка клинического статуса пациента с дисплазией соединительной ткани: прогностически ориентированный подход. Терапия 2016; 3 (17): 26-31.
- Malev JeG, Zemtsovskij JeV, Omel'chenko MJu, et al. Role of transforming β -growth factor in pathogenesis of mitral valve prolapse. Kardiologija 2012; 12: 34-9. (in Russ.) Малев Э. Г., Земцовский Э. В., Омел'ченко М. Ю. и др. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология 2012; 12: 34-9.
- Jagoda AV, Gladikh NN, Gladikh LN, et al. Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse. Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 28-32. (in Russ.) Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 28-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-1-28-32
- Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest 2011; 121 (7): 2668-78.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29 (6): 789-91.
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochemistry 2013; 153 (1): 13-9.
- Lingaraj K, Wang W. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed during articular cartilage growth and re-expressed in osteoarthritis. Ann Acad Med 2010; 39 (5): 23-8.
- Murata M, Yudo K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 279-86.
- Chumakova OS, Tipteva TA, Reznichenko NE, et al. Association of hypertension complicated with cardiac hypertrophy and cardiac insufficiency, with lower levels of vascular endothelial growth factor of vessels (VEGF-A165) in serum. Kardiologija 2015; 10: 14-8. (in Russ.) Чумакова О. С., Типтева Т. А., Резниченко Н. Е. и др. Ассоциация артериальной гипертензии, осложненной гипертрофией миокарда и сердечной недостаточностью, с более низкими уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A165) в сыворотке крови. Кардиология 2015; 10: 14-8.
- Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes of arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (3): 29-34. (in Russ.) Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (3): 29-34. DOI:10.15829/1728-8800-2013-3-29-34
- Shodikulova GZ. Effect of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse. Kazanskij medicinskij zhurnal 2014; 3 (95): 326-31. (in Russ.) Шодикулова Г. З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана. Казанский медицинский журнал 2014; 3 (95): 326-31.

Оценка терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом в амбулаторной клинической практике

Комкова Н. А.¹, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Воробьев А. Н.², Переверзева К. Г.², Кутишенко Н. П.¹, Киселева Н. В.¹, Марцевич С. Ю.¹ от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ* и РЕКВАЗА**

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова”. Рязань, Россия

Цель. Оценить практику применения бета-адреноблокаторов (β-АБ) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД) в рамках двух амбулаторных регистров.

Материал и методы. Регистр ПРОФИЛЬ — больные (n=1531) ССЗ, обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение медицинского исследовательского центра г. Москвы в период 2011–2015 гг. и регистр РЕКВАЗА — больные (n=3690), обратившиеся в 3 городские поликлиники г. Рязани в 2012–2013 гг. Количество пациентов с СД составило 221 (14,4%) в регистре ПРОФИЛЬ и 699 (18,9%) в регистре РЕКВАЗА.

Результаты. В регистре РЕКВАЗА при различных ССЗ и СД частота назначения β-АБ была примерно одинаковой, в регистре ПРОФИЛЬ β-АБ назначались значительно чаще, особенно после перенесенного инфаркта миокарда — 86,4% и у больных с хронической сердечной недостаточностью — 72,6%. В обоих регистрах наиболее часто использовали бисопролол: 61,8% в ПРОФИЛЬ и 75,4% в РЕКВАЗА. Среди больных СД, не получающих β-АБ, в регистре ПРОФИЛЬ

чаще встречались дополнительные противопоказания: хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, чем в регистре РЕКВАЗА.

Заключение. Врачи специализированного кардиологического отделения в сравнении с врачами районных поликлиник более активно назначали β-АБ больным СД, в первую очередь в тех случаях, когда лечение этими препаратами способно улучшить отдаленные исходы болезни, что в большей степени соответствует современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сахарный диабет, регистры, противопоказания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 111–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-111-114>

Поступила 16/11-2017

Принята к публикации 21/11-2017

Evaluation of beta-adrenoblockers treatment in cardiovascular diseases comorbid with diabetes in outpatient setting

Komkova N. A.¹, Zagrebelsky A. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Vorobyov A. N.², Pereverzeva K. G.², Kutishenko N. P.¹, Kiseleva N. V.¹, Martsevich S. Yu.¹ on behalf of the workgroups of the PROFILE* and RECVAZA** registries

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²FSBEI HE I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To evaluate the practice of beta-blockers (BB) usage in cardiovascular disease (CVD) patients with diabetes (DM) in two outpatient registries.

Material and methods. Registry PROFILE is the patients (n=1531) with CVD, visited specialized cardiological department of medical research center of Moscow during the period 2011–2015, and registry RECVAZA — patients (n=3690), visited 3 city polyclinics in Ryazan city in 2012–2013. Number of DM patients is 221 (14,4%) in PROFILE and 699 (18,9%) in RECVAZA.

Results. In the RECVAZA, the rate of BB prescription was almost the same in CVD and DM; in PROFILE there was significantly more frequent prescription of BB, especially after myocardial infarction (86,4%) and in chronic heart failure (72,6%). In both registries bisoprolol was in use most commonly: 61,8% in PROFILE and 75,4% in RECVAZA. Among DM

patients, not taking BB, in PROFILE registry there were additional contraindications: chronic obstructive pulmonary disease and asthma, than in RECVAZA.

Conclusion. Clinicians of the specialized cardiological department, comparing to clinicians in local outpatient institutions more actively prescribed BB to DM patients, especially in the cases when this could improve long-term outcomes of the disease. This matches with recent clinical guidelines.

Key words: beta-blockers, diabetes mellitus, registries, contraindications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 111–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-111-114>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (926) 344-66-32

e-mail: doctorhope@list.ru

[Комкова Н. А.* — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Воробьев А. Н. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Переверзева К. Г. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Киселева Н. В. — к.м.н., с.н.с., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии].

БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПРОФИЛЬ — регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокаторы.

Введение

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) играют важнейшую роль в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); в ряде случаев они становятся препаратами выбора, т.к. имеют строгую доказательную базу положительного влияния на отдаленные исходы заболевания, в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2].

Вместе с тем, β -АБ имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению [3, 4]. Одним из таких ограничений является сахарный диабет (СД). При СД β -АБ могут усилить выраженность метаболических нарушений [5]. С другой стороны, СД часто сочетается с ССЗ, в таких случаях применение β -АБ может стать необходимым [6]. В таких случаях у врача возникает трудный выбор в оценке пользы и риска от назначения этого класса препаратов.

Исследования, посвященные практике применения β -АБ у больных СД, немногочисленны [7].

Цель настоящей работы — изучить практику применения β -АБ у больных ССЗ при наличии СД по данным двух амбулаторных регистров, проводящихся в лечебных учреждениях разного уровня: в районных поликлиниках и специализированном кардиологическом подразделении.

Материал и методы

Проанализированы данные двух амбулаторных регистров: регистра ПРОФИЛЬ (регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра), в который включены пациенты ($n=1531$) в возрасте ≥ 18 лет, обратившиеся за консультацией по поводу ССЗ в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в период

2011–2015 гг. и регистра РЕКВАЗА (амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний), в который вошли пациенты ($n=3690$) в возрасте ≥ 18 лет, с ССЗ, наблюдавшиеся в трех городских поликлиниках г. Рязани в 2012–2013 гг. [8].

В обоих регистрах фиксировались результаты лечения, в т.ч. при назначении β -АБ. В работе использована только ретроспективная часть регистров: информация о назначении β -АБ получена из амбулаторных карт и в дальнейшем внесена в базу данных каждого регистра.

О наличии СД у пациента судили на основании соответствующего диагноза, указанного в первичной медицинской документации.

Статистический анализ. Обработку результатов проводили при помощи SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Проведен расчет медианы и 25–75-й процентилей (Me [25;75]) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частот пользовались критерием χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, критерия Фишера (для малых групп). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистре РЕКВАЗА больные СД встречались несколько чаще — 18,9% ($n=221$), чем в регистре ПРОФИЛЬ — 14,4% ($n=699$) ($p < 0,01$). По возрасту пациенты с наличием СД были сопоставимы в обоих регистрах: 67 [62;74] лет в ПРОФИЛЬ и 67 [57;75] лет в РЕКВАЗА.

Среди пациентов в регистре ПРОФИЛЬ доля мужчин составила 56,1%, в регистре РЕКВАЗА — 28,9%. Пациентам с ССЗ при наличии СД β -АБ чаще назначали в регистре ПРОФИЛЬ — 65,2%, чем в регистре РЕКВАЗА — 39,5% ($p < 0,01$).

Если в регистре РЕКВАЗА частота назначения β -АБ при разных ССЗ была примерно одинаковой, то в регистре ПРОФИЛЬ β -АБ значительно чаще использовали при наличии ишемической болезни

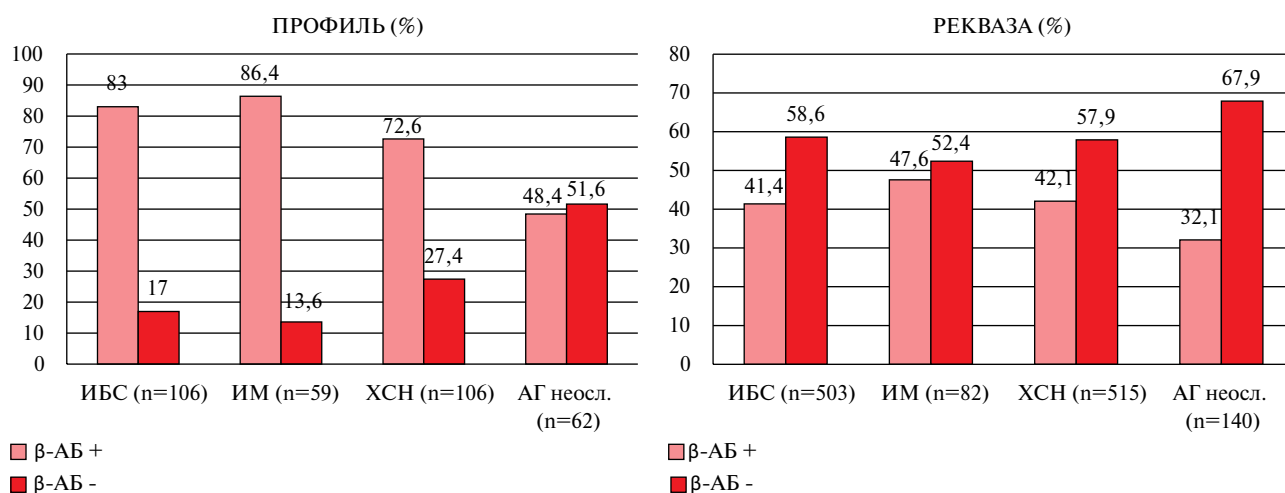


Рис. 1 Практика применения β -АБ при наличии СД в регистрах ССЗ.

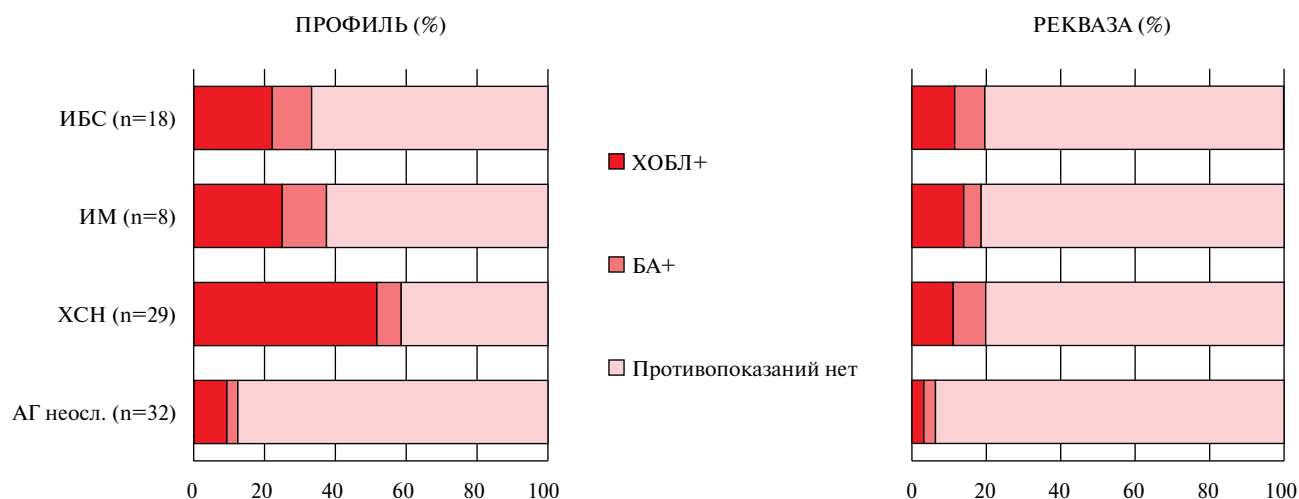


Рис. 2 Наличие дополнительных противопоказаний у пациентов с ССЗ, не получающих β -АБ в регистрах.

сердца (ИБС), после перенесенного ИМ и при ХСН (рисунок 1).

При анализе у больных ССЗ и СД, не получающих β -АБ, чаще встречались возможные дополнительные противопоказания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) (рисунок 2). Особенно это отмечалось у больных ИБС (33,3%), после перенесенного ИМ (37,5%), с ХСН (58,6%) в регистре ПРОФИЛЬ, и 19,6%, 18,6%, 19,8%, соответственно, в регистре РЕКВАЗА.

При анализе частоты назначения конкретных препаратов из класса β -АБ, в обоих регистрах чаще использовали бисопролол: 61,8% (n=89) в регистре ПРОФИЛЬ и 75,4% (n=208) в регистре РЕКВАЗА, при этом в регистре РЕКВАЗА большее количество пациентов получали этот β -АБ ($p < 0,01$). Далее по частоте применения в регистре ПРОФИЛЬ использовался карведилол 15,3% (n=22), в регистре РЕКВАЗА его назначение было значительно меньшим — 4,7% (n=13) ($p < 0,01$). Одинаково часто в регистрах использовался метопролол: 13,9% (n=20) в ПРОФИЛЬ и 16,3% (n=45) в РЕКВАЗА ($p > 0,05$), отсутствовали различия у небиволола: 3,5% (n=5) и 1,8% (n=5), соответственно, ($p > 0,05$); 5,6% (n=8) в регистре ПРОФИЛЬ и 1,8% (n=5) в регистре РЕКВАЗА составили другие β -АБ (атенолол, бетаксолол, сотагексал).

Обсуждение

О возможности β -АБ оказывать отрицательное влияние на метаболизм глюкозы и течение СД известно практически с того же времени, как β -АБ стали использоваться в клинической практике [5, 10]. В связи с этим β -АБ, как правило, не рекомендуют назначать больным СД. С другой стороны, довольно часто наличие ССЗ у больных СД [6] требует назначения β -АБ и ставит врача перед трудным

решением вопроса о соотношении пользы и риска этого назначения.

Современные клинические рекомендации однозначно настаивают на необходимости назначения β -АБ тем больным СД, у которых есть прямые показания к их применению, в первую очередь у больных, перенесших ИМ или имеющих ХСН [1, 2].

Необходимо отметить, что исследований, в которых бы изучалась реальная практика назначения β -АБ у больных СД, практически не проводилось ни в РФ, ни за рубежом. Для решения поставленной задачи были использованы результаты двух амбулаторных регистров ССЗ [8], отличающихся между собой в первую очередь по тому, какие врачи непосредственно назначали лекарственную терапию. В регистре РЕКВАЗА это были врачи-терапевты районных поликлиник, в регистре ПРОФИЛЬ — врачи специализированного кардиологического отделения научного медицинского центра, в основном кандидаты и доктора медицинских наук.

Как показали результаты исследования, врачи специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра значительно активнее назначали β -АБ больным СД, особенно тем, которые реально нуждались в них как препаратах, способных улучшить исходы заболевания — больным, перенесшим ИМ, и больным с ХСН. При лечении неосложненной артериальной гипертензии, когда β -АБ не являются препаратами выбора и могут быть заменены на препараты других классов [11], врачи специализированного кардиологического отделения, в отличие от врачей районных поликлиник, назначали β -АБ значительно менее активно. Частота назначения β -АБ в регистре ПРОФИЛЬ больным СД теоретически могла быть и больше, поскольку анализ других противопоказаний к назначению β -АБ, в частности БА и ХОБЛ,

показал, что эти состояния нередко являлись причиной отказа от β -АБ (рисунок 2).

Не менее важным является вопрос о выборе конкретного препарата из класса β -АБ при назначении их больным СД. Хорошо известно, что метаболически нейтральными являются только те β -АБ, которые обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами, к которым в первую очередь относят карведилол [5]. Этот препарат продемонстрировал свою безопасность при назначении больным в целом ряде контролируемых исследований [12, 13]. Однако, к сожалению, карведилол назначали лишь небольшой части больных СД (несколько чаще в регистре ПРОФИЛЬ, чем в регистре РЕКВАЗА). Большая часть больных в обоих регистрах в качестве β -АБ получала препарат бисопролол, для которого, как известно, отсутствуют доказательства его метаболической нейтральности при СД [14].

Заключение

Таким образом, выполненный анализ показал, что врачи специализированного кардиоло-

гического отделения более активно в сравнении с врачами районных поликлиник назначают β -АБ больным СД, в первую очередь в тех случаях, когда назначение этих препаратов способно улучшить отдаленные прогнозы болезни, что полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Выбирая конкретный препарат из класса β -АБ, врачи, как правило, не учитывают результатов доказательной медицины и не отдают предпочтение метаболически нейтральным β -АБ.

***Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ:** Акимова А. В., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Загребельный А. В., Комкова Н. А., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н.,

****Рабочая группа регистра РЕКВАЗА:** Андреев Е. Ю., Бойцов С. А., Воробьев А. Н., Загребельный А. В., Козминский А. Н., Кудряшов Е. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мосейчук К. А., Мясников Р. П., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Правкина Е. А., Якушин С. С.

Литература

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2017; (October): 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw393.
3. UK JM, UK HD, Poland MT, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341-62. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.002.
4. Opie LH, Gersh BJ. Drug for the heart 8th edition. Cardiol Pharmacol 2013. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Carella AM, Antonucci G, Conte M, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. Curr Diabetes Rev 2010; 6 (4): 215-21. DOI: 10.2174/157339910791658844.
6. Boytsov SA, Chuchalin AG. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines 2013. Moscow. National Foundation for the Support of Preventive Medicine "PROFMEDFORUM" 2013; 40 p. (in Russ.) Бойцов С. А., Чучалин А. Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации 2013. Москва. Национальный фонд поддержки профилактической медицины "ПРОФМЕДФОРУМ" 2013; 40 с.
7. Dézsi CA, Szentes V. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. Am J Cardiovasc Drugs 2017; 17 (5): 361-73. DOI: 10.1007/s40256-017-0221-8.
8. Martsevich SYu, Zakharova NA, Kutishenko NP, et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 3: 260-4. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Захарова Н. А., Кутишенко Н. П., et al. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12 (3): 260-4. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264
9. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the ryazan region (RECVASA): Principal tasks, experience of development and first results. Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9 (1): 4-14. (in Russ.) Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (1): 4-14.
10. Dornhorst A, Powell S, Pinsky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. Lancet. 1985; 325 (8421): 123-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91900-2.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34 (28): 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
12. Messerli FH, Bell DSH, Fonseca V, et al. Body Weight Changes with β -Blocker Use: Results from GEMINI. Am J Med 2007; 120 (7): 610-15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.10.017.
13. Martsevich SYu, Kutishenko NP. CAMELLIA trial: comparison in therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2008; 4 (5): 34-8. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Исследование камелия: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 4 (5): 34-8.
14. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Volkova EG, et al. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial cabriolet (part I). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012; 4: 488-99. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Волкова Э. Г. и др. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого иссл. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8 (4): 488-99.

Курение и сердечно-сосудистая смертность населения в условиях Томска — типичного города Западной Сибири

Ефимова Е. В.¹, Конобеевская И. Н.¹, Максименко Г. В.², Карпов Р. С.¹

¹НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Томск;

²Медицинское объединение “Здоровье”. Томск, Россия

Цель. Изучить влияние курения на смертность от болезней системы кровообращения (БСК) у 25 тыс. жителей типичного города Западной Сибири.

Материал и методы. В рамках международного исследования по проекту Всемирной организации здравоохранения “Изучение причин преждевременной смертности населения России” с привлечением 45 врачей лечебно-профилактических учреждений города, изучены 26 186 случаев смерти мужчин и женщин 15-74 лет.

Результаты. Смертность от БСК составила 34,9% и 44% у мужчин и женщин; от ишемической болезни сердца — 59,8% и 41,3%; от цереброваскулярной болезни — 29,2% и 39,9%, соответственно. Курение выявлено у 68,7% мужчин и 12% женщин; со средним стажем курения 41,3 лет и 38,9 лет, соответственно, причем курение повышало риск смертности в 1,49-1,56 раза. При умеренном и высоком уровнях потребления табака риск смерти возрастал

($p < 0,0001$, $p = 0,002$), а также при всех типах курения у трудоспособных лиц более чем в 2 раза. Снижение продолжительности жизни у курящих женщин в случаях смерти от ишемической болезни сердца составило 6,5 года ($p < 0,001$), у мужчин — 3,7 лет; от БСК — 5,3 года и 2,7 года, соответственно.

Заключение. Оценена роль курения в смертности от БСК, и подтверждена необходимость внедрения профилактики курения на региональном уровне.

Ключевые слова: курение, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, относительный риск смерти.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 115–121
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-115-121>

Поступила 26/05-2017

Принята к публикации 20/09-2017

Smoking and cardiovascular mortality in Tomsk inhabitants as a typical city of Western Siberia

Efimova E. V.¹, Konobeevskaya I. N.¹, Maksimenko G. V.², Karpov R. S.¹

¹SRI of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Medical Society “The Health”. Tomsk, Russia

Aim. To investigate on the influence of cardiovascular diseases (CVD) on mortality in 25 thousand inhabitants of the typical city of Western Siberia.

Material and methods. Under the framework of international World Health Organization project “Epidemiological Studies into Long-term Trends of Population Health in Russia” with participation of 45 clinicians in medical institutions of the city, the cases of 26186 deaths were assessed, men and women 15-74 year old.

Results. The mortality from CVD was 34,9% and 44% in men and women; from coronary heart disease — 59,8% and 41,3%; from cerebrovascular disease — 29,2% and 39,9%, resp. Smoking was found in 68,7% men and 12% women; with the mean time of 41,3 and 38,9 years, respectively; smoking increased the risk 1,49-1,56 times. In the

moderate and high tobacco consumption rates, risk of death increased ($p < 0,0001$, $p = 0,002$), as in any kind of smoking in economically active persons, more than 2 times. The decrease of life duration in smoking women and in lethal cases from coronary heart disease was 6,5 years ($p < 0,001$), in men — 3,7 years; from CVD — 5,3 and 2,7 years, respectively.

Conclusion. The role of smoking was assessed in mortality from CVD, as the necessity confirmed for prevention of smoking at regional level.

Key words: smoking, cardiovascular mortality, relative risk of death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 115–121
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-115-121>

БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, К+ — некурящие, К- — курящие, ОР — относительный риск, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

Введение

Известно, что табакокурение достигло масштабов глобальной эпидемии и по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сегодня в мире насчитывается 1,1 млрд курильщиков, составляю-

щих 1/3 населения мира в возрасте ≥ 15 лет, а по прогнозу ВОЗ к 2025г это число достигнет 1,6 млрд человек [1]. Широкая распространенность курения в России — 40 млн человек курящих и 60 млн лиц с пассивным курением, высокий вклад в прежде-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (913) 853-14-41, +7 (3822) 55-36-10

e-mail: ev@cardio.tsu.ru

[Ефимова Е. В. — к. м. н., главный врач клиники, Конобеевская И. Н. — к. м. н., лаборант-исследователь отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей, Максименко Г. В. — к. м. н., врач терапевт, пульмонолог, зав. дневным стационаром, Карпов Р. С. — д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель института].

временную смертность населения — 400 тыс. человек ежегодно; большой экономический ущерб — 13,7 млрд рублей, определяют актуальность изучения курения и его профилактики в условиях России и Западной Сибири [2-6]. Несмотря на то, что в России, начиная с 2007г, отмечается сокращение смертности и рост продолжительности жизни, страна продолжает занимать одно из первых мест в мире по смертности от болезней системы кровообращения (БСК), составляющей в 2015г 631,8 случаев на 100 тыс. населения [6]. Очевидно, что снижение смертности от БСК является приоритетной стратегической целью отечественного здравоохранения, в т.ч. и на уровне типичных регионов, к которым относится г. Томск.

Установлено, что в формировании негативных медико-демографических тенденций определяющую роль занимают потери, связанные с хроническими неинфекционными заболеваниями, в которых лидирует смертность от БСК, составляющая 56,7% или 1,3 млн человек [7-8], и особенно высока смертность мужчин трудоспособного возраста — в 4 раза выше, чем в Европе. Изучение этой ситуации в условиях Западной Сибири, в которой состояние здоровья населения является определяющим фактором развития региона, и рост доли городского населения, вызывают интерес к актуальным проблемам здоровья горожан.

Город Томск с населением >500 тыс. человек — с одной стороны типичный представитель городов Западной Сибири, с другой — признанный центр образования, науки и инновационного бизнеса в России. По оценке Министерства экономического развития и торговли РФ Томская область уверенно отнесена к регионам со средним уровнем развития и занимает 19 место из 85 регионов России. Следует отметить, что характеристика смертности от БСК в условиях различных регионов чрезвычайно важна для решения проблем, связанных с сохранением здоровья населения в конкретных ситуациях и обеспечения к 2018г приоритетной стратегической цели отечественного здравоохранения — снижения смертности и увеличения продолжительности жизни россиян. Цель исследования — анализ причин смерти жителей г. Томска, умерших в возрасте 15-74 года; определить роль курения при смертности от БСК.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы “Эпидемиологическое изучение преждевременной смертности населения в России” (“Epidemiological studies into long-term trends of population health in Russia”), осуществляемой по проекту ВОЗ (“Epihealth Russia”) совместно с Международным Агентством Исследования Рака (МАИР) (г. Лион, Франция, P. Brennan), Российским научным онкологическим цент-

ром им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Д.Г. Заридзе), Оксфордским Университетом (г. Лондон, R. Peto), Алтайской государственной медицинской академией (г. Барнаул, А.М. Лазарев) и НИИ кардиологии (г. Томск, Р.С. Карпов).

Проект в г. Томске осуществляли при поддержке Администрации города в рамках совместной работы с практическим здравоохранением. В реализации проекта использовались стратегии международной программы CINDI (Countrywide Integrative Noncommunicable Disease Intervention) — сотрудничество с различными службами, привлечение работников первичного звена здравоохранения; получено разрешение Комитета по биомедицинской этике департамента здравоохранения (протокол № 78 от 12.01.2001г). Критериями включения в исследование являлись мужчины и женщины, умершие в возрасте 15-74 лет за 1990-2001гг, постоянно проживавшие в г. Томске.

В исследовании использовали данные стандартизованных вопросников на умерших лиц, полученные 45 интервьюерами из 15 лечебно-профилактических учреждений г. Томска, прошедшими соответствующий тренинг. В течение 2002-2008гг интервьюеры заполнили анкеты на 26186 (70,8% представительная выборка) случаев смерти — 16973 мужчин и 9213 женщин, путем опроса родственников и близких членов семьи, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Изучались причины смерти, социальные и поведенческие факторы риска. Отношение к курению оценивалось по градациям: никогда не курил, возраст начала курения, количество сигарет или папирос в сут., возраст отказа от табака.

Курящими считались лица, ежедневно выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут., либо прекратившие регулярное курение менее чем за 12 мес. до случая смерти. Рассчитывались статистические параметры для среднего возраста начала курения, количества сигарет в сут., стажа курения в годах и индекса пачка/лет по формуле: (число выкуриваемых сигарет в сут. • количество лет курения)/20.

База данных сформирована в формате Microsoft Access на основе записей актов о смерти органа записей актов гражданского состояния (ЗАГС), сведений родственников умерших и данных бюро судебной медэкспертизы. Оценивались сведения о связи курения с риском смерти от БСК, подсчитывались показатели относительного риска смерти (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ), стратифицированные по возрасту. Для статистического анализа использовали программы SPSS и Statistica 9,0. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значений определялись средние (М) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Две независимые нормально распределенные выборки сравнивали при помощи классических критериев однородности. Для проверки равенства дисперсий выборок использовали критерий Фишера, для их средних — критерий Стьюдента. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение смертности населения г. Томска выполнено в представительной выборке из 26186

Таблица 1

Смертность от БСК в возрастном-половом аспекте

	Мужчины			Женщины			p
	Все	БСК+		Все	БСК+		
Возраст	N	n	%	n	n	%	-
15-24	714	24	0,4	228	7	0,2	<0,05
25-34	1166	92	1,5	318	26	0,6	<0,02
35-44	2572	508	8,6	823	142	3,5	<0,002
45-54	3293	1009	17,0	1211	347	8,6	<0,001
55-64	4583	1876	31,7	2276	983	24,2	<0,002
65-74	4645	2414	40,8	4357	2552	62,9	<0,001
Трудоспособные							
	9782	2445	25,0	2560	522	20,4	<0,0001
Нетрудоспособные (мужчины ≥60, женщины ≥55)							
	7191	3478	48,4	6653	3535	53,1	<0,0001
15-74	16973	5923	34,9	9213	4057	44,0	<0,0001

Таблица 2

Распространенность и интенсивность курения при смертности от БСК

Возраст	Всего	К+					К-		Бросили К	
		n	%	Сигарет в сутки %			n	%	n	%
				1-9	10-19	20->				
Мужчины										
15-24	24	17	70,8	5,9	52,9	41,2	7	29,2	0	0,0
25-34	92	79	85,9	8,9	30,4	60,8	12	13,0	1	1,1
35-44	508	430	84,6	6,3	22,6	71,2	43	8,5	35	6,9
45-54	1009	800	79,3	7,9	26,4	65,8	106	10,5	103	10,2
55-64	1876	1351	72,0	6,7	26,6	66,8	268	14,3	257	13,7
65-74	2414	1394	57,7	8,5	33,7	57,7	448	18,6	572	23,7
15-74	5923	4071	68,7	7,5	28,7	63,7	884	14,9	968	16,3
16-59*	2445	1947	79,6	7,3	25,6	67,0	272	11,1	226	9,2
60->**	3477	2124	61,1	7,7	31,6	60,7	611	17,6	742	21,3
Женщины										
15-24	7	1	14,3	0,0	100,0	0,0	6	85,7	0	0,0
25-34	26	12	46,1	16,7	16,7	66,7	14	53,9	0	0,0
35-44	142	62	43,7	21,0	24,2	54,8	76	53,5	4	2,8
45-54	347	83	23,9	14,5	31,3	54,2	257	74,1	7	2,0
55-64	983	121	12,3	14,0	38,8	47,1	840	85,4	22	2,2
65-74	2552	209	8,2	16,3	31,6	52,2	2279	89,3	64	2,5
15-74	4057	488	12,0	16,0	32,2	51,8	3472	85,6	97	2,4
16-54*	522	158	30,3	17,1	27,8	55,1	353	67,6	11	2,1
55->**	3535	330	9,3	15,5	34,2	50,3	3119	88,2	86	2,4

Примечание: * — трудоспособный возраст, ** — нетрудоспособный возраст.

лиц (16973 мужчин и 9213 женщин). Анализ случаев смерти среди мужчин и женщин показал, что БСК стали причиной гибели 34,9% и 44,0% мужчин и женщин; онкологические заболевания унесли жизни 17,4% и 23,8%; внешние причины — 24,3% и 12,7% и др. причины были у 11,6% и 10,6%, соответственно. Доля ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности от БСК составила 50,0-56,1% у мужчин и 41,2% у женщин; от цереброваскулярной болезни (ЦВБ) — 33,5% (29,2% и 39,9%, соответственно); от других сердечно-сосу-

дистых заболеваний — 16,0% (13,7% и 19,1%, соответственно). Анализ смертности от БСК в возрастном-половом аспекте свидетельствовал о естественном возрастном нарастании смертности и, хотя в каждой группе процент женщин, погибших по этой причине, был в 2 раза ниже, чем у мужчин, у лиц 65-74 лет количество женщин было достоверно выше (таблица 1). Каждый четвертый мужчина и пятая женщина уходили из жизни в трудоспособном возрасте, но в целом потери от БСК были существенно выше у мужчин и женщин нетру-

Таблица 3

Основные характеристики курения при смертности от БСК

Показатели	Группы	M*±m	95% ДИ	Min	Max
Возраст начала регулярного курения	мужчины	17,0±0,06	16,9-17,1	5	70
	женщины	19,9±0,30	19,3-20,5	12	60
	все	17,3±0,06	17,2-17,4	5	70
Количество сигарет в сутки	мужчины	19,3±0,14	19,0-19,5	1	60
	женщины	16,6±0,39	15,8-17,4	2	40
	все	19,0±0,13	18,7-19,2	1	60
Стаж курения (лет)	мужчины	41,3±0,18	40,9-41,6	1	66
	женщины	38,9±0,58	37,8-40,1	2	60
	все	41,0±0,17	40,7-41,4	1	66
Индекс пачка/лет	мужчины	39,8±0,34	39,2-40,5	0,3	138
	женщины	33,2±0,99	31,3-35,2	0,75	106
	все	39,1±0,32	38,5-39,8	0,3	138

Примечание: * — различия средних значений показателей по полу высоко достоверны ($p < 0,001$).

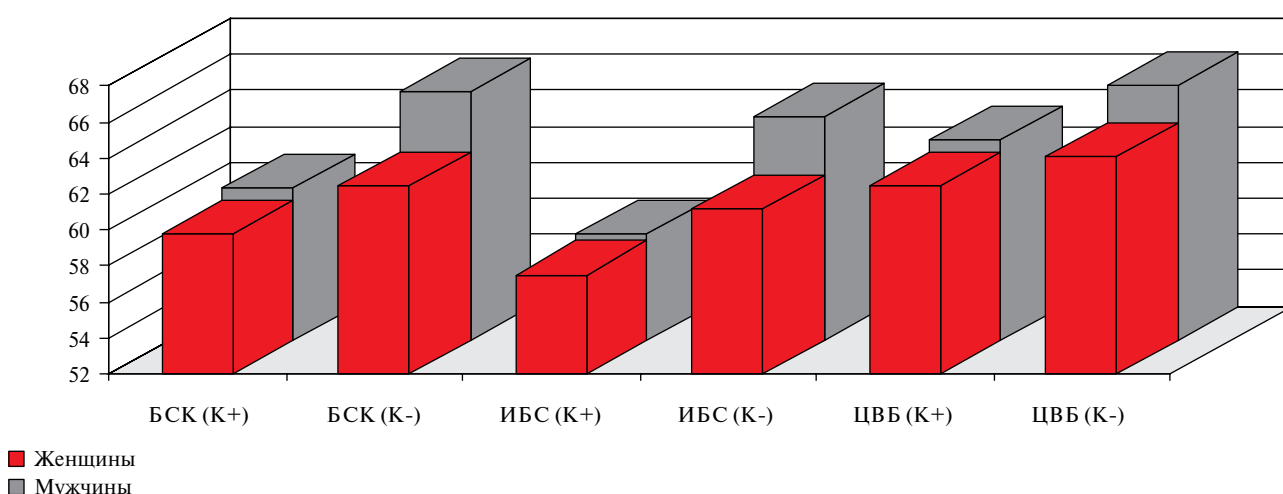


Рис. 1 Средний возраст смерти от БСК у курящих (К+) и некурящих (К-).

доспособного возраста. Исследование поведенческих факторов риска показало, что 79,6% мужчин трудоспособного возраста, умерших от БСК, курили (таблица 2). У женщин частота курения была значительно ниже по сравнению с мужчинами этой группы (30,3%). Анализ интенсивности курения показал, что у мужчин в 91,5-94,1% она соответствовала средней (10-19 сигарет/сут.) и высокой (>20 сигарет/сут.) интенсивности курения и была сопоставима во всех возрастных группах. Процент отказа от курения среди мужчин в трудоспособном возрасте составил 9,2%.

Следует отметить, что даже при низкой интенсивности курения ОР смерти у мужчин по этой причине возрастал (ОР=1,51; ДИ=1,38-1,66, $p < 0,0001$). Женщины начинали курить в среднем на 3,6 лет ($p < 0,01$) позже мужчин, стаж курения и количество сигарет были значимо меньше по сравнению с мужчинами ($p < 0,01$) (таблица 3). У женщин, несмотря на более низкую частоту

курения, в группе курящих интенсивность курения соответствовала высокой степени во всех возрастных группах ($p = 0,01$, $p < 0,0001$), а отказ от курения в трудоспособном возрасте составил 2,1%. При умеренном и высоком уровнях курения риск смертности у женщин возрастал более чем в 2 раза ($p < 0,0001$, $p = 0,002$).

Средний возраст смерти различался у курящих (К+) и некурящих (К-): снижение продолжительности жизни курящих женщин от всех форм БСК составило 5,3 ($p < 0,02$), у мужчин — 2,7 года ($p < 0,05$), а при ИБС — 6,5 ($p < 0,01$) и 3,7 лет ($p < 0,05$), соответственно, (рисунок 1). Показатели при смертности от ЦВБ и ИБС были аналогичны данным при смертности от БСК (таблицы 4, 5). Большинство мужчин, умерших по этой причине, курили, причем, в основном (91,8%), это были лица со средней и высокой интенсивностью курения. Даже при низкой интенсивности курения у трудоспособных мужчин ОР смерти по этой причине возрастал (ОР=1,61,

Таблица 4

Распространенность и интенсивность курения при смертности от ЦВБ

Возраст	Всего	К+		Сигарет в сутки %			К-		Бросили К	
		n	%				n	%	n	%
				1-9	10-19	20->				
Мужчины										
15-24	2	1	50,0	0,0	0,0	100,0	1	50,0	0	0,0
25-34	20	18	90,0	0,0	44,4	55,6	2	10,0	0	0,0
35-44	70	58	82,9	12,1	39,7	48,3	6	13,5	6	8,6
45-54	229	178	77,7	11,8	29,8	58,4	26	11,4	25	10,9
55-64	514	340	66,1	7,4	32,9	59,7	89	17,3	85	16,5
65-74	950	531	55,9	5,5	44,4	50,1	177	18,6	242	25,5
15-74	1785	1126	63,1	7,3	38,4	54,4	301	16,9	358	20,1
16-59*	509	392	77,0	9,9	33,4	56,6	65	12,8	52	10,2
60->**	1275	734	57,6	5,9	41,0	53,1	235	18,4	306	24,0
Женщины										
15-24	2	0	0	0,0	0,0	0,0	2	100	0	0,0
25-34	6	3	50,0	0,0	33,3	66,7	3	50,0	0	0,0
35-44	35	12	34,3	16,7	33,3	50,0	22	62,9	1	2,9
45-54	128	18	14,1	5,6	44,4	50,0	107	83,6	3	2,3
55-64	382	29	7,6	24,1	55,2	20,7	344	90,1	9	2,4
65-74	1203	87	7,2	23,0	35,6	41,4	1090	90,6	26	2,2
15-74	1756	149	8,5	20,1	40,3	39,6	1568	89,3	39	2,2
16-54*	171	33	19,3	9,1	39,4	51,5	134	78,4	4	2,3
55->**	1585	116	7,3	23,3	40,5	36,2	1434	90,5	35	2,2

Примечание: * — трудоспособный возраст, ** — нетрудоспособный возраст.

Таблица 5

Распространенность и интенсивность курения при смертности от ИБС

Возраст	Всего	К+		Сигарет в сутки %			К-		Бросили К	
		n	%				n	%	n	%
				1-9	10-19	20->				
Мужчины										
15-24	11	10	90,9	10,0	60,0	30,0	1	9,1	0	0,0
25-34	44	41	93,2	2,4	24,4	73,2	3	6,8	0	0,0
35-44	380	328	86,3	5,2	19,2	75,6	29	7,6	23	6,1
45-54	685	560	81,8	6,3	26,1	67,7	63	8,2	62	9,1
55-64	1122	839	74,8	6,2	24,8	69,0	144	12,8	139	12,4
65-74	1091	657	60,2	11,0	25,6	63,5	200	18,3	234	21,4
15-74	3333	2435	73,1	7,3	24,7	68,0	440	13,2	458	13,7
16-59*	1649	1349	81,8	6,1	23,6	70,3	161	9,8	139	8,4
60->**	1684	1086	64,5	8,8	26,0	65,2	279	16,6	319	18,9
Женщины										
15-24	4	0	0,0	0,0	0,0	0,0	4	100,0	0	0,0
25-34	12	9	75,0	22,2	11,1	66,7	3	25,0	0	0,0
35-44	87	42	48,3	19,0	23,8	57,1	42	48,3	3	3,4
45-54	168	53	31,5	20,8	26,4	52,8	112	66,7	3	1,8
55-64	454	78	17,2	10,3	33,3	56,4	365	80,4	11	2,4
65-74	947	90	9,5	10,0	24,4	65,6	829	87,5	28	3,0
15-74	1672	272	16,3	14,0	26,8	59,2	1355	81,0	45	2,7
16-54*	271	104	38,4	20,2	24,0	55,8	161	59,4	6	2,2
55->**	1401	168	12,0	10,1	28,6	61,3	1194	85,2	39	2,8

Примечание: * — трудоспособный возраст, ** — нетрудоспособный возраст.

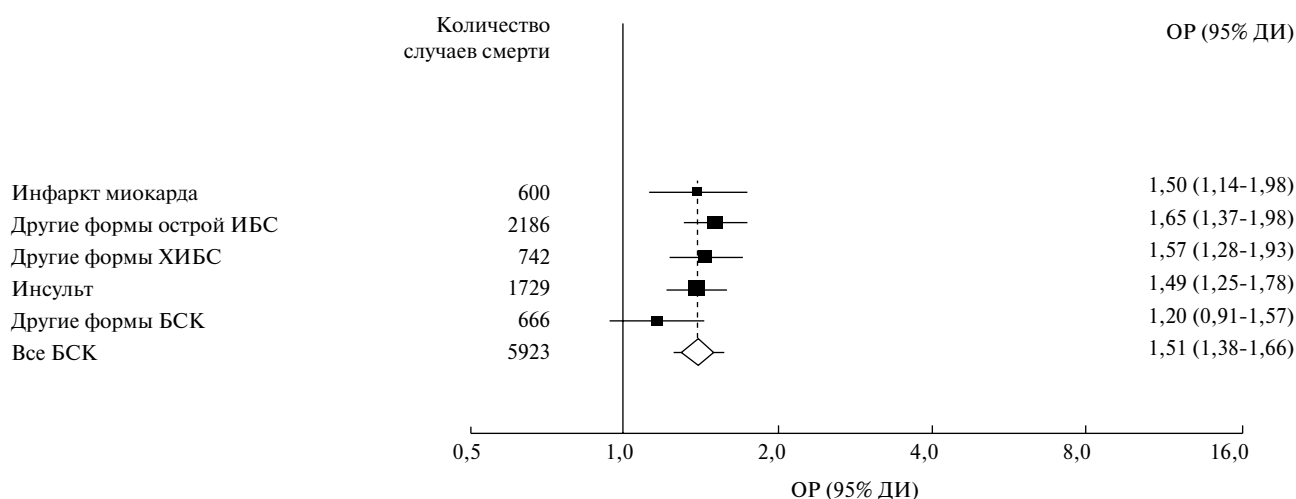


Рис. 2 Относительные риски (ОР) смерти от БСК при курении (мужчины).
Примечание: ХИБС — хроническая ИБС.

$p=0,01$), а у нетрудоспособных лиц — в случаях высокой интенсивности курения ($p<0,0001$). У женщин, несмотря на низкий процент распространенности курения, смертность К+ в группе >45 лет при всех уровнях интенсивности курения была выше ($p=0,006$, $p<0,0001$). В целом, у всех членов представительной выборки 15-74 лет и уровнях потребления табака при смертности от БСК риск возрастал (рисунок 2) ($p<0,0001$).

Согласно данным ВОЗ курение приводит к ~6 млн случаев смерти ежегодно: 5,1 млн в результате непосредственного курения табака и >600 тыс. случаев от воздействия вторичного табачного дыма, причем, к 2030г это число возрастет до 8 млн случаев и составит 10% всех случаев смерти, что подтверждается результатами многих исследований. Крайне высокая смертность населения России: >2,3 млн человек в год или 16,4 на 1 тыс. человек населения, что в 2 раза выше, чем в развитых странах и в 1,5 раза выше, чем в мире, является главной причиной депопуляции населения страны [9]. Известно также, что сердечно-сосудистые заболевания, начиная с середины XX века, — самая частая причина смерти

в мире, и, что особенно неблагоприятно, по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030г от болезней сердца и инсультов, которые останутся единственными основными причинами смерти, могут погибнуть ~23,6 млн человек [10-11]. Роль курения, как фактора, повышающего риск развития смертности от БСК, показана во многих исследованиях. Изученным можно считать и механизм его токсического действия на кровеносные сосуды, показатели липидного обмена, а также на систему гемостаза [12-14].

Заключение

Результаты настоящего исследования на представительной выборке населения типичного города Западной Сибири также подтверждают вклад курения в преждевременную смертность от самой распространенной причины смерти — БСК, особенно у трудоспособной части популяции. Таким образом, очевидно, что меры профилактики курения различного уровня являются чрезвычайно важными для формирования здоровья и увеличения продолжительности жизни населения [15-16].

Литература

- Ng M, Freeman M, Fleming T. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. JAMA 2014; 311: 183-92. DOI:10.1001/jama.2013.284692.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015 (country profile Russian Federation); 13.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical and social-economic impact caused by tobacco smoking in the Russian Federation: Cardiovascular diseases. Journal of Preventive Medicine 2011; 3: 19-28. Russian (Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. Профилактическая медицина 2011; 3: 19-28).
- Zaridze DG, Karpov RS, Kiseleva SM, et al. Smoking: the main cause of high mortality rate among Russian population. Vestn Ross Akad Med Nauk 2002; 9: 40-5. Russian (Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. др. Курение — основная причина высокой смертности россиян. Вестник РАМН 2002; 9: 40-5).
- Balanova YuA, Kontsevaeva AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Journal of Preventive Medicine 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52).
- Demographic annual report of Russia. 2015: Statistical Compendium Rosstat 2015; 263p. Russian (Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат 2015; 263с).
- Peto R, Lopez A, Boreham J, Thum M. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford, United Kingdom: Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, March 2012. <http://rum.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>.
- WHO/Europe Mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA- MBD). [Электронный документ] — 2012 (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/mortality-indicators-by-67-causes-of-death,-age-and-sex-hfamdb>). accessed May 25, 2012.
- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of cardiovascular mortality in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". Russian Journal of

- Cardiology 2012; 5: 6-11. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2012-5-6-11 Russian (Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал 2012; 5: 6-11. DOI:10.15829/1560-4071-2012-5-6-11).
10. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: Impact of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 1: 5-10 Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 5-10).
 11. A global brief on Hypertension (silent killer, global public health crisis). WHO, Geneva: 2013; 40.
 12. Conen D, Everett B, Kurth T, et al. Smoking, smoking status and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. Ann Intern Med 2011; 154: 719-26. DOI: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00003.
 13. Breitling LP. Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33: 1468-72. DOI: 10.1161/atvbaha.112.300157.
 14. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34 (3): 509-15. DOI:10.1161/atvbaha.113.300156.
 15. Boytsov SA. Prophylactics of noncommunicable diseases in the country: From "what to do" to "how to do". Journal of Preventive Medicine 2012; 2: 3-10. Russian (Бойцов С. А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от "что делать" к "как делать". Профилактическая медицина 2012; 2: 3-10).
 16. Gambaryan MG, Boytsov SA, Salagai OO. Setting up a system for monitoring and evaluation of tobacco control measures aimed at protection from the environmental tobacco smoke and reduction of tobacco consumption. Journal of Preventive Medicine. 2016; 6: 4-12. Russian (Гамбарян М.Г., Бойцов С.А., Салагай О.О. Состояние системы мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и потребления табака. Профилактическая медицина 2016; 6: 4-12).

Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности

Шарвадзе Г. Г.¹, Керимов А. К.², Мамедов М. Н.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ “Городская поликлиника № 212 ДЗМ”. Москва, Россия

Коморбидность хронических неинфекционных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины. Установлено, что метаболический синдром (МС) имеет патогенетическую связь с эректильной дисфункцией (ЭД), гипогонадизмом, подагрой и мочекаменной болезнью (МКБ), что служит ярким примером коморбидности. В статье рассматривается широкий спектр взаимосвязи МС и МКБ. С учетом высокой распространенности МКБ, как и МС, ученые проследили тесную корреляцию между МС и случаями возникновения МКБ. Наиболее часто у пациентов с МС обнаруживают мочекаменные камни в мочевыводящих путях. Определены патофизиологические механизмы формирования таких камней, а также возможность образования оксалатных или смешанных кам-

ней у пациентов с МС. Таким образом, при разработке алгоритмов диагностики, лечения и профилактики обоих заболеваний необходимо учитывать их коморбидность.

Ключевые слова: коморбидность, метаболический синдром, мочекаменная болезнь, инсулинорезистентность, ожирение, гипогонадизм.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>

Поступила 06/07-2017

Принята к публикации 02/11-2017

Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity

Sharvadze G. G.¹, Kerimov A. K.², Mamedov M. N.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia; ²SBHI City Polyclinics № 212 MHD. Moscow, Russia

Comorbidity of chronic non-communicable diseases is actual problem of modern medicine. It was found, that metabolic syndrome (MS) is pathogenetically related with erectile dysfunction (ED), hypogonadism, gout and urolithiasis, that is an example of comorbidity. The article is focused on a wide spectrum of MS and urolithiasis relation. Taken high prevalence of urolithiasis and MS, scientists have found close correlation of MS cases with urolithiasis development. Most often in MS patients urates are found. Pathophysiological mechanisms formulated for

oxalates and mixed uroliths formation in MS patients. Therefore, in development of diagnostics, treatment and prevention algorithms of both disorders it is important to take into consideration the comorbidity.

Key words: comorbidity, metabolic syndrome, urolithiasis, insulin resistance, obesity, hypogonadism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 122–127
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, МКБ — мочекаменная болезнь, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭД — эректильная дисфункция, NAE — net acid excretion (избыточная экскреция кислот), NCEP — The National Cholesterol Education Program (Национальная Образовательная Программа по Холестерину).

Коморбидность в общетерапевтической практике

На рубеже тысячелетия причиной подавляющего большинства смертей в России и мире стали хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), к ним относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические и хронические бронхолегочные заболевания, а также сахарный диабет (СД). Причиной >75% смертей в России приходится на долю ХНИЗ: ежегодно от ССЗ — 57% (n=1,3 млн), травмы и отравления 13% (n=300 тыс.), онкологические болезни — 14% (n=287 тыс.) [1].

По мнению академика Оганова Р. Г., “Коморбидность — проблема XXI в. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний”, сосудистая коморбидность — проблемы нынешнего столетия, обусловленные повсеместным старением населения, повышением эффективности профилактики и лечения острых и хронических заболеваний. Наличие нескольких нозологий у больного приводит к увеличению количества назначаемых ему лекарств, что существенно повышает нагрузку на печень и может привести к повреж-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 583-88-93

e-mail: giga@bk.ru

[Шарвадзе Г. Г.* — к. м. н., с. н. с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, Керимов А. К. — врач уролог, Мамедов М. Н. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

дению органа, которое в свою очередь усиливает риск осложнений ССЗ, образуя порочный круг. Такие ситуации обусловлены широкой распространенностью основных ХНИЗ и их тесными патогенетическими взаимосвязями. В частности, повышение артериального давления может приводить к почечной недостаточности, в свою очередь, нарушение функции почек способствует развитию артериальной гипертензии (АГ). Сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе метода лечения и лекарственных средств.

Коморбидность — существование отдельных заболеваний, развивающихся на фоне основной, главной болезни и носящих вторичный, “подчиненный” характер, при этом не исключается их влияние на течение основной патологии.

Проблема коморбидности становится особенно актуальной в условиях демографического старения населения. За последние годы возросло число исследований, посвященных особенностям диагностики и лечения сочетанной патологии, особенно у пациентов пожилого и старческого возрастов [2]. Было показано, что если в возрасте 50-59 лет 36% пациентов имеют 2-3 заболевания, то в возрасте 60-69 лет уже у 40,2% пациентов обнаруживают до 4-5 заболеваний; в возрасте ≥ 75 лет — 65,9% имеют > 5 заболеваний [3]. Вместе с тем, практически отсутствуют исследования, затрагивающие вопросы классификации полиморбидности, изучающие этапность развития взаимоотношающихся состояний и проблемы терапии таких пациентов. В этой связи коморбидные заболевания представляют важную и недостаточно изученную область медицины.

На современном этапе знаний, терапия ХНИЗ является в основном симптоматической. Очевидно, что необходимы профилактические мероприятия, воздействие на факторы риска (ФР). В свою очередь ФР увеличивают вероятность возникновения хронических заболеваний. По данным проспективных исследований одни и те же биологические и поведенческие ФР могут вызывать ряд различных социально значимых заболеваний [4].

В последнее время образ жизни населения значительно изменился: урбанизация, развитие современных технологий снизило физическую активность современных людей, с другой стороны, значительно возросла распространенность табакокурения и злоупотребления алкоголем; неблагоприятные факторы внешней среды вносят определенный вклад в комплекс ФР ХНИЗ. Наиболее значимыми ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии являются АГ, СД, ожирение, дислипидемия, мужской пол, а, как известно, вышеперечисленные факторы являются компонентами метаболического синдрома (МС) [5].

МС — мультидисциплинарное нарушение

Как известно, МС широко распространен, и его частота во всем мире постоянно нарастает. МС — это патологический симптомокомплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. В рамках международного проекта “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование”, распространенность МС у населения в возрасте 45-69 лет составила 26% — 18% у мужчин и 33% у женщин. Результаты большинства исследований свидетельствуют о большей распространенности МС среди мужчин европейского населения: ~15% мужчин > 40 лет [6]. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), при участии 4715 мужчин и 5554 женщин, оценивалась распространенность МС согласно 4 предложенным определениям МС: Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Национальной Образовательной Программой по Холестерину (NCEP — The National Cholesterol Education Program), Пересмотром Рекомендаций NCEP и Международной Федерацией Диабета (IDF — International Diabetes Federation). Согласно предложенным определениям, МС был выявлен у 27,0%, 25,9%, 32,2% и 35,9% мужчин и у 19,7%, 23,4%, 28,5% и 34,1% женщин, соответственно [7]. Закономерно, что частота МС нарастает от более молодых к старшим возрастным группам. Распространенность ожирения и избыточной массы тела составили 34% и 31%, соответственно, абдоминального ожирения у женщин — 60%, у мужчин — 24%. Частота гипергликемии натощак составила 18%, распространенность АГ у мужчин — 67%, у женщин — 64%, гипертриглицеридемии — 26% и 31%, низкий уровень липопротеинов низкой плотности встречался в 5,3% и 20,8%, соответственно [8].

МС является наглядным примером коморбидности различных на первый взгляд заболеваний, когда у одного пациента отмечается наличие основного заболевания, связанного с другими. В частности, наряду с нарушением липидного обмена, метаболизма углеводов и наличием ожирения у пациентов с МС может иметь место эректильная дисфункция (ЭД), гипогонадизм, подагра, мочекаменная болезнь (МКБ) и жировая дистрофия печени.

Эпидемиологические аспекты взаимосвязи МС и МКБ

Впервые появились публикации о возможной связи между МС и МКБ в 90-х годах прошлого столетия. В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III), проведенного в США с 1988г по 1994г с участием 8814 мужчин и женщин, была продемонстрирована тесная корреляция

ляция между МС и случаями МКБ. Наличие одновременно ≥ 4 компонентов МС, диагностированного согласно критериям NCEP, увеличивает риск развития МКБ в ~ 2 раза. Отдельные компоненты МС, такие как абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия и СД 2 типа независимо коррелируют с повышенным риском нефролитиаза [9].

МКБ, уролитиаз — широко распространенное во всем мире заболевание. В различных странах распространенность МКБ варьирует от 1% до 5,3% и имеет тенденцию к неуклонному росту. В структуре общей урологической патологии МКБ занимает третье место после инфекций мочевых путей и болезней предстательной железы, составляя от 30% до 40%, в среднем по России — 34,2%. На долю больных МКБ приходится от 30% до 50% всего контингента урологических стационаров. Рост заболеваемости МКБ присутствует во всех возрастных группах. Однако отмечена тенденция к учащению возникновения заболевания в пожилом возрасте в результате увеличения доли пожилых людей в общей численности населения развитых стран. Риск заболеть МКБ на протяжении всей жизни составляет 10%. МКБ характеризуется рецидивирующим течением, при этом $>60\%$ всех рецидивов возникают уже спустя 3г после первого признака заболевания [10]. В общей структуре причин первичной инвалидности среди больных урологического профиля нефролитиаз занимает четвертое место с долей в 6-14,4%, из них 76% — лица, имеющие единственную почку, 90% инвалидов являются людьми трудоспособного возраста. В последнее время возрос удельный вес сложных форм уролитиаза: коралловидные и крупные (>20 мм) лоханочные камни, билатеральные камни почек, камни единственной почки (45-68%) [10].

В России МКБ встречается не менее чем у 1-3% населения, наиболее часто у людей в трудоспособном возрасте 20-50 лет. Как показал анализ официальных статистических данных с 2002г по 2008г, в РФ отмечался устойчивый рост уровня случаев общей заболеваемости населения МКБ с 521,4 случая до 609,3 случая на 100 тыс. населения, соответственно, т.е. за 7 лет рост заболеваемости МКБ составил 16,9%. В 2009-2011гг уровень заболеваемости населения МКБ в России несколько снизился по сравнению с 2008г, и по последним опубликованным данным (2011г) составляет 539,5 на 100 тыс. населения — снижение на 11,4% по отношению к 2008г, однако он не достиг уровня 2002г, когда его значение за последнее десятилетие было минимальным [11].

МКБ, так же, как и МС, больше распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США в последние годы, среди всех пациентов, страдающих МКБ, на долю мужчин приходится 62% [12]. Аналогичные результаты были получены при исследовании

основных типов МКБ в Московском регионе. При этом среди мужчин отмечается тенденция роста заболеваемости МКБ. Процент страдающих уролитиазом мужчин увеличился с 52,2% в период 1990-2000гг до 57,2% в 2005-2009гг [11].

У пациентов с МС наиболее часто обнаруживают камни мочевыводящих путей, состоящие из мочевой кислоты. В исследовании [13] у пациентов с СД 2 типа частота уратного нефролитиаза была в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции. Сообщалось о более высокой распространенности компонентов МС, таких как ожирение, СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемия у пациентов с мочекислым уролитиазом [13]. Согласно исследованию [14], АГ также была независимым ФР формирования мочекислых конкрементов.

Патогенетические основы сочетания МКБ и МС

В основе формирования мочекислых камней выделяют три патофизиологических механизма:

- резко кислую рН мочи;
- низкий диурез, связанный с недостаточным количеством употребляемой жидкости;
- гиперурикозурию.

При этом высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$) считается наиболее важным патогенетическим фактором. Известно, что в резко кислой среде растворимость мочевой кислоты падает. Слаборастворимая мочевая кислота кристаллизуется в мочевых путях, и преобразуется в мочевые камни [15].

Впервые связь между высокой кислотностью мочи и риском формирования мочекислых камней была описана ~ 40 лет назад [16]. Однако о достоверной лабораторной и клинической связи между низкой рН мочи и МС стало известно в начале XXI века. Предполагается роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, основных звеньев патогенеза МС, в повышенной кислотности мочи и формировании мочекислых камней [17]. Описаны две причины, способствующие повышенной ацидификации мочи. Это нарушение экскреции иона аммония (NH_4^+) и избыточная экскреция кислот ($\text{NAE} = \text{net acid excretion}$). В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак (NH_3), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода (H^+) в почечных канальцах, образуя ион аммония (NH_4^+). Некоторыми исследователями было отмечено снижение экскреции аммония у пациентов с МС. Впервые связь между инсулинорезистентностью, рН мочи и аммониегенезом была продемонстрирована при использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у пациентов с мочекислым уролитиазом [18]. Эти исследования показали потенциальную роль инсулинорезистентности в нарушении экскреции иона аммония (NH_4^+) и, таким

образом, снижении pH мочи. Известно, что инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона. При исследовании на животной модели (крысы, собаки) инсулин показал себя как стимулятор почечного аммонирования [19]. Соответственно, при инсулинорезистентности нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ . Еще одним механизмом, помимо нарушения работы аммониевого буфера, способствующим повышению кислотности мочи, является NAE. Согласно исследованию [17], у пациентов с МС отмечалась достоверно более высокая экскреция кислот по сравнению с контрольной группой. Известно, что NAE может быть, как следствием чрезмерного употребления с пищей продуктов с кислым pH и низким употреблением щелочных продуктов, так и эндогенной гиперпродукцией кислотных валентностей. При сравнении пациентов с мочекислым уролитиазом с контрольной группой (без уролитиаза) экскреция кислот была достоверно выше в первой группе. В этом исследовании обе группы пациентов получали одинаковое по кислотности питание, что позволило исключить влияние употребляемой пищи на экскрецию кислот и предположить эндогенную гиперэкскрецию кислот у пациентов с уратными камнями. В исследовании [18] было показано, что эндогенная NAE и нарушение экскреции NH_4^+ у пациентов с уратным нефролитиазом может быть связана с инсулинорезистентностью и развитием СД 2 типа. Однако нарушение кислотности мочи было выявлено как у пациентов с гиперинсулинемией и МКБ, так и у пациентов без МКБ при наличии гиперинсулинемии. Таким образом, остается открытым вопрос, почему у одних пациентов с МС и гиперинсулинемией повышенная кислотность мочи приводит к формированию конкрементов в мочевых путях, а у других пациентов, при сходных условиях, МКБ не развивается.

У пациентов с МС, помимо мочекислых конкрементов, встречаются также камни с альтернативным химическим составом. Чаше всего это камни из оксалата кальция или смешанные по составу — мочева кислота/кальций оксалат. Кристаллы мочева кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [20]. В этом исследовании изучалось влияние инсулинорезистентности на состав мочи у пациентов с кальциевыми камнями, и была найдена взаимосвязь между компонентами МС и риском кальциевого нефролитиаза [20]. В исследовании уровень инсулинорезистентности, определенный при помощи индекса НОМА, обратно коррелировал с экскрецией цитрата — основного солилизатора мочи, препятствующего формированию кальций-оксалатных камней. Представляет интерес также исследование [21], в кото-

ром при обследовании здоровых молодых добровольцев, используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, было показано, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой на ~60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 109 человек без МКБ и 128 пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом, было показано, что в первой группе обследуемых экскреция кальция была выше у лиц с МС, и увеличивалась по мере увеличения компонентов МС: с $3,6 \pm 1,8$ ммоль/сут. при отсутствии МС до $6,0 \pm 2,9$ ммоль/сут. у лиц, имеющих одновременно 4 компонента МС ($p=0,0003$). У пациентов из второй группы с кальций-оксалатным нефролитиазом ФР формирования конкрементов (гиперкальциурия, гипероксалурия) были выражены в большей степени, но, при этом, не были связаны с наличием или отсутствием МС и степенью его выраженности [18].

Как известно, пациенты с МС в 90% случаев страдают абдоминальным ожирением. Конец XX — начало XXI века охарактеризовались существенным ростом численности населения, страдающего избыточной массой тела и ожирением. Эксперты ВОЗ прогнозируют рост числа больных с ожирением в мире к 2025г до 300 млн человек. В последние десятилетия ожирение существенно “молодеет”, суммарные данные по численности детей с избыточным весом и ожирением в мире характеризуются повышением численности с 4,2% в 1990г до 6,7% в 2010г и ожидаемым дальнейшим увеличением к 2020г до 9,1%, что составит 60 млн детей [22]. По данным на 2014г 2,1 млрд населения планеты имеют избыточную массу тела, в т.ч. 671 млн — ожирение. В РФ распространенность избыточной массы тела среди пациентов трудоспособного возраста с ФР ССЗ, по данным целевой диспансеризации составляет 59,2%, а непосредственно ожирения — 24,1%, в США — 67,4% и 33,3%, в Великобритании — 63,6% и 25,8%, соответственно [23].

В исследованиях ряда авторов было показано, что ожирение связано с изменением биохимических компонентов мочи, в т.ч. фосфатов, оксалатов, мочева кислоты и цитрата. Эти биохимические изменения могут объяснить связь между ожирением и МКБ. В исследовании [23], содержание мочева кислоты и оксалата были статистически значимо выше в образцах мочи пациентов с ожирением. Авторы продемонстрировали значительное увеличение в моче уровней кальция, магния и цитрата. В работе [24] наблюдалась положительная связь между индексом массы тела (ИМТ) и экскрецией оксалатов, кальция, мочева кислоты, цитрата натрия, фосфата и калия. Выявлено наличие положительной корреляции между ИМТ и экскрецией

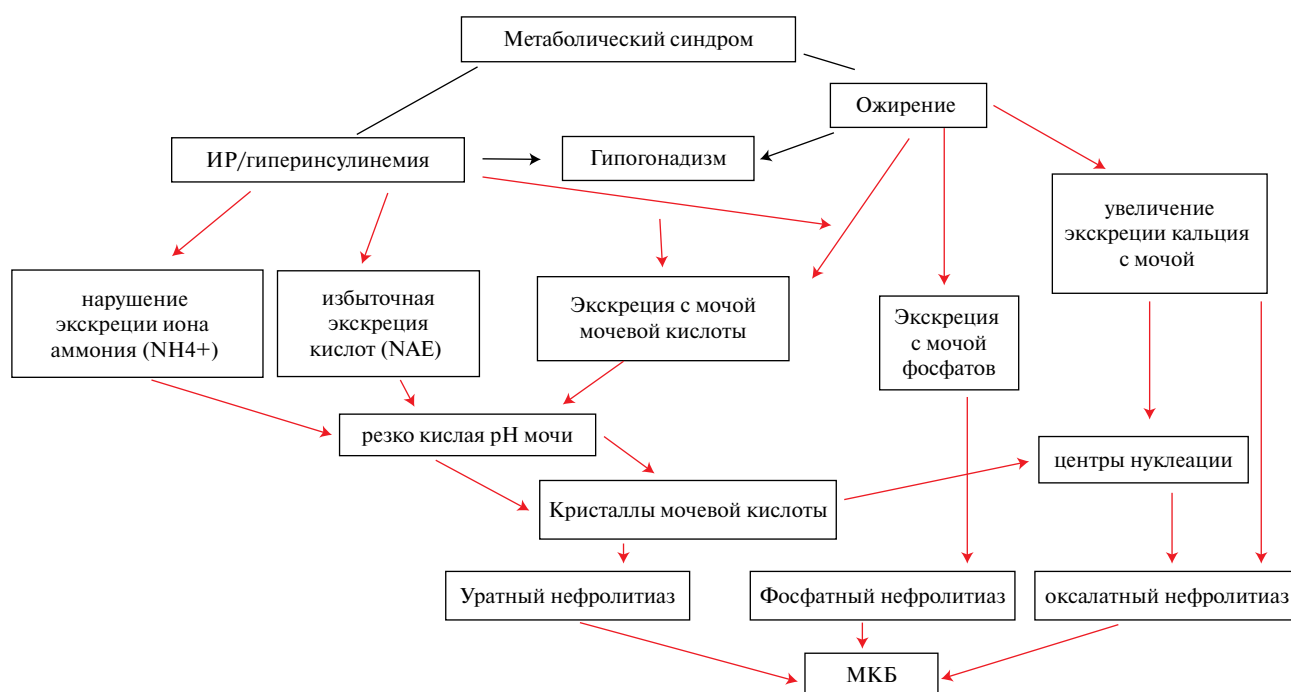


Рис. 1 Патогенетическая связь между МС и МКБ.

Примечание: ИР — инсулинорезистентность.

кальция, оксалатов и отрицательной между ИМТ и экскрецией цитрата. При этом у пациентов с АГ при увеличении ИМТ повышалась концентрация и экскреция мочевой кислоты. Авторы также наблюдали значительное снижение уровня рН мочи с повышенным ИМТ. Одновременно была обнаружена положительная связь между ИМТ и уровнем мочевого выделения натрия, аммония, мочевой кислоты и фосфатов, а также обратная связь между рН мочи и ИМТ. В ретроспективном исследовании обнаружено, что пациенты с весом >120 кг при МКБ выделяют больше оксалатов, кальция и мочевой кислоты с мочой по сравнению с пациентами с массой тела <100 кг [25]. В этом исследовании большая кислотность мочи наблюдалась у пациентов с ожирением. Изучали влияние ИМТ на биохимию мочи, и отметили значительную связь между увеличением ИМТ и уровнями кальция, оксалата, натрия, фосфата и мочевой кислоты в моче, а также рН мочи [26]. Было установлено, что у пациентов с МКБ, значение рН мочи имело сильную обратную связь с ИМТ. Причины прогрессирующего снижения рН мочи с увеличением ИМТ у больных МКБ не определены. Резистентность к инсулину является одной из возможных причин [26]. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину часто наблюдаются у пациентов с ожирением, это связано с ростом заболеваемости СД. Резистентность к инсулину может привести к нарушению продукции аммония в почках и способности выделять кислотный избыток, что влияет на уровень рН мочи [21]. Было обна-

ружено, что гиперинсулинемия может привести к снижению уровня мочевого цитрата, а также повышению литогенных факторов в моче, в т.ч. кальция, мочевой кислоты и оксалата [17]. Еще одним важным фактором, вызывающим значительное снижение уровня рН мочи, у пациентов с ожирением может быть повышенный риск гиперурикозурии, в результате чего повышается выделение мочевой кислоты и при кислой моче [21].

Учитывая тот факт, что гипогонадизм рассматривается еще одним ФР МС [27], и обладая знаниями об этиопатогенетической взаимосвязи между МС и МКБ, отечественные исследователи провели исследование по оценке основных биохимических ФР МКБ у мужчин с МС, и изучили влияние коррекции гипогонадизма на эти ФР для оптимизации профилактики и лечения МКБ у данной категории пациентов. В исследование были включены 90 мужчин с МС и гипогонадизмом. Изучали сывороточную концентрацию и почечную экскрецию основных камнеобразующих веществ (мочевой кислоты, кальция, фосфатов, магния) и рН мочи. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы — с МКБ ($n=52$) и без МКБ ($n=38$). В группе пациентов с МКБ была выявлена гиперурикемия — мочевая кислота сыворотки крови ≥ 430 мкмоль/л. В обеих группах была выявлена гиперурикозурия — суточная экскреция мочевой кислоты $>4,13$ ммоль/сут., и высокая кислотность мочи ($\text{pH} \leq 5,5$). В исследовании были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты,

сывороткой крови и уровнями инсулина, С-пептида. На втором этапе из 65 случайно отобранных из общей группы пациентов были сформированы две группы — основная, которая получала терапию препаратом тестостерона, и контрольная. В основной группе пациентов (n=40) на фоне заместительной гормональной терапии было отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты и ее суточной экскреции, а также повышение и нормализация pH мочи, повышение сывороточной концентрации магния. В контрольной группе (n=25) достоверных изменений изучаемых показателей выявлено не было. Было отмечено улучшение показателей липидного и углеводного обменов в основной группе пациентов на фоне снижения массы тела, ИМТ и степени выраженности инсулинорезистентности [28]. Схема патогенетической связи МС и МКБ представлена на рисунке 1.

Литература

- Boytsov SA, Chuchalin AG. Recommendations on prevention of non-infectious diseases. Moscow 2013; 5-6. (in Russ.) Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Рекомендации по профилактике неинфекционных заболеваний. Москва 2013; 5-6.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012; 7; 380 (9836): 37-43.
- Lazebnik LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polypharmacy: the geriatric aspect of the problem. Consilium medicum 2007; 12: 29. (in Russ.) Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. Consilium medicum 2007; 12: 29-34.
- Boytsov SA, Samorodskaya IV, Semenov VY. Influence of medical and non-medical factors on the mortality of the population, economic factors. Problems of social hygiene and the history of medicine 2016; 6: 335-9. (in Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения, экономические факторы. Проблемы социальной гигиены и история медицины 2016; 6: 335-9.
- Mamedov MN, Sharvadze GG. Interdisciplinary approach to the problems of men's health in order to improve quality and longevity. Preventive medicine 2011; 5: 30-5. (in Russ.) Мамедов М.Н., Шарвадзе Г.Г. Междисциплинарный подход к проблемам мужского здоровья с целью улучшения качества и продолжительности жизни. Профилактическая медицина 2011; 5: 30-5.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 5: 1066-76.
- Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia 2006; 12: 2837-46.
- Romantsova TI, Poluboyarinova IV, Roik OV. The dynamics of fat tissue according to MP-tomography in obese patients on the background of Reduxin treatment. Obesity and metabolism. 2012; 4: 39-43. (in Russ.) Романцова Т.И., Полубояринова И.В., Роик О.В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином. Ожирение и метаболизм 2012; 4: 39-43.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, et al. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. Am J Kidney Dis 2008; 5: 741-7.
- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; 4: 319-26.
- Suslyayeva NM, Zavadovskaya VD, Shulga OS. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of visceral obesity. Ultrasonic and functional diagnostics 2012; 4: 24-9. (in Russ.) Сусляева Н.М., Завадовская В.Д., Шулга О.С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике висцерального ожирения. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 4: 24-9.
- John BS, Patel U, Anson K. What radiation exposure can a patient expect during a single stone episode. J Endourol 2008; 22 (3): 419-22.
- Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. Urology 2003; 3: 523-7.
- Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, et al. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. Nephrol Dial Transplant 2009; 1: 137-41.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012; pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol Metab 2012; 6: 1847-60.
- Henneman PH, Wallach S, Dempsey EF. Metabolism defect responsible for uric acid stone formation. J Clin Invest 1962; 3: 537-42.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 9: 883-8.
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012; pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol Metab 2012; 6: 1847-60.
- Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. Physiol Res 1998; 3: 177-83.
- Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. Biomed Pharmacother. 2007; 12: 86-90.
- DeFronzo RA, Cooke CR, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 4: 845-55.
- Poletti P, Platon A, Rutschmann O. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 927-33.
- Dedov II, Melnichenko GA. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. "Med. Inform. Agency" 2006; 456p. (in Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. "Мед. Информ. агентство" 2006; 456с.
- Taylor EN, Mount DB, Forman JP. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. Am J Kidney Dis 2006; 5: 780-9.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res 2004; 1: 106-13.
- Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J Urol 2004; 7: 159-63.
- Mamedov MN, Sharvadze GG. Erectile dysfunction and androgen-deficiency: a view of the cardiologist. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 4S2; 32b-3. (in Russ.) Мамедов М.Н., Шарвадзе Г.Г. Эректильная дисфункция и андроген-дефицитное состояние: взгляд кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 4S2: 32b-3.
- Gusakova DA, Kalinchenko SY, et al. The role of correction of hypogonadism in the treatment and prevention of urolithiasis in men with metabolic syndrome. Modern problems of science and education 2015; 2: 2-20. (in Russ.) Гусакова Д.А., Калинин С.Ю. и др. Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом. Современные проблемы науки и образования 2015; 2: 2-20.

Заключение

Таким образом, МС, представляя собой сочетание нескольких нарушений, имеет ассоциации с другими нозологическими заболеваниями. Установлена связь между МС и МКБ, осуществляемая через механизм ацидификации мочи. Показано, что на фоне инсулинорезистентности нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции NH_4^+ , приводящий к снижению pH мочи. Еще одним патогенетическим механизмом взаимосвязи МКБ и МС на фоне ожирения, является избыточная экскреция оксалатов, кальция, мочевой кислоты, цитрата натрия, фосфата и калия.

Для разработки алгоритмов диагностики и лечения, необходимо учитывать коморбидность обоих заболеваний, т.к. это отражается в клинических проявлениях и на прогностической значимости.

Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний

Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В., Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

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

Статья посвящена проблеме приверженности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), актуальность которой определяется хроническим характером течения ССЗ, необходимостью длительной терапии и, вместе с тем, крайне низкой приверженностью лечению у данной категории больных. Рассматриваются вопросы объективной оценки приверженности, приведены данные литературы о различных факторах, оказывающих влияние на приверженность. В обзоре представлена современная информация о способах и путях решения проблем, связанных с низкой приверженностью лечению у больных ССЗ. Даны

рекомендации по методам улучшения приверженности терапии в реальной клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, высокий риск, приверженность терапии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 128–132
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-128-132>

Поступила 24/10-2017

Принята к публикации 01/11-2017

Treatment adherence as an essential element of cardiovascular disorders management

Nebieridze D. V., Kamysheva T. V., Safaryan A. S., Sargsyan V. D.

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

The article is focused on the issue of treatment adherence in cardiovascular patients, that is important due to chronic course of cardiovascular diseases (CVD), necessity for long-term therapy and, also, seriously low adherence to treatment in this category of patients. The issues considered, on the objective assessment of adherence. Literature data provided, on the factors influencing adherence. The review focuses on recent data on the solutions of low adherence

management in CVD patients. The recommendations given, on the ways for adherence improvement in real clinical practice.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, high risk, treatment adherence.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 128–132
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-128-132>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Актуальность проблемы

Для эффективного лечения хронических болезней, к которым относится большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), огромную роль играет приверженность пациентов терапии. Особенно актуальна эта проблема при длительной терапии заболеваний, не сопровождающихся существенной субъективной симптоматикой, прежде всего болевым синдромом. К числу таких заболеваний относятся, прежде всего, артериальная гипертензия (АГ), которая часто протекает без клинических симптомов. В связи с этим, ожидаемая приверженность лечению у этой категории пациентов крайне низка, в то время как существует необходимость постоянной терапии для предупре-

ждения развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [1, 2].

В настоящее время четко обозначена связь между приверженностью терапии и ее эффективностью. В частности, как при впервые выявленной АГ, так и среди пациентов с давно установленным диагнозом, успех в достижении адекватного контроля артериального давления (АД) в плане достижения целевых значений напрямую зависит от приверженности терапии. Помимо того, недавно выполненные исследования, продемонстрировали связь между недостаточной приверженностью лечению и увеличением сердечно-сосудистого риска [3, 4].

Следует учитывать то, что плохая приверженность медикаментозному лечению подразумевает

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 235-83-56

e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д. В.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Камышова Т. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела, Саргсян В. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела].

и плохую приверженность в отношении немедикаментозных методов лечения, что еще более препятствует эффективной терапии пациентов с ССЗ особенно с сопутствующими факторами риска [5].

Наконец, недостаточная приверженность лечению, сопровождающаяся частой отменой и последующим возобновлением терапии, увеличивает вероятность осложнений, связанных с первой дозой приема препаратов и синдромом отмены.

Под приверженностью лечению (комплаентностью) понимают степень соответствия поведения больного в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни рекомендациям, полученным от врача.

Следует различать глобальную приверженность, которая подразумевает в целом намерение пациента осуществлять предписанные рекомендации.

Если судить в этом аспекте о плохой приверженности, то проблемы, как правило, заключаются в отсутствии должной мотивации к лечению, что проявляется в отказе от терапии, перерывах в лечении, намеренном изменении дозы лекарственных препаратов.

В более узком смысле под комплаентностью в лечении подразумевается соответствие реального количества принимаемых препаратов предписанному. Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме представляют собой различные формы нарушения приверженности. Как правило, наиболее частым вариантом недостаточной комплаентности является прием недостаточных доз лекарств, но возможна и обратная ситуация, когда пациент принимает большее число препаратов, чем рекомендовано.

В случае определения у пациента резистентности к проводимой терапии врачу необходимо решить сложную задачу: насколько больной выполняет рекомендации. К сожалению, достаточно надежного метода, который позволял бы оценивать приверженность лечению в современной повседневной практике, не существует.

Как же оценить приверженность пациента лечению? Если пациент достаточно открыт при разговоре или активно возражает против рекомендованной терапии, то соблюдение комплаентности легко оценить при непосредственном опросе. Однако если у пациента существует какая-то причина для сокрытия сведений по приему препаратов, то естественно невозможно получить объективную информацию. Чаще всего в качестве таких причин выступают обстоятельства, приводящих к желанию больного продемонстрировать неэффективность терапии. В такой ситуации прямой вопрос не имеет смысла и необходимы более объективные методы оценки приверженности. Пациент может скрывать перерывы в лечении и несоблюдение других рекомендаций в силу боязни навлечь на себя упреки со стороны лечащего врача или расстроить последнего, что также нередко служит причиной не вполне откровенного ответа на вопросы, касающиеся приверженности лечению. В качестве примера можно привести так называемый феномен зубной щетки, который выражается в том, что больные лучше соблюдают рекомендации по приему препаратов накануне визита к врачу, подобно тому, как мы тщательно чистим зубы перед визитом к стоматологу.

Факторы, влияющие на приверженность

Существует множество причин снижения приверженности терапии [6]. Все эти причины можно классифицировать как:

- связанные с самим заболеванием,
- связанные с врачом,
- связанные с пациентом,
- связанные с характером самой терапии (таблица 1).

Неправильный образ жизни, в частности курение, злоупотребление алкоголем и гиподинамия в большей степени связаны с плохой приверженностью терапии. В целом приверженность лечению снижается с течением времени, особенно при хронических заболеваниях [7, 8].

Для того чтобы обеспечить адекватную приверженность пациента лечению, врачу необходимо самому правильно оценивать цели назначенной

Таблица 1

Потенциальные факторы риска плохой приверженности лечению

Факторы риска, связанные			
с заболеванием	с пациентом	с врачом	с лечением
— хронический характер заболевания	— отрицание наличия заболевания	— недостаток времени	— сложность режима дозирования
— бессимптомный характер течения	— психическое заболевание	— неумение повысить интенсивность лечения	— продолжительность лечения
— отсутствие непосредственных результатов лечения	— низкий уровень образования	— недостаточная общительность с пациентом	— побочные эффекты
	— отсутствие понимания сути заболевания	— отсутствие специальных навыков в области приверженности	— стоимость лечения
	— отсутствие вовлеченности в стратегию лечения		

терапии и быть настойчивым в их достижении, учитывать в своей практической деятельности роль приверженности терапии в ее успехе и, наконец, иметь возможность осуществлять необходимую кратность визитов пациентов и проведения с ними бесед с целью повышения приверженности терапии [9].

Влияние социальных и экономических факторов на комплаентность больного в лечении существенно варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения [10]. В странах, где затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрываются пациентами (например, в России), стоимость лечения приобретает немаловажное значение в последующей приверженности терапии. В связи с этим для РФ чрезвычайно важное значение имеют фармакоэкономические аспекты терапии, особенно заболеваний, лечение которых проходит годами и десятилетиями.

Безусловно, это является одной из основных причин необходимости активного использования препаратов-дженериков в клинической практике, выгодно отличающихся от оригинальных с точки зрения стоимости лечения. Еще важнее обращать внимание на соотношение цены и эффективности терапии, что в конечном итоге является самым важным в достижении желаемого эффекта.

Выяснение причин плохой приверженности лечению — важнейшая задача врача.

Необходимо оценивать наличие у больного предшествующего опыта терапии и ее результативность, убеждения пациента и его отношение к лечению и к болезни, мотивацию к лечению.

Для оценки причин отказа пациентов от приема лекарственных препаратов было проведено множество исследований. Отчасти приверженность терапии зависит от пола и возраста пациентов. Она несколько выше у женщин и увеличивается с возрастом. Однако у пожилых пациентов могут возникать дополнительные проблемы, приводящие к нарушениям комплаентности, в частности недостаточная доступность лекарственного препарата.

Что касается предпочтений пациентов, то, по мнению различных авторов, >60% пациентов предпочитают не принимать постоянно лекарственные препараты, т.к. они опасаются, что лечение может нанести вред.

Одним из важнейших факторов комплаентности лечению является характер проводимой терапии, в первую очередь переносимость, эффективность и удобство для больного [11]. Считают, что переносимость лечения — ведущая причина “удержания” или отказа от проводимой терапии. Побочные эффекты лечения — одна из основных причин плохой приверженности лечению [12]. При этом, не всегда пациент может связывать ухудшение самочувствия с лекарственной терапией, и наоборот,

побочные эффекты присущи в определенной доле случаев и плацебо, что отражает субъективность оценки этого показателя. При этом доля больных, которые продолжают прием назначенных препаратов, зависит от свойств последних. Препарат для длительного применения должен быть эффективным, обладать минимумом побочных эффектов, и не ухудшать качество жизни пациента.

Существует достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в сут. сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более многократный [13]. В одном из исследований, в котором использовался электронный мониторинг комплаентности, было показано, что хорошая приверженность лечению с соблюдением интервала между дозами 24 ± 6 ч может быть достигнута у 49% больных, тогда как при двукратном приеме соблюдение интервала 12 ± 3 ч успешно выполняется лишь 5% больных.

Даже если не учитывать соблюдение междозового интервала, то доля больных, которые реально принимают препараты, назначенные дважды в сут. в течение 4 нед., составляет 45%, при аналогичном показателе 70% при однократном приеме.

Повышение приверженности терапии является еще одним доводом в пользу назначения длительно действующих препаратов в лечении АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других заболеваний. В частности, прием короткодействующего нифедипина может приводить не только к нежелательной активации симпатической нервной системы, колебаниям АД и другим негативным последствиям, но и к значительно более низкой приверженности терапии по сравнению с амлодипином, который оказывает равномерный эффект в течение сут.

Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью [14, 15]. Это связано с тремя основными причинами:

- большей стоимостью многокомпонентной терапии,
- сложностью режима приема и соответственно большей вероятностью нарушений,
- субъективным неприятием больного, включая страх перед большим количеством препаратов и, соответственно, некорректный их прием.

При увеличении количества принимаемых таблеток в сут. от 1 до 4, вероятность соблюдения приверженности снижается вдвое.

Результаты целого ряда исследований отчетливо показали, что чем быстрее происходит подбор эффективного лечения, тем лучше в последующем приверженность больного. Было показано, что меньшее число перемен в назначении препаратов оказывает позитивный психологический эффект на больного и способствует его комплаентности.

Таблица 2

Проблемы приверженности лечению и пути их разрешения

Проблема	Путь решения
Побочные эффекты терапии	Использование низких доз
Сложность схем дозирования	Использование препаратов, требующих приема 1 раз в сут.
Синдром рикошета вследствие пропусков в лечении	Использование длительно действующих препаратов
Длительность подбора терапии	Раннее использование комбинированной терапии
Полипрагмазия	Использование фиксированных комбинаций
Высокая стоимость терапии	Использование дженериков и фиксированных комбинаций

Если в течение первых 6 мес. лечения имела место только одна перемена в терапии, то количество некомплаентных пациентов в последующие 6 мес. составило лишь 7%. Если терапия изменялась дважды, то соответствующее уменьшение приверженности было уже в пределах 25%.

Одной из важнейших причин сохраняющегося недостаточного контроля АД является низкая приверженность пациентов лечению. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как минимум, 50% больных АГ не принимают прописанные им лекарства. Приверженность антигипертензивной терапии в России в 2008г составила 69% [16], а в исследовании Пифагор 3 (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченного Россией) — ~70% [17]. По мнению врачей, низкая приверженность терапии является причиной отсутствия достижения целевого АД у 70% пациентов. Несмотря на то, что проблема низкой приверженности лечению активно обсуждается в литературе последних лет, а также выделяется как важная составная часть успешной терапии кардиологических заболеваний большинством практических рекомендаций, существует огромная пропасть между теоретическим пониманием важности этой проблемы и реальными мероприятиями в практическом здравоохранении, направленными на повышение приверженности лечению.

Методы улучшения комплаентности

Существуют различные способы, эффективно повышающие приверженность терапии при хронических состояниях [18]. В таблице 2 отражены основные направления совершенствования лекарственной терапии АГ, приводящие к улучшению приверженности лечению.

Существует ряд методических приемов, которые можно использовать с целью улучшения комплаентности, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с “забывчивостью” больного. Можно посоветовать пациенту связать прием лекарств с каким-либо привычным действием в режиме дня — бритье, чистка зубов и т.д. Напоминание по телефону, почте и при помощи электронных средств может быть чрезвычайно полез-

ным. Весьма эффективным оказывается соответствующая упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет всегда обратить внимание больного на пропущенную дозу. Большое значение уделяется упрощению схемы лечения, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по лечению ССЗ [19]. Приверженность лечению может быть существенно улучшена за счет упрощения самой схемы лечения и введения специальных приемов, помогающих больному не пропускать прием очередной дозы [20]. В настоящее время существуют и широко используются в Европе специальные коробочки для лекарств, которые имеют отсеки разного цвета для разных дней нед. и позволяют принимать несколько препаратов по схеме без существенных отклонений даже пожилым пациентам.

Входят в клиническую практику и автоматические системы телефонного мониторинга больных. Следует отметить, что внешний вид препарата и его органолептические свойства также играют немаловажную роль в соблюдении приверженности.

Результаты исследований по обучению пациентов в “школах для больных” демонстрируют высокую эффективность обучения в отношении повышения регулярности терапии, самоконтроля АД и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни. К мерам, которые могут привести к улучшению комплаентности в лечении, можно отнести общегосударственные мероприятия, изменение общественного сознания, а также изменение системы финансирования. Повышение глобальной приверженности возможно при создании системы обучения кардиологических пациентов и оптимизации контакта врач-пациент.

Согласно литературным данным, повышение информированности больных об их заболевании, осложнениях, возможностях и целях терапии, а также о последствиях низкой приверженности, способно существенно улучшить комплаентность рекомендованному лечению [21]. В связи с этим очень важное значение приобретает эффективное взаимодействие врача и пациента, формирование доверительного контакта с пациентом на амбулаторном приеме.

В клинической практике врачу следует оценить приверженность терапии, определить возможные причины несоблюдения назначений и улучшить приверженность, используя следующие принципы:

- Четко объяснить пользу и возможные побочные эффекты препарата, длительность, частоту и временные интервалы приема.
- Принимать во внимание привычки и предпочтения пациента (совместное принятие решения).
- Максимально упростить режим терапии.

• В комфортном стиле расспросить пациента о том, какой эффект препарат оказывает на него и обсудить возможные причины несоблюдения режима терапии (например, побочные эффекты или переживания, связанные с приемом препарата).

• Осуществлять регулярный мониторинг и обратную связь с пациентом.

Следует иметь в виду, что само внимание врача к проблеме комплаентности, соответствующий опрос больного и оценка этого показателя в динамике способствует его повышению.

Литература

1. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. The efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Recommendations RSC, 2011. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 5: 72p. (in Russ.) 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, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 5: 72с.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356 (23): 2388-98.
3. Puchin'yan NF, Dovgalevskiy YaP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 7 (5): 567-73. (in Russ.) Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (5): 567-73.
4. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ 2006; 333: 15.
5. Oganov RG, Pogoseva GV, Koitunov IE, et al. RELIPH — Regular Treatment and Prevention — The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of a Russian Multicenter Study (Part I). Kardiologiya 2007; 5: 58-66. (in Russ.) Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — Регулярное Лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология 2007; 5: 58-66.
6. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 2009; 119: 3028-35.
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy, a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940-8.
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353 (5): 487-97.
9. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, et al. Physician communication when prescribing new medications. Arch Intern Med 2006; 166: 1855-62.
10. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, et al. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. Circulation 2009; 119: 390-7.
11. Ageev FT, Drobizhev MB, Smirnova MD, et al. Free or Fixed Combination of Enalapril and Hypothiazide in Real Ambulatory Practice: What is Better for a Patient With Arterial Hypertension? Kardiologiya 2008; 48 (5): 10-5. (in Russ.) Ареев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. и др. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлоротиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. Кардиология 2008; 48 (5): 10-5.
12. Fesenko EV, Kononov YaS, Aksekov VD, Pereygin VK. Modern problems of ensuring the adherence of elderly patients with cardiovascular disease to drug therapy. Bulletin of Belgorod state University. Series Medicine. Pharmacy 2011; 22 (117): 16/1: 95-9. (in Russ.) Фесенко Э.В., Коновалов Я.С., Аксенов Д.В., Перельгин К.В. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация 2011; 22 (117): 16/1: 95-9.
13. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. J Manag Care Pharm 2012; 18 (7): 527-39.
14. de Cates AN, Farr MR, Wright N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD009868.
15. Castellano JM, Sans G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from FOCUS project. JACC 2014; 64: 2071-82.
16. Timofeeva TN, Deev AD, Shalnova SA. Analytical report about the epidemiological situation for AH in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 at the three previous monitoring. Moscow 2009; 12 p. (in Russ.) Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. Москва 2009; 12с.
17. Leonova MV, Belousov YB, Steinberg LL, et al. Pharmaco-epidemiology of arterial hypertension in Russia: the results of the pharmacoepidemiological study pifagor III. Russian Journal of Cardiology 2011; 88 (2): 9-16. (in Russ.) Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., et al. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III). Российский кардиологический журнал 2011; 88 (2): 9-16.
18. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med 2007; 167: 540-50.
19. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2016; 37: 2364-5.
20. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. Cochrane database Syst Rev 2010; 3: CD004371.
21. Mamudo HM, Paul TK, Veeranki SP, Budroff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. Atherosclerosis 2014; 236: 338-50.

Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2

Котовская Ю.В.^{1,2}, Ткачева О.Н.², Рунихина Н.К.², Каштанова Д.А.^{2,3}, Бойцов С.А.³

¹ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки

Российской Федерации. Москва; ²ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский

университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации ОСП

“Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; ³ФГБУ “Государственный научно-

исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Несмотря на глобальные демографические тенденции увеличения продолжительности жизни, долгожительство и сверхдолгожительство остаются во многом недостаточно изученной и понятой популяцией. Необходимы широкомасштабные исследования для понимания того, что значит дожить до 100-летнего возраста. Большое количество исследований было посвящено предикторам долгожительства, поиску путей старения, которые могли бы стать терапевтическими мишенями с целью не только собственно продления жизни, но и обеспечения ее качества, оказания медико-социальной гериатрической помощи. Программа “100-летний гражданин”, проводимая ведущими научными коллективами РФ, направлена

на получение медицинской, научной и социальной информации, уникальной для страны.

Ключевые слова: долгожительство, старение, программы “100-летний гражданин”, комплексная гериатрическая оценка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 133–138
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-133-138>

Поступила 21/11-2016

Принята к публикации 20/03-2017

The study of longevity: recent updates and further direction. Part 2

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Tkacheva O. N.², Runikhina N. K.², Kashtanova D. A.^{2,3}, Boytsov S. A.³

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian

Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow;

⁴Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Regardless the global demographic tendencies of life duration increase, longevity and super longevity remain quite understudied and non-fully understood population. Broader studies needed to understand, what it means to live by 100-year old. Lots of studies are about the longevity predictors and ways of ageing, that could be therapeutical targets not simply for life duration, but life quality as well, and medical-social geriatrics. The program “A Centenarian”, being conducted by leading

scientific groups in Russia, is approaching a country unique medical, scientific and social data.

Key words: longevity, ageing, a centenarian, complex geriatrician assessment.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 133–138
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-133-138>

Информация о предыдущей публикации:

Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Каштанова Д.А., Бойцов С.А.

Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3):

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АПОС-3 — апо-липопротеин С-3, СЕПР — Cholesteryl ester transfer protein, белок-переносчик эфиров холестерина, GH — growth factor, фактор роста, IGF-1 — insulin-like growth factor 1, инсулиноподобный фактор роста 1, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin 9.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, ²руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н.К. — д.м.н., заместитель директора, Каштанова Д.А. — ²аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ³м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор].

Генетические исследования сверхдолгожительства

Генетическим аспектам экстремального долгожительства был адресован ряд исследований. В исследования LGP (Longevity Genes Project) и Lon-Genity включали семьи евреев-ашкеназов, достигших экстремального долголетия, проводили геномный и детальный фенотипический анализы в семьях с целью изучения функций генов интереса.

Используя подход, основанный на анализе генов-кандидатов, были обнаружены несколько благоприятных гомозиготных генотипов для множества генов, ассоциированных с уникальными биологическими фенотипами. Вариант гена белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP*) с заменой изолейцина на валин в кодоне 405 оказался ассоциированным с низким уровнем *CETP* в плазме, высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и больших липопротеиновых частиц. Этот генотип продемонстрировал защитные свойства относительно снижения когнитивных функций и болезни Альцгеймера в независимых гетерогенных популяциях [1, 2]. Три других генотипа гена *CETP* также оказались значимо ассоциированы с долгожительством в исследовании LLFS (Long Life Family Study). Несмотря на то, что другие исследования не подтвердили этих результатов, следует помнить, что фенотипические проявления некоторых полиморфизмов различаются от популяции к популяции, что указывает на необходимость изучения ассоциации с долгожительством биологического фенотипа, а не только генотипа. Фактором, осложняющим подобные исследования, является возможность того, что ген со значимой функцией может быть в неравновесии с полиморфными вариантами, а также возможность генетической вариабельности ассоциированного локуса.

С исключительным долгожительством у евреев-ашкеназов оказался ассоциирован и другой липид-ассоциированный генотип — гомозиготный вариант по аллелю 641 С гена апо-липопротеина С-3 (*APOC-3*), которому соответствует уникальный липидный фенотип и низкий уровень *APOC-3* в плазме [3]. Полученные в упомянутом исследовании результаты были подтверждены в другой популяции: носители другого гомозиготного *APOC-3* генотипа в гомогенной популяции пенсильванских амишей продемонстрировали благоприятный липидный фенотип с низким уровнем *APOC-3*, лучшие показатели здоровья артерий, а также большую продолжительность жизни [4]. Эти результаты подтверждают силу данных, получаемых в отдельных генетически гомогенных популяциях. Следует отметить, что в исследовании LLFS еще один генотип *APOC-3* оказался связан с исключительным долголетием, однако соответствующий ему фенотип не был установлен.

Ассоциированным с долгожительством оказался и ген адипонектина (*ADIPOQ*). Адипонектин-продуцируемый жировой тканью адипоцитокин, снижение концентрации которого ассоциировано с множественными неблагоприятными нарушениями жирового обмена и высокой активностью неспецифического субклинического воспаления. Делеция в позиции +2019 в гене адипонектина ассоциирована с долголетием в когортах евреев-ашкеназов, и проявляется фенотипом с высоким уровнем адипонектина независимо от количества жировой ткани [5].

Генетическим маркером, уже оказавшим влияние на клиническую практику, является ген, кодирующий рецептор тиреотропного гормона (ТТГ) [6, 7]. Известная теория, рассматривающая процессы старения во взаимосвязи со скоростью метаболизма, предполагает существование обратной взаимосвязи между скоростью базального метаболизма и старением, при этом несколько видов млекопитающих с низкой функцией щитовидной железы демонстрируют высокую продолжительность жизни. Долгожители имеют более высокий уровень ТТГ, но без проявлений гипотиреоза, а их потомки обладают этим фенотипом с высокой степенью наследования [7, 8]. Эти клинические черты подтверждаются исследованием NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), результаты которого стали основанием для рекомендаций не назначать тиреоидные гормоны пожилым людям с незначительным повышением ТТГ [9].

В природе нарушение соотношения гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) (GH/IGF-1) приводит к увеличению продолжительности жизни. Спонтанные и экспериментально вызванные частичные нарушения сигнальных путей GH/IGF-1, включая генетические альтернации, ассоциировались с меньшим размером тела (дварфизмом) у разных видов [10]. Маленькие собаки имеют большую продолжительность жизни, чем большие [11]. Модели дефицита IGF-1 показывают многочисленные признаки замедленного старения, включая более высокую стрессоустойчивость и большую продолжительность жизни [12]. С другой стороны, снижение уровня IGF-1 у человека, будучи защитным в отношении рака, оказалось взаимосвязанным с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД-2) [13, 14], что указывает на более сложную физиологическую роль IGF-1 у людей.

Несколько полиморфизмов генов инсулин-IGF-1-сигнального пути оказались воспроизводимо ассоциированными с экстремальным долгожительством, однако в большинстве случаев не было выявлено специфического фенотипа, связанного с этими полиморфными вариантами [15]. Исключением

стала идентификация функциональной мутации гена рецептора к IGF-1 (*IGF-1R*), открытая при секвенировании генов *IGF-1* и *IGF-1R* у долгожителей [16]. Гетерозиготные мутации гена *IGF-1R* отмечали значительно чаще у долгожителей по сравнению с контролем без семейного анамнеза долгожительства, и были ассоциированы с высоким уровнем IGF-1 в плазме и снижением активности IGF-1R трансформированных лимфоцитов [17]. Частичная IGF-1-резистентность при этих ассоциированных с долголетием генотипах *IGF-1R* была подтверждена в исследованиях на “диких” клетках, трансформированных мутантными генами [17]. В исследовании LLFS генотип *IGF-1R* также был взаимосвязан с долголетием, но ассоциированный с ним фенотип не был установлен.

Другим примером, подчеркивающим значение GH/IGF-1 сигнального пути для продолжительности периода здоровой жизни, служат исследования у людей с дварфизмом Ларона — аутосомно-рецессивным состоянием, связанным с носительством редкой мутации гена рецептора гормона роста, приводящей к его дефициту. Эти люди характеризуются высокой чувствительностью к инсулину. Люди с этим генотипом изучались в Эквадоре, и оказалось, что она характеризуется пренебрежимо низкой частотой СД-2 и рака [18]. Хотя продолжительность жизни и не велика, отчетлива их защищенность от основных возраст-ассоциированных заболеваний.

Наконец, выживаемость женщин с исключительным долголетием при уровне IGF-1 ниже медианы была больше, чем при уровне IGF-1 выше медианы [19]. Следует отметить, что у мужчин-долгожителей подобная ассоциация IGF-1 с выживаемостью не наблюдалась. Однако как у мужчин, так и у женщин-долгожителей с анамнезом рака, более низкий уровень IGF-1 был предиктором лучшей выживаемости [19]. Таким образом, низкий IGF-1 является предиктором продолжительности жизни долгожителей, поддерживая гипотезу о важной роли GH/IGF-1 пути в долголетии.

Интерес к теломерам и их ассоциации со старением стал основанием для исследований взаимосвязи длины теломер с исключительным долголетием. Оказалось, что долгожители имеют более длинные теломеры, при этом длина теломер наследуется их потомками, и ассоциирована со снижением частоты метаболического синдрома, СД-2 и когнитивных нарушений [20].

Несомненно, и другие геномные механизмы, включая эпигеномные вариации, играют роль в старении. Сиртуины, ресвератрол, другие специфические активаторы используются для деацетилирования гистона и активации гена сиртуина 1 (*SIRT1*), приводя тем самым к долголетию различных экспериментальных животных моделей и мышей,

получающих пищу с большим содержанием жира. Однако пока не выявлено значительной ассоциации между генотипами гена *SIRT1* и долголетием у животных [21]. Замечено, что варианты метилирования меняются с возрастом, что может оказывать влияние на транскрипированную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Ранние исследования показали значительные различия метилирования между долгожителями и более молодым контролем. Исследования в этом направлении продолжаются. Наконец, идентифицированы микро-рибонуклеиновые кислоты, ассоциированные с долголетием, однако их эффекты еще предстоит изучить [22].

Старение как терапевтическая мишень

Одной из целей исследований в области долголетия — идентификация путей старения у человека для разработки препаратов, замедляющих старение. Длительность жизни и продолжительность периода здоровой жизни в эксперименте достигаются путем различных генетических манипуляций, лекарств и внешних воздействий, предоставляя доклинические данные, необходимые для развития лекарственных препаратов. Фактором, ограничивающим разработку препаратов, замедляющих старение, является то, что регуляторные органы в этой области, в частности the U. S. Food and Drug Administration (FDA), не считают старение предотвратимым состоянием. Даже если и будет потребность общества в этих препаратах, фармацевтические компании вряд ли будут создавать препараты, затраты на которые не будут восполняться страховыми компаниями. В свое время похожая ситуация складывалась вокруг артериальной гипертензии, пока клинические исследования не показали, что снижение повышенного артериального давления приводит уменьшению ССЗ и смертности.

Для развития фармакологических методов замедления старения важны результаты исследований у долгожителей, позволившие выявить естественные носители генетических вариантов или мутаций, проявляющиеся “благоприятным” фенотипом. Предпринимаются попытки разработок, которые будут имитировать благоприятные генетические варианты. Наблюдение же за носителями этих генетических вариантов, их состоянием здоровья позволяет предполагать потенциальные побочные эффекты препаратов, воздействующих на определенные пути старения. Например, наблюдение, что долгожители обладают уникальным генотипом *CETP*, который обуславливает низкий уровень *CETP* на протяжении жизни, и ассоциирован с высокими уровнями ХС ЛВП и крупных липопротеиновых частиц, позволило предположить, что снижение функции *CETP* безопасно [23]. Были созданы соответствующие препараты — ингибиторы *CETP*: торсетрапиб, эвасетрапиб, далсетрапиб и анасетрапиб, которые тестировались в треть-

ей фазе клинических исследований как средства, повышающие уровень ХС ЛВП с целью снижения риска ССЗ. Однако завершившиеся рандомизированные, клинические исследования указывают на ограниченную пользу применения этих препаратов в комбинации со стандартной терапией для улучшения исходов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на ожидаемую модификацию липидного профиля [24], что лишний раз подчеркивает сложности изучения биологии старения. Недавно был установлен дополнительный (off-target) эффект СЕРТ-ингибиторов в отношении proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [25, 26] и продемонстрирована метаболическая ассоциация между уровнями СЕРТ и PCSK9 [27], что в аспекте обсуждаемой проблемы усиливает интерес к бурно развивающейся и активно изучаемой группе липид-модифицирующих препаратов — ингибиторам PCSK9, с которой связывают большие надежды в области профилактики ССЗ и снижения резидуального риска.

Результаты генетических исследований, полученные в отношении полиморфных вариантов гена *APOC-3*, также привели к созданию препарата вола-несорсена (ISIS-APOCIII RX), который в настоящее время изучается в третьей фазе клинических исследований [28].

Другой класс препаратов, чье влияние на старение может обсуждаться на основании изучения долгожительства, — моноклональные антитела к рецептору IGF-1. Исходно эти препараты создавались как противоопухолевые средства, однако они не продемонстрировали эффективность в отношении лечения рака ввиду значительной мутагенности раковых клеток с развитием резистентности. Тем не менее, эти препараты доступны для доклинических исследований в отношении процессов старения. GH/IGF-1 путь, который как обсуждалось выше, может быть целью для антагонистов рецепторов гормона роста, использующихся для лечения акромегалии [29]. Несмотря на то, что эти терапевтические подходы не разрабатывались для обеспечения долгожительства, в будущем они могут быть тестированы по показанию замедления старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

Другие препараты могут иметь более специфические цели среди процессов старения, несмотря на то, что они используются по другим показаниям. Один из примеров — препараты, ингибирующие цели фермента рапамицина у млекопитающих, — ингибиторы mTOR. Эти препараты исходно использовались как модуляторы иммунного ответа после трансплантации, однако недавно было показано, что они повышают иммунный ответ на вакцинацию у пожилых [30], т.е. проявляют потенциал в лечении состояний, ассоциированных со старением. Представляет интерес и метформин — препарат первой

линии для лечения СД-2. На нескольких моделях грызунов было показано, что метформин приводит к увеличению продолжительности жизни и периода здоровой жизни [31-33]. Факт, что метформин увеличивал продолжительность жизни не только грызунов, но и нематод [34], дает основания полагать, что его действие медируется через не изменяющиеся в процессе эволюции пути. В ряде исследований предпринималась попытка изучения потенциального эффекта замедления старения у пациентов с СД-2, леченных метформином. Хорошо известное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) убедительно показало, что метформин уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий [35, 36], что в дальнейшем было подтверждено и мета-анализом рандомизированных клинических исследований. Результаты ряда клинических исследований и их мета-анализы позволяют предполагать, что прием метформина ассоциирован со снижением частоты различных видов рака [37-39], а многочисленные экспериментальные данные на животных и клеточных моделях указывают на способность препарата ингибировать канцерогенез [40-42]. Предполагаемый механизм этого эффекта метформина включает снижение продукции инсулина, подавление IGF-1-сигнального пути и активацию АМФ-активируемой протеинкиназы.

В будущем и другие субстанции, для которых показана роль в долгожительстве, могут стать основой для создания лекарств. Например, уровень хуманина — митохондриального пептида, снижается по мере старения, но его активность в 3 раза выше у потомков долгожителей [43], что делает его привлекательным кандидатом в обсуждаемом контексте.

Таким образом, биологические и генетические исследования позволяют обсуждать, почему одни люди стареют медленнее или, напротив, быстрее, чем другие. Данные, полученные как в исследованиях у человека, в противовес таковым, полученным в эксперименте на животных моделях, напрямую связаны с долгожительством человека и могут быть основанием для разработки безопасных медикаментозных препаратов, имитирующих функции генетических маркеров, обнаруживаемых у долгожителей.

Медико-социальные вопросы, связанные с долгожительством. Программа “100-летний гражданин”

Несмотря на глобальные демографические тенденции увеличения продолжительности жизни, долгожители и сверхдолгожители остаются во многом недостаточно изученной и не совсем понятой популяцией. Необходимы широкомасштабные исследования для понимания того, что значит дожить до 100-летнего возраста. Большое количество исследований, как представлено выше, были посвящены предикторам долгожительства, поиску

путей старения, которые могли бы стать терапевтическими мишенями с целью не только собственно продления жизни, но и обеспечения ее качества. Несмотря на то, что дожитие до 100-летнего возраста и старше считается существенным достижением, вопрос, действительно ли это “успешное старение”, можно оспаривать, поскольку долгожительство сопровождается накоплением различных функциональных и когнитивных дефицитов [44]. Несмотря на то, что, как отмечалось выше, долгожители характеризуются большей продолжительностью “здоровой” жизни и отсроченным началом возраст-ассоциированных заболеваний, их реальное физическое здоровье существенно скомпрометировано. Например, из 200 датских долгожителей только 1 оказался физически сохранным [45]. Иными словами, более длительной и более здоровой жизни противостоит состояние здоровья в очень продвинутом возрасте. Ключевое значение имеет состояние когнитивных функций: драматический рост частоты деменции в период от 65 и 85 лет позволяет предположить, что большинство 100-летних будут иметь когнитивные расстройства от умеренных до тяжелых. При этом данные исследований показали, что существуют когнитивно-сохранные экстремальные долгожители, при этом частота когнитивных нарушений в целом варьирует от 34% до 80%, а тяжелых форм — от 10% до 40% [46, 47].

Недостаточно изученной остается значимость социальных факторов для долгожительства. Социальные взаимодействия важны во все периоды жизни, однако их значение для поддержания автономности может стать особенно важным в продвинутом возрасте ввиду увеличения возраст-ассоциированных нарушений здоровья. К сожалению, из-за исключительной продолжительности жизни, среди 100-летних высоковероятны вдовство и потеря детей. Долгожители характеризуются значительным снижением социального взаимодействия по сравнению с 80-летними, при этом имеются данные, что именно социальные аспекты являются предикторами самооценки ментального и физического здоровья и удовлетворенности жизнью [48, 49]. Распространенность симптомов депрессии также изучена мало, при этом данные о ее частоте варьируют от 13% до 25% в разных популяциях [50].

Литература

- Vergani C, Lucchi T, Caloni M, et al. I405V polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in young and very old people. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43(2): 213-21. DOI: 10.1016/j.archger.2005.10.008
- Sanders AE, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA* 2010; 303(2): 150-8. DOI: 10.1001/jama.2009.1988
- Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol* 2006; 4(4): e113. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040113
- Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322(5908): 1702-5. DOI: 10.1126/science.1161524
- Atzmon G, Pollin TI, Crandall J, et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(5): 447-53.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, et al. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4768-75. DOI: 10.1210/jc.2009-0808
- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1251-4. DOI: 10.1210/jc.2008-325
- Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 4979-84. DOI: 10.1210/jc.2010-0875

Таким образом, для более глубокого понимания проблемы долголетия, формирования стратегий профилактики в гериатрии необходимо получение разностороннего “портрета долгожителя”. Именно это стало основанием для организации Российским геронтологическим научно-клиническим центром медико-социального исследования “100-летний гражданин” (зарегистрировано на Clinicaltrials.gov, NCT02876809). В Программе будут участвовать, и взаимодействовать ведущие научные учреждения: ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства”, ФГБОУ ВО “Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ”, ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Проведение программы поддержано Департаментом труда и социальной защиты населения города Москвы, благотворительными организациями — Фондом Елены и Геннадия Тимченко, Фондом “Артист”. Впервые в РФ будут обследованы долгожители Москвы ≥ 97 лет с выполнением комплекса медицинских и социальных исследований. Предполагается комплексная гериатрическая оценка с тщательным анализом нейро-когнитивных функций и определением индексов хрупкости. Будет проведено исследование структурно-функционального состояния сердца, крупных артерий, контурный анализ центральной пульсовой волны и артериальной ригидности. Комплекс лабораторных исследований включит биохимический анализ крови и мочи, исследование метаболома, генома, метилирования ДНК, длины теломер и состава микробиоты кишечника. Будет исследован ряд социологических аспектов долгожительства. Таким образом, широкий спектр исследований позволит получить уникальную научную информацию, разработать комплексный план ведения долгожителей медицинскими и социальными службами, привлечет внимание общественности к проблемам долгожительства.

9. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(5): 455-9. DOI: 10.1097/01.med.0000433055.99570.52
10. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, et al. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 1996; 384(6604): 33. DOI: 10.1038/384033a0
11. Samaras TT, Elrick H. Height, body size, and longevity: is smaller better for the human body? *West J Med* 2002; 176(3): 206-8.
12. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366(6454): 461-4. DOI: 10.1038/366461a0
13. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002; 359(9319): 1740-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08655-5
14. Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 2912-20. DOI: 10.1210/jc.2011-1377
15. Pawlikowska L, Hu D, Huntsman S, et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. *Aging Cell* 2009; 8(4): 460-72. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00493.x
16. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(9): 3438-42. DOI: 10.1073/pnas.0705467105
17. Tazearslan C, Huang J, Barzilai N, et al. Impaired IGF1R signaling in cells expressing longevity-associated human IGF1R alleles. *Aging Cell* 2011; 10(3): 551-4. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00697.x
18. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 2011; 3(70): 70ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001845
19. Milman S, Atzmon G, Huffman DM, et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell* 2014; 13(4): 769-71. DOI: 10.1111/acel.12213
20. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1: 1710-7. DOI: 10.1073/pnas.0906191106
21. Han J, Atzmon G, Barzilai N, et al. Genetic variation in Sirtuin 1 (SIRT1) is associated with lipid profiles but not with longevity in Ashkenazi Jews. *Transl Res* 2015; 165(4): 480-1. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.09.008
22. Gombar S, Jung HJ, Dong F, et al. Comprehensive microRNA profiling in B-cells of human centenarians by massively parallel sequencing. *BMC Genomics* 2012; 13: 353. DOI: 10.1186/1471-2164-13-353
23. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003; 290(15): 2030-40. DOI: 10.1001/jama.290.15.2030
24. McLain JH, Alsterda AJ, Arora RR. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors: Trials and Tribulations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 DOI: 10.1177/1074248416662349
25. van der Tuin SJ, Kuhnast S, Berbee JF, et al. Anacetrapib reduces (V)LDL cholesterol by inhibition of CETP activity and reduction of plasma PCSK9. *J Lipid Res* 2015; 56(11): 2085-93. DOI: 10.1194/jlr.M057794
26. Roddy TP, McLaren DG, Chen Y, et al. Effects of anacetrapib on plasma lipids, apolipoproteins and PCSK9 in healthy, lean rhesus macaques. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 410-6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.04.015
27. Girona J, Ibarretxe D, Plana N, et al. Circulating PCSK9 levels and CETP plasma activity are independently associated in patients with metabolic diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(1): 107. DOI: 10.1186/s12933-016-0428-z
28. Lee RG, Crosby J, Baker BF, et al. Antisense technology: an emerging platform for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6(6): 969-80. DOI: 10.1007/s12265-013-9495-7
29. Milman S, Barzilai N. Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6(1): a025098. DOI: 10.1101/cshperspect.a025098
30. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6(268): 268ra179. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009892
31. Anisimov VN, Egormin PA, Piskunova TS, et al. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. *Cell Cycle* 2010; 9(1): 188-97. DOI: 10.4161/cc.9.1.10407
32. Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(2): 148-57. DOI: 10.18632/aging.100273
33. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 2192. DOI: 10.1038/ncomms3192
34. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153(1): 228-39. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.035
35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
36. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, et al. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(3): 327-37.
37. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1620-5. DOI: 10.2337/dc08-2175
38. Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, et al. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016 DOI: 10.18632/oncotarget.11033
39. Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016; 33: 60-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.027
40. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(3): 201-23. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005
41. Karnei E, Said K, Andersson R, et al. Metformin-mediated growth inhibition involves suppression of the IGF-I receptor signalling pathway in human pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 235. DOI: 10.1186/1471-2407-13-235
42. Quinn BJ, Dallos M, Kitagawa H, et al. Inhibition of lung tumorigenesis by metformin is associated with decreased plasma IGF-I and diminished receptor tyrosine kinase signaling. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(8): 801-10. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0058-T
43. Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One* 2009; 4(7): e6334. DOI: 10.1371/journal.pone.0006334
44. Richmond RL, Law J, Kay-Lambkin F. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(6): 1080-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03404.x
45. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(7): 900-8.
46. Inagaki H, Gondo Y, Hirose N, et al. Cognitive function in Japanese centenarians according to the Mini-Mental State Examination. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(1): 6-12. DOI: 10.1159/000228713
47. Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56(3): P134-40.
48. Poon LW, Martin P, Bishop A, et al. Understanding centenarians' psychosocial dynamics and their contributions to health and quality of life. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010 DOI: 10.1155/2010/680657
49. Jopp D, Rott C. Adaptation in very old age: exploring the role of resources, beliefs, and attitudes for centenarians' happiness. *Psychol Aging* 2006; 21(2): 266-80. DOI: 10.1037/0882-7974.21.2.266
50. Kato K, Zweig R, Schechter CB, et al. Positive attitude toward life, emotional expression, self-rated health, and depressive symptoms among centenarians and near-centenarians. *Aging Ment Health* 2016; 20(9): 930-9. DOI: 10.1080/13607863.2015.1056770

Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического preconditionирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 — возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии

Любимов А. В., Черкашин Д. В., Аланичев А. Е.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. Санкт-Петербург, Россия

Обзор посвящен анализу современных фундаментальных исследований феномена preconditionирования/предвоздействия в рамках ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения. Приведены краткие предпосылки к изучению этого феномена. Представлены молекулярно-генетические основы явления, результаты современных экспериментальных работ в области фундаментальной медицины и клинических наблюдений пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гипоксия-индуцируемый фактор 1 — основной генетический фактор адаптации к гипоксическому состоянию — играет критическую протекторную роль в патофизиологии ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения, контролируя и определяя доставку и использование кислорода, регулируя ангиогенез и сосудистое

ремоделирование, метаболизм глюкозы и окислительно-восстановительный обмен. Технология персонализированной медицины, основанная на фармакогеномике, фармакогенетике, фармакопротеомике, позволит внедрить фундаментальные открытия в медицину в клиническую практику.

Ключевые слова: гипоксия, кардиопротекция, профилактика, ишемическая болезнь сердца, персонализированная медицина.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 139–147
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-139-147>

Поступила 08/08-2017

Принята к публикации 02/11-2017

Cardiocytoprotection perspectives with ischemic preconditioning: hypoxia-induced factor 1 — possible molecular mechanism and target for pharmacotherapy

Lyubimov A. V., Cherkashin D. V., Alanichev A. E.

FSBMEI HPE S. M. Kirov Military Medical Academy of MD RF. Saint-Petersburg, Russia

The article is focused on the analysis of modern fundamental studies of the preconditioning/preintervention phenomenon in coronary heart disease and heart failure. Brief prerequisites are given for the phenomenon assessment. Molecular and genetic base of the phenomenon presented, as the results of modern experimental works in the area of fundamental medicine and clinical observations of the patients with various cardiovascular diseases. Hypoxia-induced factor 1 — main pathogenetic adaptation factor for hypoxia — plays critical protection role in pathophysiology of coronary heart disease and heart failure, controlling and determining the supply and utilization of oxygen,

regulating angiogenesis and vascular remodelling, glucose metabolism and redox exchange. Personalized medicine technology, based on the pharmacogenomics, pharmacoproteomics, makes it to implement fundamental discoveries in medicine to clinical practice.

Key words: hypoxia, cardioprotection, prevention, ischemic heart disease, personalized medicine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 139–147
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-139-147>

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПК — ишемическое preconditionирование (феномен, при котором воздействие на сердце коротких эпизодов ишемии-реперфузии защищает сердце от повреждений, вызванных последующим продолжительным эпизодом ишемии-реперфузии), мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, МЦ — миокардиальная цитопroteкция, РНК — рибонуклеиновая кислота, AdCA5 — разработанный для генной терапии рекомбинантный, репликационно-дефектный аденовирус, используемый для выявления структурно активной формы HIF-1α, ANGPT — ангиопоэтин, CXCL12 — стромальный фактор 1, HIF — Hypoxia-inducible factor (гипоксия-индуцируемый фактор), Nos2 — оксид азот-синтаза, PGF — плацентарный фактор роста, SNP — однонуклеотидный полиморфизм, VEGF — васкулярный эндотелиальный фактор роста, VP16 — транскриптор герпесвируса, WT — дикий тип (дикий), O₂ — кислород.

Гипоксия — одна из центральных проблем медицины и основа патологических процессов и критических состояний

Существующие в настоящее время тенденции свидетельствуют о значительном увеличении рей-

тинга для большинства неинфекционных заболеваний в общем количестве глобальной смертности. При этом во многих странах со средним и низким уровнями доходов прогнозируется увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (904) 550-98-95

e-mail: lyubimov_av@mail.ru

[Любимов А. В. — к. м. н., старший ординатор кафедры военно-морской терапии, Черкашин Д. В. — д. м. н., доцент, начальник кафедры военно-морской терапии, Аланичев А. Е. — к. м. н., старший преподаватель кафедры военно-морской терапии].

Среди основных причин смертности в мире к 2030г по прогнозам будут в т.ч. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь [1].

ИБС — мультифакториальное заболевание, основным патофизиологическим механизмом развития которого является гипоксия. Известно, гипоксия представляет собой состояние, характеризующееся снижением уровня обеспечения организма молекулярным кислородом (O_2) или же связанное с дефектом утилизации газа в ходе внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. В рамках ИБС гипоксия — это дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. При отсутствии соответствия доставки кислорода потребностям кардиомиоцитов у пациентов с ИБС и здоровых людей в условиях избыточных физических и эмоциональных нагрузок; функциональное состояние клеток сердечной мышцы меняется, что способствует возникновению клинических проявлений [2].

Гипоксия — универсальный патофизиологический механизм, нарушающий как общее, так и локальное кровоснабжение, инициирующий развитие тромбоза, нарушая механизмы свертывания крови, и запуская процессы ремоделирования миокарда и сосудов, и в первую очередь — микроциркуляторного русла. Гипоксия и кислородная недостаточность являются одной из центральных проблем медицины и в подавляющем большинстве клинических случаев рассматриваются в негативном плане в качестве основы патологических процессов и критических состояний [3]. Назначение препаратов гемодинамического действия — β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в O_2 и его доставкой, не всегда эффективно контролирует симптомы заболевания даже при использовании ≥ 2 препаратов. Результаты сравнительных исследований свидетельствуют об увеличении частоты побочных эффектов при приеме ≥ 2 препаратов гемодинамического действия [4, 5].

В связи с этим предотвращение и/или ослабление ишемического повреждения миокарда остается одной из наиболее актуальных задач современной кардиологии. Поэтому поиск принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистой патологии в связи с сущностью нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формирование новых представлений о патогенезе ИБС, описание новых адаптационных ишемических синдромов — “оглушенность”, гибернация и ишемическое прекондиционирование (ИПК) миокарда, позволяет развивать такое направление медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард как миокардиальная цитопротекция (МЦ) или кардиопротекция.

Кардиопротекция: взгляд в прошлое, необходимость, компромисс или движение вперед?

В настоящее время под кардиопротекцией понимают ограничение или профилактику необратимого клеточного повреждения сердечной мышцы в результате ишемии/гипоксии и реперфузии [6]. Метаболическая, или кардиопротекторная, или кардиоцитопротекторная терапия — это лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоцит способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии) [7].

Кардиопротекция включает все механизмы, которые способствуют сохранению сердца путем уменьшения или даже предотвращения ущерба миокарду: первичная и вторичная профилактика ИБС, кардиохирургические вмешательства, тромболитичес и др.; таким образом, “кардиопротекция” включает все адаптивные и компенсационные механизмы, которые прямо или косвенно способствуют сохранению миокарда [8]. К настоящему времени существует устойчивое мнение, что метаболическая терапия в кардиологии — улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита, подразумевающее непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне самого кардиомиоцита, без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры: частота сердечных сокращений, пред- и постнагрузка.

В настоящее время отсутствует полная доказательная база по эффективности использования метаболических средств, пока только триметазидин и ранолазин рекомендованы Европейским обществом кардиологов к применению у больных ИБС; для некоторых не вполне ясны механизмы их антиишемического действия. Однако то обстоятельство, что эти препараты включены сегодня в Европейские рекомендации по лечению ИБС (Guidelines on the management of stable angina pectoris) является показателем их перспективности и актуальности, а значит, продолжение работ по формированию метаболических средств в качестве отдельного класса лекарственных препаратов актуально [9]. Дилемма метаболической терапии заключается в том, что, с одной стороны, доказательная база улучшения клинического прогноза при использовании этих препаратов недостаточна, а с другой, клинический эффект в отношении симптомов целого ряда заболеваний, обусловленных хронической гипоксией и ишемией, отчетливо фиксируется врачами.

Одним из наиболее эффективных механизмов эндогенной кардиопротекции в последнее время признан феномен ИПК миокарда, под которым понимают повышение устойчивости миокарда к продолжительной ишемии, возникающее после

короткого(их) эпизода(ов) ишемии-реперфузии. Дальнейшие исследования будут способствовать созданию фармакологических миметиков ИПК и посткондиционирования, индуцирующих воспроизводимый и стабильный кардиопротективный ответ и в то же время лишенных серьезных побочных эффектов.

Место “ИПК” в кардиопротекции

Кратковременная (преходящая) ишемия миокарда инициирует каскад определенных биохимических процессов в кардиомиоцитах. Эти процессы направлены на защиту миокарда от повреждений, связанных с его ишемизацией. Благодаря этому короткому, но эффективному “курсу закаливания” миокард становится подготовленным к последующей ишемии, в связи с чем он гораздо успешнее защищается от агрессивных факторов, обусловленных ухудшением питания и оксигенации сердца. Этот физиологический феномен, названный “ишемическим прекодиционированием” (ишемическая предподготовка), привлек к себе внимание со стороны ученых. В случае острой ишемии этот механизм может предотвратить развитие инфаркта миокарда (ИМ), а если последний все же происходит, ИПК обеспечивает меньшие размеры ИМ, уменьшает вероятность появления аритмии, предохраняет от значительных нарушений функций миокарда левого желудочка, а также уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией.

Такой эндогенный защитный механизм, повышающий резистентность сердца к серьезному ишемическому повреждению, можно использовать целенаправленно. Например, кратковременная ишемия с помощью внутрисосудистого баллона дает возможность провести последующее вмешательство на коронарных сосудах с меньшей степенью повреждения миокарда. Широкое внедрение методов реваскуляризации миокарда привело к существенному улучшению результатов лечения ИМ; в то же время активное применение тромболизиса и ангиопластики выявило проблему реперфузионного повреждения. Одним из самых серьезных проявлений реперфузионного повреждения является вызванный самой реперфузией некроз миокарда или летальное реперфузионное повреждение [6]. Ряд используемых медикаментозных препаратов также могут влиять на ИПК, и тем самым снижать его эффективность, блокировать его или, напротив, инициировать, увеличивать его продолжительность.

В настоящее время большая часть сведений об ИПК в норме и патологии основана на экспериментальных исследованиях, при этом знания о молекулярных основах прекодиционирования пока ограничены. Однако некоторая клиническая информация, пригодная для использования в реальной практике, уже имеется, и она активно пополняется с каждым годом новыми доказательными дан-

ными. Современная кардиология немыслима без изучения процессов на молекулярном и субмолекулярном уровнях. Только благодаря современным тонким методам исследования стали возможны открытия в такой области, как биоэнергетика сердца.

Необходимость трансляционных исследований в поиске защиты миокарда от ишемического повреждения

Концепция трансляционных исследований предполагает максимально быстрое внедрение в практику достижений фундаментальной науки. Серьезную задачу представляет собой идентификация важнейших терапевтических мишеней, вовлеченных в патогенез сразу нескольких заболеваний, воздействие на которые может приводить к кардинальному улучшению прогноза. Гипоксия является примером такой терапевтической мишени.

На современном этапе отмечается расширение набора соединений, претендующих на роль перспективных фармацевтических субстанций, с включением в данный список аптамеров, пептоидов, замкнутых пептидов, антагомиров и др. Также происходит бурное развитие методов скрининга кандидатных молекул и разработка методов направленной доставки лекарственных препаратов [10].

Лидеры Всемирного экономического форума 2012г назвали 10 важнейших технологий, которым стоит уделить повышенное внимание. Персонализированная медицина, синтетическая биология, обработка информации представлены в этом списке и позволят разрабатывать новые биологические процессы и организмы, создавать новые терапевтические средства. Прорыв в таких областях как геномика, протеомика и метаболомика открывает возможности для создания “личной” медицины.

В Послании Президента РФ Федеральному Собранию (2013) в связи с этим отмечено: “Нельзя отставать и от мировых тенденций. Ведущие страны уже стоят на пороге внедрения лечебных технологий, построенных на био- и генной инженерии, на расшифровке генома человека. Это будет, действительно, революция в медицине. Считаю, что Минздрав и Российская академия наук должны сделать приоритетными фундаментальные и прикладные исследования в сфере медицины” [11].

Исследования, выполненные в последние годы, позволили существенно расширить понимание молекулярных мишеней для фармакологических воздействий, которые направлены на индукцию ИПК. С точки зрения клинического использования кардиопротективного потенциала концепция фармакологического прекодиционирования является, безусловно, заманчивой. А раскрытие механизмов метаболического прекодиционирования позволит подступить к созданию устойчивого и продолжительного состояния кардиопротекции.

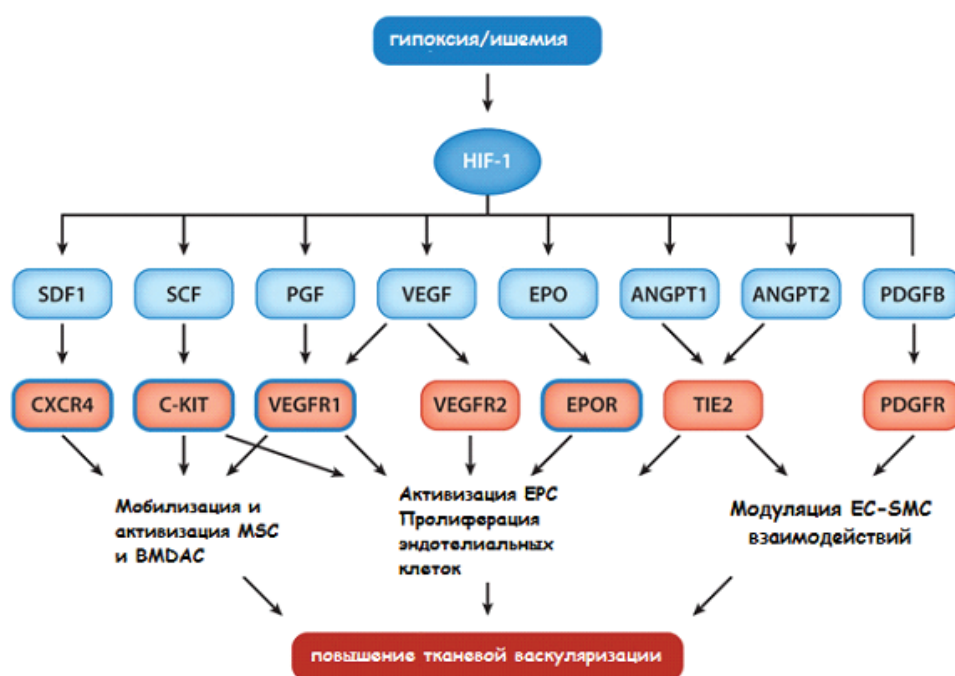


Рис. 1 Общий HIF-1-механизм регуляции ответа на гипоксию и ишемию. Адаптировано по Semenza GL, 2011.

Примечание: SDF1 — стромальный клеточный фактор 1, SCF — комплекс SCF, EPO — эритропоэтин, PDGFB — субъединица В тромбоцитарного фактора роста, CXCR4 — хемокиновый рецептор, C-KIT — рецептор тирозинкиназы c-kit, VEGFR2 — рецептор VEGF, EPOR — рецептор эритропоэтина, TIE2 — тирозинкиназный рецептор 2, PDGFR — рецептор тромбоцитарного фактора роста, MSC — миеоциты, BMDAC — миеоидные дендритные клетки, EPC — эндотелиальные прогениторные клетки, EC — энтерохромоафинные клетки, SMC — васкулярные гладкомышечные клетки.

Предположение о возможности индукции preconditionирования с помощью определенных фармакологических препаратов возникло вскоре после его открытия. В экспериментальных исследованиях целый ряд препаратов при их введении вызывал кардиопротективный фенотип, аналогичный ИПК. Следует ожидать, что в ближайшее время список веществ или молекулярных субстратов, обладающих эффектами фармакологического preconditionирования, существенно расширится. После доклинического тестирования кардиопротективная эффективность некоторых из этих веществ потребует проспективных рандомизированных клинических исследований. К числу таких соединений относится гипоксия-индуцируемый фактор 1 (HIF-1).

Регулятор обмена кислорода HIF-1, его кардиопротективная роль в патофизиологии ИБС и сердечной недостаточности

Функционирование и жизнеспособность сердца непрерывно требуют систематической доставки O_2 и постоянной циркуляции крови в его тканях. В то же время миокард сердца имеет собственные внутренние потребности в O_2 для обеспечения главной функции сердца — насосной.

HIF-1 представляет собой фактор транскрипции, функционирующий в качестве главного регу-

лятора обмена O_2 всех многоклеточных видов. HIF-1 контролирует доставку O_2 , регулируя ангиогенез и ремоделирование сосудов, а также использование O_2 , регулируя метаболизм глюкозы и окислительно-восстановительный потенциал общей внутриклеточной среды. Анализ моделей на животных показывает, что при активации этих гомеостатических механизмов, HIF-1 играет важнейшую защитную роль в патофизиологии ИБС и развитии сердечной недостаточности.

Как только эмбрион млекопитающего достигает определенного размера, получение O_2 плацентарным кровообращением становится недостаточным. Дальнейшее нормальное развитие эмбриона невозможно без адекватного кровоснабжения. Важнейшей функциональной системой в ходе онтогенеза является сердечно-сосудистая система. HIF-1 является главным регулятором обмена O_2 у всех видов многоклеточных организмов. HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из кислород (O_2)-зависимой субъединицы HIF-1 α и структурной субъединицы HIF-1 β [12, 13].

В экспериментальной модели эмбрионы мышей, которые являются гомозиготными по блокированному аллелю в локусе HIF1A (отягощенная наследственность по обоим родителям), останавливаются в своем эмбриональном развитии на 8-9 сут.,

Таблица 1

Гены-мишени HIF-1

Процесс на уровне организма	Тканевой и клеточный уровни	Ген-мишень HIF
Сердечно-сосудистая система	Ангиогенез	VEGF Рецептор VEGF Ингибитор активатора плазминогена 1 Трансформирующий ростовой фактор $\beta 3$
	Вазомоторный контроль	NO синтаза 2 (iNOS) Эндотелин-1 Гем-оксигеназа 1 $\alpha 1B$ -адренэргический рецептор Адреномедуллин
Созревание эритроцитов	Эритропоэз	ЭПО
Транспорт Железа	Трансферрин Рецептор трансферрина	ЦП
Энергетический метаболизм	Гликолиз и транспорт глюкозы	Лактатдегидрогеназа А Фосфоглицерат киназа 1 Альдолаза А и С Фосфофруктокиназа L Пируваткиназа М Энолаза 1 Гексокиназа 1 и 2 Глицеральдегид-3-фосфата дегидрогеназа Транспортер глюкозы 1 и 3
Рост и выживание клеток	Арест клеточного цикла и апоптоз	p21 Bcl2/E1B 19 кДа-связывающий белок 3 Nip3-подобный белок X
	Ростовые факторы	Инсулин-подобный ростовой фактор 1 Трансформирующий ростовой фактор Белки, связывающие инсулин-подобный ростовой фактор 1, 2 и 3
	Регуляция pH	Карбоновая ангидраза 9
Метаболизм	Обмен нуклеотидов	Аденилат киназа 3
	Обмен аминокислот	Тирозингидроксилаза Трансглутаминаза 2
	Синтез матрикса	Коллаген пролил-4-гидроксилаза $\alpha 1$

Примечание: iNOS — оксид азот-синтаза.

и погибают на 10-11 сут. из-за снижения производства эритроцитов и развития фатальных сосудистых и внутрисердечных дефектов. Таким образом, правильное развитие всех трех компонентов системы кровообращения непосредственно зависят от HIF-1 [14-16]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что развитие врожденных пороков сердца у человека также может быть связано с частичным дефицитом HIF-1 α [17].

Активность HIF-1 индуцируется гипоксией через изменения в уровнях матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка HIF-1 α в головном мозге [18], сердце [19-21] почках [22, 23], легких [24, 25] и скелетных мышцах [26].

По результатам многочисленных исследований стало ясно, что HIF-1 непосредственно регулирует экспрессию >1 тыс. генов человека. Анализ только пяти генов, кодирующих такие факторы роста, как васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопоэтин 1 (ANGPT1), ангиопоэтин 2 (ANGPT2),

плацентарный фактор роста (PGF) и тромбоцитарный фактор роста В в четырех основных типах клеток: кардиомиоцитах, фибробластах, сосудистых эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, показал, что в ответ на гипоксию каждый тип клеток проявляет свою индивидуальную картину экспрессии генов (рисунок 1). Таким образом, HIF-1 определяет транскрипционные ответы на гипоксию в зависимости от типа клетки (таблица 1).

В негипоксических условиях путем внедрения в клетку аденовируса, кодирующего структурно активную форму HIF-1 α (AdCA5) [27], был получен схожий транскрипционный ответ. HIF-1 является главным регулятором в этом процессе, т.к. он координирует экспрессию большого количества генов, белковые продукты которых играют важную роль в формировании сосудистого ответа на гипоксию и ишемию.

Помимо обеспечения доставки O₂, HIF-1 также активирует транскрипцию генов, кодирующих фер-

менты, переносчики и митохондриальные белки, и снижающих использование O_2 , таким образом вновь выступая в роли основного регулятора перехода клеток от окислительного метаболизма к гликолитическому.

Экспериментальные доказательства и молекулярно-генетические механизмы участия HIF-1 в ИПК

После перевязки бедренной артерии в эксперименте у животных в течение нескольких нед. кровоток восстанавливался. С возрастом скорость и степень восстановления постепенно снижаются, что влечет за собой прогрессивное и более серьезное повреждение тканей в случае ишемии [26, 28]. Выведенные экспериментальные животные (мыши Вистер) с искусственным полным блоком HIF-1 α (HIF-1 $\alpha^{-/-}$) были нежизнеспособны. Животные же с частичной блокадой HIF-1 α (HIF-1 $\alpha^{+/-}$) развивались нормально, не отличаясь от обычного помета дикого типа (WT) [29]. В каждой возрастной группе, в сравнении с контролем по помету, у животных HIF-1 $\alpha^{+/-}$ после перевязки бедренной артерии отмечалось снижение восстановления кровотока и увеличение степени повреждения тканей. И возрастные изменения, и HIF-1 $\alpha^{+/-}$ -генотип ассоциированы со снижением множественных мРНК, кодирующих ангиогенные факторы роста, включая VEGF, ANGPT1, ANGPT2, PGF, стромальный фактор 1 (CXCL12) и фактор стволовых клеток (известный как KIT-лиганд), а также со снижением экспрессии белка HIF-1 α . С увеличением возраста снижаются возможности ишемического сосудистого ремоделирования именно путем ингибирования индукции HIF-1 и его нижестоящих генов-мишеней, тем самым блокируется производство ангиогенных сигналов.

В экспериментальной модели коронарного стеноза удалось достичь увеличения числа коллатеральных сосудов, определяемых по результатам ангиографии, и повышения функций миокарда с помощью инфузии раствора, содержащего аденовирус, кодирующий сложный белок, состоящий из аминотерминальной половины HIF-1 α (содержащей димеризационные и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)-связывающие домены) и транса-активатора герпесвируса (VP16) по большой коронарной вене [30]. Тем не менее, сопоставимое клиническое исследование не продемонстрировало увеличение перфузии миокарда у пациентов, которым выполнено аортокоронарное шунтирование, в сравнении с соответствующей генной терапией [31].

Возможно ли результаты, полученные в экспериментальных моделях ишемии миокарда или конечностей, сопоставлять с ИБС? Существует ли влияние генетических вариаций HIF1 α человека на развитие коллатеральных сосудов при стенозе коронарной артерии, стенокардии или ИМ?

Анализ на однонуклеотидный полиморфизм (SNP), определяющий переход аминокислотной последовательности HIF1A от пролина к серину в кодоне 582 (P582S), показал, что частота варианта аллеля была в 5 раз выше у больных ИБС с имеющейся развитой по результатам ангиографии сетью коллатерального кровоснабжения по сравнению с пациентами, чья коллатеральная сосудистая сеть была развита недостаточно хорошо [32]. Работа по исследованию на однонуклеотидный полиморфизм, целью которого было выявление генетических маркеров, указывающих на вероятность возникновения стабильной стенокардии в сравнении с ИМ, показала увеличение частоты P582S и двух других SNP в локусе HIF1A у пациентов, со стабильной стенокардией, по сравнению с пациентами с ИМ [33]. В другом исследовании по результатам ангиографии была выявлена взаимосвязь между распространенностью аллеля P582S и снижением ветвления коронарной артерии [34], что в очередной раз подтверждает ведущую роль HIF-1 в регуляции коронарной сосудистой сети.

Разрыв бляшки при атеросклеротическом поражении коронарной артерии является катастрофическим событием, которое с высокой долей вероятности приводит к полной окклюзии артериального русла, результатом чего является прогрессирующая гибель клеток миокарда из-за кислородной недостаточности в течение 20 мин [35]. Реперфузия после ишемии при тромболитической терапии или чрескожном коронарном вмешательстве в течение этого времени является самым эффективным способом, ограничивающим размер ИМ. Однако существует информация, что само явление реперфузии способствует повреждению тканей путем увеличения классов внутриклеточного реактивного O_2 (reactive oxygen species) и ионов кальция Ca^{2+} [36]. Воздействие на сердце короткими (<5 мин) эпизодами ишемии и реперфузии обладает протективным эффектом и защищает миокард от повреждений, вызванных последующим продолжительным 30-минутным эпизодом ишемии-реперфузии. Это явление известно, как ИПК [37].

Защита миокарда, осуществляемая ИПК, проходит в два этапа: начальный этап начинается сразу после стимула ИПК и продолжается несколько часов, поздний этап начинается через ~24 ч после стимула ИПК и длится в течение нескольких сут. [38, 39]. Кардиопротективный эффект от ишемии-реперфузионного повреждения также может быть индуцирован фармакологически, например, с помощью аденозина [40].

В экспериментальной модели после воздействия ИПК на миокард с последующим длительным воздействием ишемии-реперфузии, размер ИМ был значительно меньше, при этом кардиопротективный эффект от использования метода

Влияние HIF-1 на энергетический метаболизм

Процесс на уровне организма	Тканевой и клеточный уровни	Ген-мишень HIF
Энергетический метаболизм	Гликолиз и транспорт глюкозы	Лактатдегидрогеназа А Фосфоглицерат киназа 1 Альдолаза А и С Фосфофруктокиназа L Пируваткиназа М Энолаза 1 Гексокиназа 1 и 2 Глицеральдегид-3-фосфата дегидрогеназа Транспортер глюкозы 1 и 3

ИПК у животных с частичной блокадой HIF-1 $\alpha^{+/-}$ отсутствовал. В противоположность этому, введение аденозина вызывало высокий кардиопротективный эффект как у обычных мышей WT, так и HIF-1 $\alpha^{+/-}$, указывая на конкретный недостаток ИПК [41]. Эти результаты были неожиданными, поскольку считалось, что ранняя фаза кардиопротекции включает в себя или метаболические изменения, или посттрансляционную модификацию существующих белков, тогда как в поздней фазе кардиопротекции осуществляется только синтез уже новых белков.

Дальнейшие исследования показали, что условный нокаут экспрессии HIF-1 α или HIF-1 β в эндотелиальных клетках сердца также способствует отсутствию быстрого кардиопротективного эффекта после стимуляции ИПК. При внутрисердечном введении акрифлавина, ингибитора димеризации HIF-1 α и HIF-1 β , непосредственно перед стимулом ИПК кардиопротективный эффект также блокируется [42]. Это в свою очередь указывает на необходимость острой индукции активности HIF-1 и, таким образом, показывает не тривиальную роль HIF-1 в исходной экспрессии белков, которые изменяются в ответ на стимул ИПК.

В ответ на гипоксию или ишемию HIF-1 индуцирует экспрессию сотен генных продуктов и запускает другие каскадные механизмы, играющие определенную роль в прекондиционировании, особенно в поздней фазе. Использование хлорида кобальта на грызунах, десферриоксамина или диметилноксалилглицина, которые служат химическими индукторами HIF-1-транскрипционной активности [43], или воздействие циклов внешней гипоксии и реоксигенации индуцируют позднюю фазу кардиопротекции [44–46]. Кардиозащитное действие хлорида кобальта у мышей, лишенных экспрессии индуцируемой оксид азот-синтазы (Nos2), являющейся известным медиатором поздней фазы кардиопротекции, индуцированной ИПК, отсутствовало [45]. Стимуляция Nos2 наблюдалась в изолированных кардиомиоцитах и в структурно неповрежденном сердце животных, подвергнутых гипоксии, под влиянием HIF-1 [47].

Другим механизмом, с помощью которого HIF-1 может опосредовать кардиопротекцию, является изменение баланса между гликолизом и окислительным обменом [48] (таблица 2).

Усиление гликолиза в гипоксических условиях позволяет клеткам поддерживать необходимый уровень аденозинтрифосфата. HIF-1 также тормозит митохондриальный окислительный метаболизм, тем самым уменьшая образование активных форм O₂ в условиях гипоксии или гипоксии-реоксигенации.

Заключение

Нет сомнений, что феномен ИПК заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Некоторые из таких подходов в современной науке уже известны, они подразумевают фармакологические препараты, физические факторы и метаболические расстройства.

Вероятно, в ближайшем будущем оценка способности миокарда к ИПК и перспективность целенаправленного стимулирования этого механизма может стать одной из важных составляющих кардиологической медицинской помощи в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и в неотложных ситуациях. Не меньший интерес при этом вызывает влияние ИПК на реперфузионные повреждения миокарда (“посткондиционирование”), что обозначает возможность запустить кардиопротекцию даже после состоявшейся критической ишемии.

Таким образом, внедрение новых методов кардиопротекции в клиническую практику может способствовать кардинальному улучшению прогноза, но требует дальнейшего доклинического и клинического тестирования с использованием оптимизированных протоколов.

ИБС — многофакторное заболевание, для лечения которого используются множество классов фармакологических препаратов: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотен-

зину II, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные, антикоагулянты, антиагреганты, гиполипидемические средства и др. Анализ генетических факторов до назначения лекарственной терапии и экспрессии генов после позволит приблизить внедрение персонализированной медицины в клиническую практику.

Основываясь на фармакогеномике, фармакогенетике, фармакопротеомике персонализированная медицина имеет несколько преимуществ перед стандартизированным подходом: сниженный риск нежелательных эффектов от воздействия препаратов, экономия времени вследствие исключения применения неэффективных лекарственных средств, снижение стоимости лечения, развитие профилактической медицины.

Феномен ИПК, понимание клеточных механизмов адаптации кардиомиоцитов к воздействию подпорогового уровня гипоксии, запуск каскадных

защитных реакций на тканевом уровне, активаторов ангиогенеза оставляют широкое поле для исследователей. Использование подпороговых, неповреждающих уровней экзогенной гипоксической гипоксии в качестве прекодиционирующего агента требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Гипоксия-индуцируемый фактор — универсальный механизм, регулирующий доставку и утилизацию кислорода, синтез форменных элементов крови, энергетический обмен, ангиогенез. Использование HIF в качестве маркера гипоксического состояния открывает перспективы по диагностике и профилактике ИБС. Методы ИПК требуют дальнейшего изучения и совершенствования с целью разработки показаний к применению, выделения целевых групп пациентов, внедрения в клиническую практику кардиохирургической и кардиологической помощи, определения отдаленных последствий их применения.

Литература

1. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization 2008. 146 p.
2. Amosova EN. Metabolic therapy of myocardial damage caused by ischemia. A new approach to the treatment of coronary heart disease and heart failure. Ukr Kard J 2000; 4: 86-8. (in Russ.) Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Укр Кард Журнал 2000; 4: 86-8.
3. Lyubimov AV, Cherkashin DV. Cardioprotective possibilities pro-hypoxic preconditioning. Morskaya Medicina 2016; 2 (4): 20-9. (in Russ.) Любимов А. В., Черкашин Д. В. Кардиопротекторные возможности прогипоксического прекодиционирования. Морская медицина 2016; 2 (4): 20-9.
4. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitlev SB, et al. Diagnosis and Therapy of Stable Angina in Russian Federation (International Study ATP — Angina Treatment Pattern). Kardiologiya 2003; 5: 9-15. (in Russ.) Оганов Р. Г., Лепехин В. К., Фитилев С. Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
5. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. Eur Heart J 1996; 17: 96-103.
6. Shlyakhto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium by pre- and post-coding: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. Creative Cardiology 2007; 1-2: 75-101. (in Russ.) Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткодиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. Креативная кардиология 2007; 1-2: 75-101.
7. Ferrari R. Metabolic treatment of myocardial ischaemia. Eur Heart J 1999; 20: 1144-5.
8. Kuibler W. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles Markus Haass Heart 1996; 75: 330-3.
9. Teslev AA, Sorokin VV, Minina SA, et al. Modern metabolic cardioprotectors. Technological aspects of the development of drugs on their basis. Belgorod State University Scientific bulletin Series Medicine. Pharmacy 2014; 4 (175,25): 188-95. (in Russ.) Теслев А. А., Сорокин В. В., Минина С. А. и др. Современные метаболические кардиопротекторы. Технологические аспекты разработки лекарственных препаратов на их основе. Научные ведомости БелГУ Серия Медицина. Фармация 2014; 4 (175,25): 188-95.
10. Shlyakhto EV, Konradi AO, Galagudza MM. Translational medicine: yesterday, today, tomorrow. Vestnik Roszdraznadvzora 2016; 1: 47-51. (in Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Галагудза М. М. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра. Вестник Росздравнадзора 2016; 1: 47-51.
11. Message of the President of the Russian Federation to the Federal Assembly of December 12, 2013. Moscow, Kremlin. 2013. (in Russ.) Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 12.12.2013 "Послание Президента РФ Владимира Путина Федеральному Собранию". Москва, Кремль. 2013.
12. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. J Biol Chem 1995; 270: 1230-7. [PubMed: 7836384].
13. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5510-4. [PubMed: 7539918].
14. Iyer NV, Kitch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . Genes Dev 1998; 12: 149-62. [PubMed: 9436976].
15. Compennolle V, Brusselmans K, Franco D, et al. Cardiac bifida, defective heart development and abnormal neural crest migration in embryos lacking hypoxia-inducible factor-1 α . Cardiovasc Res 2003; 60: 569-79. [PubMed: 14659802].
16. Yoon D, Pastore YD, Divoky V, et al. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development. J Biol Chem 2006; 281: 25703-11. [PubMed: 16787915].
17. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 14035-40. [PubMed: 22904188].
18. Bergeron M, Yu AY, Solway KE, et al. Induction of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes following focal ischaemia in rat brain. Eur J Neurosci 1999; 11: 4159-70. [PubMed: 10594641].
19. Martin C, Yu AY, Jiang BH, et al. Cardiac hypertrophy in chronically anemic fetal sheep: Increased vascularization is associated with increased myocardial expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 527-34. [PubMed: 9539521].
20. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. N Engl J Med 2000; 342: 626-33. [PubMed: 10699162].
21. Jürgensen JS, Rosenberger C, Wiesener MS, et al. Persistent induction of HIF-1 α and -2 α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. FASEB J 2004; 18: 1415-7. [PubMed: 15247145].
22. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1. Biochem Biophys Res Commun 1996; 225: 485-88. [PubMed: 8753788].
23. Rosenberger C, Mandriota S, Jürgensen JS, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α and 2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1721-32. [PubMed: 12089367].
24. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1. Biochem Biophys Res Commun 1996; 225: 485-8. [PubMed: 8753788].
25. Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, et al. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor 1 in the lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1998; 275: L818-26.
26. Bosch-Marce M, Okuyama H, Wesley JB, et al. Effects of aging and hypoxia-inducible factor 1 activity on angiogenic cell mobilization and recovery of perfusion after limb ischemia. Circ Res 2007; 101: 1310-8. [PubMed: 17932327].
27. Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. Circ Res 2003; 93: 1074-81. [PubMed: 14576200].

28. Rivard A, Fabre JE, Silver M, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 111-20. [PubMed: 9884387].
29. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev* 1998; 12: 149-62. [PubMed: 9436976].
30. Hinkel R, Lebherz C, Fydanaki M, et al. Angiogenetic potential of Ad2/ Hif-1 α /VP16 after regional application in a preclinical pig model of chronic ischemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 29-37. [PubMed: 23391420].
31. Kilian EG, Sadoni S, Vicol C, et al. Myocardial transfection of hypoxia-inducible factor 1 α via an adenoviral vector during coronary artery bypass grafting. A multicenter phase I and safety study. *Circ J* 2010; 74: 916-24. [PubMed: 20215699].
32. Resar JR, Roguin A, Voner J, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α polymorphism and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease. *Chest* 2005; 128: 787-91. [PubMed: 16100168].
33. Hlatky MA, Quertermous T, Boothroyd DB, et al. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease. *Am Heart J* 2007; 154: 1035-42. [PubMed: 18035072].
34. Duran J, Gotzens V, Carballo J, et al. The HIF1A C85T polymorphism influences the number of branches of the human coronary tree. *Cardiology* 2012; 121: 156-9. [PubMed: 22441426].
35. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007; 357: 1631-8. [PubMed: 17942875].
36. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; 76: 1713-9. [PubMed: 4056048].
37. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36. [PubMed: 3769170].
38. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293-9. [PubMed: 8495557].
39. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-72. [PubMed: 8353888].
40. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A₁ adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-6. [PubMed: 2060105].
41. Cai Z, Zhong H, Bosch-Marcé M, et al. Complete loss of ischaemic preconditioning-induced cardioprotection in mice with partial deficiency of HIF-1 α . *Cardiovasc Res* 2008; 77: 463-70. [PubMed: 18006459].
42. Sarkar K, Cai Z, Gupta R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 10504-9. [PubMed: 22699503].
43. Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1 α . Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. *J Biol Chem* 1997; 272: 19253-60. [PubMed: 9235919].
44. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108: 79-85. [PubMed: 12796124].
45. Xi L, Taher M, Yin C, et al. Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1 α and AP-1 and iNOS signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2369-75. [PubMed: 15284066].
46. Ockaili R, Natarajan R, Salloum F, et al. HIF-1 activation attenuates postischemic myocardial injury: role for heme oxygenase-1 in modulating microvascular chemokine generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H542-8. [PubMed: 15805230].
47. Jung F, Palmer LA, Zhou N, Johns RA. Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia-inducible factor 1 in cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; 86: 319-25. [PubMed: 10679484].
48. Semenza GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 347-53. [PubMed: 21785006].

Новые направления фармакотерапии атеросклероза

Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Килина О. Ю., Польща Н. Г., Кулакова Т. С., Ханарин Н. В.

ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова». Абакан, Россия

В обзоре представлена современная информация о возможных мишенях для лекарственных средств специфического патогенетического действия при атеросклерозе. Описаны результаты использования некоторых препаратов в комплексной терапии атеросклеротических поражений сосудов. Приведенные сведения могут быть использованы для направленной разработки антиатеросклеротических лекарственных средств с целью профилактики прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов и развития тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, цитокины, ферменты, лекарственные препараты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 148–154
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-148-154>

Поступила 24/10-2017

Принята к публикации 01/11-2017

New directions in atherosclerosis pharmacotherapy

Dutova S. V., Saranchina Yu. V., Kilina O. Yu., Polshcha N. G., Kulakova T. C., Khanarin N. V.
FSBEI HE N. F. Katanov Khakassky State Medical University. Abakan, Russia

In the review, recent data presented, on possible targets for medications of specific pathogenetic action in atherosclerosis. The results described, of application of some drugs in complex treatment of atherosclerotic vessels lesions. The data can be applied for target development of antiatherosclerotic drugs with the aim of prevented progression of atherosclerosis and thromboembolic complications.

Key words: atherosclerosis, cytokines, enzymes, medications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 148–154
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-148-154>

АП — атеросклеротические поражения, АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛС — лекарственные средства, ММФ — микрофенолата мофетил, МФ — макрофаги, ФДТ — фотодинамическая терапия, ХС — холестерин, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ApoA-I — Apolipoprotein A-I, ApoE — Apolipoprotein E, ApoE-KO — apolipoprotein E knockout, BAFF — B cell-activating factor, Ben-PCL-mPEG — Benzyl Poly(caprolactone)-b-Methoxy Polyethylene Glycol, CETP — cholesterol ester transfer protein, CTB — Cholera toxin B, FGF 21 — fibroblast growth factors, GLP-1 — Glucagon-like peptide 1, HMG-CoA reductase — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HSP60 — Heat shock proteins, Ig — immunoglobulin, IgM — иммуноглобулин класса M, IL — Interleukin, INF- γ — Interferon, IRE 1 — Inositol-requiring enzyme 1, IRF3 — Interferon regulatory factor, LDLR — Low Density Lipoprotein Receptor, Lp-PLA2 — Lipoprotein-associated phospholipase A2, MMP-1 — Matrix metalloproteinase-1, mTHPC — meso-tetra(hydroxyphenyl) chlorine, OPG — osteoprotegerin, остеопотерин, PCS K9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PON — paraoxonase, RANKL — Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, SOCS 3 — Suppressor of cytokine signaling 3, Th — T helper cells, TLR 4 — toll-like receptor 4 MyD88 — Myeloid differentiation primary response gene 88, TNF- α — tumor necrosis factor, TTrFrC — tetanus toxin fragment C, VSMC — Vascular Smooth Muscle Cell.

Введение

Спор о патогенетических механизмах развития атеросклеротических поражений (АП) сосудов ведется уже >100 лет. В настоящее время одновременно сосуществует несколько различных теорий атерогенеза: холестериновая, липидная — патология эссенциальных полиеновых жирных кислот, воспалительная, окислительного стресса, инфекционная, моноклональная, метаболическая как следствие метаболического синдрома и др. [1, 2]. Это объясняется разнообразием синдромов у пациентов с атеросклерозом (АС), описываемых в различных сочетаниях. Наличие нескольких теорий

атерогенеза основано также на некоторых противоречиях, которые постоянно возникают при анализе клинических наблюдений и экспериментальных данных: стереотипность процесса, не зависящая от характера дислипидемий; очаговость процесса; его локальность (крупные артерии); возможность развития АС в условиях нормального липидного обмена; одновременное наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) разной степени зрелости; подэндотелиальное расположение АСБ; продолжение развития АС после аортокоронарного шунтирования; волнообразное течение АС [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 775-23-65

e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru

[Дутова С. В. — д.фарм.н., профессор кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Саранчина Ю. В.* — к.б.н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Килина О. Ю. — д.м.н., директор медико-психолого-социального института, Польща Н. Г. — к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, Кулакова Т. С. — ординатор кафедры внутренних болезней, Ханарин Н. В. — к.м.н., доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин].

На данном этапе развития медицины накоплено много фактов, свидетельствующих в пользу воспалительной теории патогенеза АС. Согласно концепции иммунопатогенеза АС, степень и обратимость поражения стенки сосудов, стабильность образовавшихся АСБ определяются балансом интерлейкинов (IL), интерферонов (INF), факторов некроза опухолей (TNF), колониестимулирующих факторов, регулирующих взаимодействие иммунных клеток [4]. Достоверность главной роли в патогенезе АС процесса аутоиммунного воспаления подтверждают многочисленные факты о защитных свойствах липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Установлено, что ЛНП способны связывать и инактивировать бактериальные эндотоксины, в частности стафилококковый α -токсин, и липополисахариды. Холестерин (ХС) в высокой концентрации способен стимулировать иммунный ответ. У пациентов с гипохолестеринемией отмечается уменьшение содержания в крови общего количества Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+ клеток. Напротив, мононуклеары, изолированные у лиц с гиперхолестеринемией, характеризуются большей адгезивностью, фагоцитарной активностью и спонтанной подвижностью, чем у контрольных лиц [1].

Таким образом, липидные нарушения при инфицировании и воспалении можно рассматривать в качестве одного из важнейших проявлений защитной реакции организма на внедрение инфекционных агентов. Возможно, в условиях инфицирования происходит переориентация метаболизма липопротеинов в сторону преобладания липопротеинов с провоспалительной и проокислительной активностью — липопротеинов очень низкой плотности и ЛНП, что является одним из направлений неспецифического врожденного иммунитета [1]. Это предположение позволяет объединить две основные теории атерогенеза — холестериную и воспалительную, и предложить новые подходы к фармакотерапии и фармакопрофилактике АС.

В связи с активным изучением молекулярных механизмов патогенеза АС представляется актуальным направлением поиск новых терапевтических мишеней для разработки действующих на них лекарственных средств (ЛС). Поэтому целью представленного обзора является описание современных направлений фармакотерапии АС. Для чего были проанализированы статьи из баз данных Web of Science, PubMed, РИНЦ.

Иммунопрофилактика с помощью вакцин

Результаты недавних исследований позволяют считать АС доминантным аутоиммунным заболеванием с преобладанием T helper cells 1 (Th1) иммунного ответа. Клетки, инициирующие и осуществляющие Th2 иммунный ответ, редко обнаруживают при атеросклеротических повреждениях. Было установлено, что цитокины, обеспечивающие преиму-

щенственно Th2 ответ, могут быть эффективны для уменьшения и стабилизации АСБ [5-7]. Таким образом, модуляция адаптивных иммунных реакций путем сдвига их в направлении Th2 иммунного ответа с помощью вакцин представляет собой перспективный подход для профилактики прогрессирования и тромбоэмболических осложнений АС. В настоящее время разработана новая мультиэпитопная вакцина (на основе химерного белка) для модуляции иммунного ответа при АС. Химерный белок состоит из 6 новых IL-4-индуцирующих эпитопов белков теплового шока — Heat shock proteins (HSP60) и калретикулина, а также вспомогательных эпитопов, представленных фрагментом столбнячного токсина С — tetanus toxin fragment C (TTFrC) для индуцирования ответов Т-хелперов2 и холерного токсина В — Cholera toxin В (СТВ) в качестве адъюванта. Эффективность вакцины была проанализирована *in silico* [8].

Установлено, что природные антитела, продуцируемые В1-лимфоцитами, могут нейтрализовать модифицированные частицы ЛНП. Это, также может быть использовано для профилактики АП сосудов. В настоящее время разработана вакцина для профилактики АС на основе модифицированных частиц ЛНП [9, 10].

Использование иммунодепрессантов

Традиционным при аутоиммунных состояниях является использование иммунодепрессантов. Микофенолата мофетил (ММФ) — иммунодепрессант антиметаболического типа, вначале был предложен для использования в практической медицине в качестве противоопухолевого средства. ММФ в эксперименте подавлял пролиферацию Т-лимфоцитов, снижал постоянное обновление пула иммунных клеток, сохраняя при этом регуляторные функции Т-хелперов. Препарат влияет на основные звенья атерогенеза: подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает обновление пула иммунокомпетентных клеток, сохраняет функции Т-регуляторных клеток, уменьшает окислительный стресс и активность молекул адгезии, подавляет пролиферацию и продукцию антител В-лимфоцитами, что приводит к снижению способности иммунных комплексов к отложению в сосудистой стенке и уменьшает воспалительный ответ [11].

Исследовано также влияние двух других иммунодепрессантов, используемых при трансплантации органов — ММФ и рапамицина, на апоптотический ответ моноцитов, индуцированных ЛНП. Доказан проапоптотический эффект этих двух препаратов через два различных сигнальных пути, особенно выражен синергический эффект рапамицина на апоптоз клеток, вызванный окисленными ЛНП. Иммунодепрессивная терапия с использованием ММФ и рапамицина, как считают авторы, может предотвращать развитие АС, т.к. трансплантацион-

ную васкулопатию можно рассматривать как ускоренную форму АС, приводящую к хроническому отторжению васкуляризированных аллотрансплантатов [12].

В качестве компонента иммунодепрессивной терапии АС предложено еще одно ЛС — ребамипид, производное хинолинового класса антибиотиков, цитопротектор и гастропротектор. При пероральном использовании ребамипида у мышей линии с нокаутированным АроЕ (АроЕ-КО) в течение 8 нед. констатировали уменьшение образования АСБ, снижение уровня провоспалительных цитокинов, снижение числа Т-хелперов, продуцирующих IL-17; увеличение числа Т-супрессоров в селезенке. Исследователи пришли к выводу, что ребамипид уменьшает прогрессирование АС путем контроля баланса между Th17 и Treg клетками [13].

Ингибирование белков-переносчиков липопротеинов

Использованием в качестве ЛС ингибиторов белков-переносчиков липопротеинов, например, ингибитора белка-переносчика эфира ХС — cholesteryl ester transfer protein (СЕТР) можно достигнуть повышения уровня ХС в составе липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Также можно разрабатывать ЛС на основе пептидов-миметиков АроА1, которые не только обеспечивают высвобождение ХС из клеток, но и обладают противовоспалительным действием [14]. В рамках этого направления было разработано три ЛС (торцетрапиб, дальцетрапиб и анацетрапиб), способных ингибировать белки-переносчики эфира ХС. Торцетрапиб был исключен из терапевтической практики в связи с наблюдаемым увеличением смертности пациентов, связанной с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, получавших этот препарат в рамках клинического исследования ILLUMINATE (investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events). Исследование эффективности и безопасности использования дальцетрапиба и анацетрапиба для лечения пациентов с острым коронарным синдромом продолжается в настоящее время, опасения вызывает низкая эффективность препаратов. Но, были идентифицированы фармакогенетические детерминанты кардиоваскулярных эффектов дальцетрапиба, описана их зависимость от полиморфизма генов пациентов [15].

Угнетение/индукция эффектов цитокинов

Другим перспективным направлением фармакотерапии АС является модификация эффектов цитокинов.

Известно, что одну из ключевых ролей в патогенезе АС и ишемической болезни сердца играет важнейший провоспалительный цитокин — TNF α . Атерогенные ЛНП в 2 раза более активно стимулируют синтез TNF α макрофагами (МФ), чем другие

активирующие эти клетки соединения [5]. TNF α угнетает синтез apolipoprotein A-1 (АроА1) в гепатоцитах, что приводит к снижению содержания в крови ЛВП [1]. TNF α индуцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, ингибируя экспрессию коннексинов, что приводит к дестабилизации АСБ [16]. В нескольких источниках описана взаимосвязь уровня TNF α с характером и выраженностью повреждения комплекса интима-медиа при АС [17-19]. Увеличение его сывороточного уровня при острых и хронических воспалительных процессах сочетается с проатерогенными нарушениями липидного профиля липидов [20]. Многие авторы непосредственно связывают повышенный сывороточный уровень TNF α с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и предлагают их использовать в качестве маркеров развития АС, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [21-23]. Поэтому угнетение эффектов этого цитокина должно оказывать благоприятный патогенетический эффект при АС. В результате кратковременного применения препарата на основе моноклональных антител к TNF α инфликсимаба у 33 пациентов с ревматоидным артритом привело к увеличению содержания ЛВП в плазме на 0,12 ммоль/л через 2 нед. и достоверному уменьшению индекса атерогенности [24].

IFN- γ является важной сигнальной молекулой, стимулирующей поглощение МФ модифицированных липопротеинов и образование пенистых клеток. В эксперименте при скрещивании IFN γ -дефицитных с LDLR-дефицитными мышами (с дефицитом рецепторов ЛНП) на фоне холестериновой диеты зафиксировали достоверное снижение уровня IFN- γ , что приводило к уменьшению размера АП в нескольких областях аорты, с относительным снижением числа МФ и гладкомышечных клеток в ранее сформировавшихся АСБ. Авторы считают, что блокада эффектов IFN γ -продуцирующих Т-клетки в стенке сосуда является потенциально полезной стратегией контроля течения АС [25].

Проатерогенное действие установлено для IL-17, т.к. он стимулирует выработку растворимого рецептора IL-1 и противовоспалительного IL-10 [26, 27]. Экспериментального подтверждения прямой корреляции сывороточного уровня IL-17 со степенью АП сосудов нет. По мнению исследователей, значительные колебания содержания IL-17 у пациентов с АС могут быть обусловлены недостаточностью продукции IL-2 и нарушением рецепции IL-6, т.к. эти цитокины являются активаторами синтеза IL-17 [28]. В настоящее время разработано ЛС — моноклональные антитела к IL-17А секукинумаб, позволяющее расширить терапевтические возможности при АС. Результаты исследований показали, что секукинумаб обладает низкой имму-

ногенностью, и его профиль безопасности практически не отличается от такового плацебо [29].

Некоторые факты свидетельствуют о противовоспалительной роли IL-13 при АС. Положительная роль IL-13 (и IL-4) заключается в усилении поляризации МФ к фенотипу M2, стимулирующего регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции [5-7]. Известные эффекты IL-13 убедительно доказывают результаты экспериментов на моделях АС у животных. У мышей, подверженных атеросклерозу (неспособных секретировать IL-13), развивались значительно более крупные и зрелые АСБ. Дефицит IL-13 ускорял развитие атеросклеротических поражений сосудов у LDLR-дефицитных мышей без влияния на уровень ХС в плазме. Введение животным IL-13 ограничивало хемотаксис МФ и способствовало продукции коллагена в очагах АС. Введение IL-13 также благоприятно модулировало морфологию существующих АСБ, увеличивая содержание в них коллагена и снижая содержание МФ. В экспериментах *in vitro* было доказано, что активированные IL-13 МФ (M2) обладают большим клиренсом в отношении к окисленным ЛНП, по сравнению с МФ (M1), активированными IFN- γ [30].

Перспективным терапевтическим агентом для предотвращения кальцификации сосудов при АС является фактор роста фибробластов (FGF21). Изучали влияние FGF21 на кальцификацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (линии VSMC) путем культивирования крысиных VSMC в кальцифицирующей среде в течение 9 сут. FGF21 заметно ослаблял минеральное осаждение и апоптоз клеток. В присутствии FGF21 уровни экспрессии остеобластического белка были нормализованы, а экспрессия остеопротегрина (OPG) увеличивалась. Таким образом, FGF21 ингибировал кальцификацию VSMC через систему OPG/RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [31].

Угнетение/индукция ферментативной активности

Следующим возможным направлением для создания антиатерогенных препаратов является регуляция активности ферментов, играющих важную роль в регуляции метаболизма иммунных клеток и синтеза цитокинов.

Метаболически индуцированное хроническое аутоиммунное воспаление играет важную роль не только в развитии АС, но и метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Одной из основных причин этого процесса служит постоянная метаболическая перегрузка эндоплазматического ретикула (ЭПР) клеток, приводящая к нарушению его функций. Активация развернутого ответа белка гомеостатической регуляторной сети, которая отвечает на стресс ЭПР, является отличительной чертой всех стадий образования АСБ. Наиболее консервативным регулятором активности этого

белка считается киназный — эндорибонуклеазный инозитол-регулирующий фермент 1 (IRE1). Он также является одним из важнейших регуляторов экспрессии проатерогенных генов [32]. Это важный элемент сигнальной системы клетки, активирующейся при накоплении в ЭПР белков с нарушенной четвертичной структурой, выполняет цитопротективную и проапоптотическую функции [33]. IRE1 активируется в МФ, насыщенных липидами, регулирует экспрессию цитокинов и хемокинов. Методом секвенирования рибонуклеиновой кислоты в МФ было установлено, что IRE1 регулирует экспрессию многих проатерогенных генов, включая несколько важных цитокинов и хемокинов. Поэтому ЛС — ингибиторы IRE1, могли бы предотвращать активацию МФ воспалительного процесса в эндотелии сосудов под действием липид-индуцированного стресса. При экспериментах *in vivo* на мышах линии ApoE-KO было установлено, что введение ингибиторов IRE1 значительно снижает продукцию у животных IL-1 β и IL-18, уменьшает активность Th1 иммунного ответа, сокращает размеры АСБ без изменения липидного профиля плазмы. По мнению авторов фармакологическая модуляция активности IRE1 могла бы способствовать уменьшению прогрессирования АС [32]. В настоящее время получено несколько субстанций с активностью ингибиторов фермента IRE1 на основе ароматических или гетероароматических гидроксильдегидов [33].

В эксперименте с линией мышей аполипопротеин Е нокаутные с невозможностью синтеза регуляторного фактора интерферона IRF3 (IRF3-/- ApoE-/-) установлено влияние IRF3 на секрецию молекул адгезии эндотелиальными клетками и последующую инфильтрацию МФ при АС. IRF3 необходим для индукции провоспалительных цитокинов и пролиферации эндотелиальных клеток. Дефицит IRF3 подавляет секрецию молекул адгезии сосудистых клеток и экспрессию молекул межклеточной адгезии, что впоследствии ослабляет инфильтрацию МФ поврежденной стенки артерий. IRF3 можно использовать в качестве потенциальной мишени для разработки препаратов для лечения АС [34].

Предполагают, что глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) может ингибировать развитие АС аорты и образования АСБ. С использованием биологической модели АС (наследственных гиперлипидемических кроликов линии Watanabe) было выполнено исследование возможности использования агониста рецептора GLP-1 для повышения стабильности АСБ. Гистологический анализ образцов брахиоцефальных артерий подтвердил снижение кальцификации и инфильтрация макрофагами АСБ, иными словами, агонист рецептора GLP-1 снижает риск прогрессирования АС и способствует

стабилизации АСБ путем ингибирования роста и модификации их клеточного состава [35].

Увеличение экспрессии и/или активности ферментов семейства параоксоназ (PON), может способствовать метаболизму ХС в МФ и ослаблять воспалительный процесс в эндотелии сосудов. Известно, что PON1 обладает антиатерогенными свойствами, играет главную роль в ослаблении образования АСБ, препятствуя окислению липидов в ЛНП путем их гидролиза, дифференцировке моноцитов в МФ, захвату окисленных ЛНП и превращению их в пенные клетки, а также путем усиления оттока ХС. Семейство PON также регулирует несколько аспектов функции МФ: стабилизирует их митохондрии, способствует дифференцировке МФ на противовоспалительный фенотип, предотвращает индукцию апоптоза [36].

Стали известны новые факты о регуляции экспрессии на поверхности гепатоцитов рецепторов к ЛНП, которые обеспечивают клиренс частиц ЛНП из кровотока. Была идентифицирована ключевая молекула в разрушении рецепторов к ЛНП — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), повышающая содержание ЛНП в сыворотке крови [37]. Недавно было проведено клиническое исследование возможности снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 70\%$ при использовании эволокумаба (Evolocumab), ингибитора PCSK9. По сравнению с аферезом ЛНП, двухнедельная инъекционная терапия этим препаратом оказалась более эффективной, менее дорогостоящей и менее инвазивной без серьезных побочных эффектов [38].

Был разработан еще один препарат дарапладиб — ингибитор фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), который секретируется преимущественно МФ. Этот фермент в плазме крови связывается с ЛНП и гидролизует фосфатидилхолин на их поверхности. Повышение активности Lp-PLA2 приводит к интенсивному высвобождению продуктов перекисного окисления, и как следствие — к усилению воспалительного процесса в измененной стенке сосуда [39]. Согласно результатам исследований, обнародованных компанией GlaxoSmithKline, дарапладиб не сильно (на 6%) относительно уменьшал риск развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов. Исследование эффективности препарата продолжается [40].

Стимуляция/угнетение функций иммунных клеток, селективная элиминация

Известно, что лимфоциты субпопуляции В2 являются проатерогенными, т.к. они продуцируют IgG, TNF α и активируют Th1 иммунный ответ. Истощение пула В2-клеток, например, у мышей линии BAFF-дефицитных, лишенных зрелых В-лимфоцитов, снижает развитие АС. В отличие от этого, перитонеальные В1а лимфоциты проявляют антиатерогенный эффект путем секреции низкоафинного

иммуноглобулина класса М (IgM). Предположительно, стимуляция В1а-лимфоцитов возможна путем введения апоптотических клеток, липосом фосфатидилсерина (обильных на поверхностях апоптотической клетки) и активацией TLR4-MyD88 (Толл-подобных рецепторов, участвующих в реализации реакций врожденного иммунитета). Экспериментальные исследования на моделях АС показывают, что снижение числа атерогенных В2-клеток и/или активация атеропротекторных В1а-клеток защищает животных от развития АС [41].

Новым и перспективным направлением в терапии АС является селективная элиминация МФ с помощью фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизатора может быть использован m-Tetra (гидроксифенил) хлорин (mTHPC или Temoporfin), используемый в настоящее время в клинике для лечения рака методом фотодинамической терапии. mTHPC инкапсулировали в полимерные мицеллы на основе бензил-поли(ϵ -капролактон)-b-метоксиполиэтиленгликоля (Bep-PCl-mPEG). В МФ повышена активность липазы, в них полимеры быстро разрушались, что приводило к высвобождению фотосенсибилизатора и их гибели в экспериментах *in vitro*. В эксперименте *in vivo* авторы наблюдали накопление mTHPC в АП аорты мышей, что, вероятно, является результатом связывания активной субстанции с липопротеинами после высвобождения из мицелл. Будущие эксперименты будут направлены на повышение стабильности и накопление mTHPC в МФ в составе АП сосудов [42].

Применение природных (растительных) антиокислителей

Установлена возможность использования для уменьшения эндотелиальной дисфункции при АС природных антиокислителей — полифенолов, обладающих дополнительно противовоспалительным, антипролиферативным и антигипертензивным действием. Кверцетин, широко распространенный в растительных тканях и проявляющий доказанные в экспериментах антиокислительную и противоопухолевую активности, был протестирован для лечения АС. Эффекты кверцетина изучены на модели АС с использованием культуры мышечных клеток RAW264.7В. Установлены следующие эффекты: снижение количества провоспалительных цитокинов на уровне транскрипции: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-10, макрофаг-хемоаттрактантного белка-1 и циклооксигеназы-2, в условиях стимуляции липополисахарида; подавление экспрессии других факторов, способствующих развитию АС — матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) и супрессора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3), индуцированных окисленными ЛНП, снижение уровня активных форм кислорода, блокирование экспрессии лектиноподобного окис-

ленного ЛНП-рецептора-1 в культивируемых МФ. Авторы считают, что кверцетин может быть использован в качестве терапевтического средства для профилактики и лечения АС [43].

В эксперименте *in vitro* иными исследователями установлено, что другие представители растительных фенольных соединений — катехины — угнетают активность NO-синтазы, снижают агрегацию тромбоцитов, содержание С-реактивного белка, TNF α , IL-6. Кверцетин снижает уровень ЛНП и С-реактивного белка, куркумин является антагонистом гомоцистеина [44].

Таргетная доставка препаратов

С оригинальным предложением использовать наносомы для таргетной доставки ЛС из группы статинов в область АП сосудов выступил коллектив ученых из Нидерландов, США и Германии. Ими был выполнен анализ антиатеросклеротического действия ингибитора HMG-CoA-редуктазы симвастина в форме нанотерапевтических средств с использованием мицелл из ЛВП, полимерных мицелл и липосом на ApoE/-мышинной модели АС. Оцениваемые наночастицы накапливались в АСБ, более высокий уровень поглощения МФ выявили для наночастиц — мицелл из ЛВП и полимерных мицелл. Среди трех исследованных типов наносом

полимерные мицеллы с симвастатином проявили наивысшую эффективность в снижении нагрузки на МФ в зрелых АСБ и являются многообещающей целевой системой доставки ЛС [45].

Заключение

Таким образом, основными возможными направлениями фармакотерапии АС являются: применение вакцин, влияние на синтез и эффекты цитокинов, активность ферментов, регуляция (активация или угнетение) функций иммунных клеток, селективная элиминация иммунных клеток, ингибирование белков-переносчиков липопротеинов, применение иммунодепрессантов и растительных антиоксидантов.

Фармакотерапия АС возможна в двух направлениях: влияния на реализацию адаптивных и врожденных иммунных реакций. В настоящее время проводятся широкомасштабные исследования, проверяющие предположение, что вмешательство в пути врожденного иммунитета может уменьшить риск осложнений АП сосудов [10].

Благодарности. Результаты получены в рамках выполнения гос. задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ).

Литература

- Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and modern ideas. Ukrainian Cardiological Journal 2010; 3: 7-35. (in Russ.) Коваленко В. Н., Талаева Т. В., Братусь В. В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. Украинский кардиологический журнал 2010; 3: 7-35.
- Jur'eva JeA, Sukhorukov VS, Vozdvizhenskaja ES, Novikova NN. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Russian herald of perinatology and pediatrics 2014; 3: 6-16. (in Russ.) Юрьева Э. А., Сухоруков В. С., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 3: 6-16.
- Kilessa VV. Atherosclerosis in the aspect of recapitulation. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012; 2 (3-4): 7-22. (in Russ.) Килесса В. В. Атеросклероз в аспекте рекапитуляции. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2012; 2 (3-4): 17-22.
- Karagodin VP, Bobryshev JuV, Orekhov AN. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines — a role in atherogenesis. Pathogenesis 2014; 12 (1): 21-35. (in Russ.) Карагодин В. П., Бобрышев Ю. В., Орехов А. Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе. Патогенез 2014; 12 (1): 21-35.
- Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. BioMed Research International 2016; 2016: 1-13.
- Zhao XN, Li YN, Wang YT. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis. Genetics and molecular research 2016; 15 (1): 2-9.
- Chen Y, Liu W, Wang Y, et al. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization. Cellular signaling 2017; 33: 107-20.
- Karkhah A, Saadi M, Nouri HR. In silico analyses of heat shock protein 60 and calreticulin to designing a novel vaccine shifting immune response toward T helper 2 in atherosclerosis. Computational biology and chemistry 2017; 67: 244-54.
- Klingenberg R, Lebens M, Hermansson A, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 946-52.
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and Immunity in Diseases of the Arterial Tree. Players and Layers. Circulation research 2016; 116 (2): 307-11.
- Alekberova ZS, Popkova TV, Nasonov EL. Mycophenolate mofetil and atherosclerosis. Scientific and Practical Rheumatology 2009; 5: 48-51. (in Russ.) Алекберова З. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Микофенолат мопетил и атеросклероз. Научно-практическая ревматология 2009; 5: 48-51.
- Maxime N, Sylviane T, Nguyen-Khoa Th, et al. Mycophenolate Mofetil and Rapamycin Induce Apoptosis in the Human Monocytic U937 Cell Line Through Two Different Pathways. Jo cellul biochem 2017; 118 (10): 3480-7.
- Jhun JY, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. PloS One 2017; 12 (2): 1-14.
- Poljakov LM, Panin LE. High-density lipoproteins and apolipoprotein A-I: regulatory role and new therapeutic strategies for the treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis 2013; 9 (1): 42-53. (in Russ.) Поляков Л. М., Панин Л. Е. Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза. Атеросклероз 2013; 9 (1): 42-53.
- Tardif JC, Rhéaume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. Circ Cardiovasc Genet 2015; 8 (2): 372-82.
- Tang M, Fang J. TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. Molecular medicine reports 2017; 15(3):1407-11.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clinical Chemistry 2008; 54 (1): 24-38.
- Alekperov JeZ, Nadzharov RN. Modern concepts on the role of inflammation in atherosclerosis. Kardiologija 2010; 6: 88-91. (in Russ.) Алекперов Э. З., Наджаров Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Кардиология 2010; 6: 88-91.
- Bespalova ID, Rjazanceva NV, Kaljuzhin VV, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases. Siberian Medical J 2013; 2: 5-9. (in Russ.) Беспалова И. Д., Рязанцева Н. В., Калюжин В. В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский медицинский журнал 2013; 2: 5-9.
- Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. Pharmacotherapy 2005; 25: 963-76.
- von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation cytokine. Growth factor Rev 2010; 21 (6): 463-9.
- Ershova OB, Belova KJu, Novikova IV, et al. The role of cytokines in the development of cardiovascular osteoporosis and osteoporosis (review of the literature). Osteoporosis and osteopathy 2011; 3: 33-5. (in Russ.) Ершова О. Б., Белова К. Ю., Новикова И. В. и др. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы). Остеопороз и остеопатия 2011; 3: 33-5.
- Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis — from theory to practice. Atherosclerosis and dyslipidemia 2013; 1: 4-19. (in Russ.) Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза — от теории к практике. Атеросклероз и дислипидемия 2013; 1: 4-19.

24. Popa CF, van Der Hoogen N, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1503-7.
25. Buono C, Come CE, Stavrakis G, et al. Influence of interferon gamma on the extent and phenotype of diet induced atherosclerosis in the LDLR deficient mouse. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2003; 23: 454-60.
26. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-67.
27. Kozlov VA. Suppressor cells are the basis of immunopathogenesis of autoimmune diseases. *Medical Immunology* 2016; 18 (1): 7-15. (in Russ.) Козлов В. А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология* 2016; 18 (1): 7-15.
28. Chen S, Shimada K, Zhang W, et al. IL-17A is proatherogenic in highfat diet-induced and Chlamidia pneumonia infection-accelerated atherosclerosis in mice. *J Immunol* 2010; 185 (9): 5619-27.
29. Jerdes ShF. Interleukin 17A — a new target of anticytokine therapy of ankylosing spondylitis. *Scientific and Practical Rheumatology* 2016; 54 (S1): 60-6. (in Russ.) Эрдес Ш. Ф. Интерлейкин 17A — новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология* 2016; 54 (S1): 60-6.
30. Cardilo Reis L, Gruber S, Schreier SM. Interleukin 13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *Molecular Medicine* 2012; 4: 1072-86.
31. Fangying C, Xiaoxiao L, Xiangrong C, et al. Fibroblast growth factor 21 plays an inhibitory role in vascular calcification in vitro through OPG/RANKL system. *Biochemical and biophysical research communications* 2017; 491 (3): 578-86.
32. Tufanli O, Akililar PT, Acosta-Alvear D, et al. Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America* 2017; 114 (8): 1395-404.
33. Pavlova OV, Moskovtsev AA, Klement'eva TS, et al. Suppression of ribonuclease ERE1 activity - a new approach in the therapy of certain types of oncological diseases. *Successes in chemistry and chemical technology* 2014; XXVII (9): 76-9. (in Russ.) Павлова О. В., Московцев А. А., Клементьева Т. С. и др. Подавление активности рибонуклеазы IRE1 — новый подход в терапии некоторых видов онкологических заболеваний. *Успехи в химии и химической технологии* 2014; XXVIII (9): 76-9.
34. Liu H, Cheng WL, Jiang X, et al. Ablation of interferon regulatory factor 3 protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Hypertension* 2017; 69 (3): 510-7.
35. Mitsumasa S, Li Y, Takafumi H, et al. Inhibition of plaque progression and promotion of plaque stability by glucagon-like peptide-1 receptor agonist: Serial in vivo findings from iMap-IVUS in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2017; 265: 283-91.
36. White CR, Anantharamaiah GM. Cholesterol reduction and macrophage function: role of paraoxonases. *Current opinion in lipidology* 2017; 28 (5): 397-402.
37. Kukharchuk VV, Bazhan SS. Proprotein convertase the family of subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is a regulator of the expression of receptors of low-density lipoprotein. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2013; 2 (11): 19-26. (in Russ.) Кухарчук В. В., Бажан С. С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 2 (11): 19-26.
38. Masa-aki K, Nohara Atsushi, Higashikata Toshinori, et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawing from regular apheresis. *Atherosclerosis* 2017; 265: 225-30.
39. Kukharchuk VV, Tararak JeM. Atherosclerosis: from A. L. Myasnikov to our days. *Cardiologic Herald* 2010; 5 (17): 1: 12-20. (in Russ.) Кухарчук В. В., Тарарак Э. М. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник* 2010; 5 (17): 1: 12-20.
40. Harvey D, White DSc, Claes Held, et al. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2014; 370:1702-11.
41. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, et al. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis. *Autoimmunity* 2017; 50: 1: 52-6.
42. Wennink JosWH, LiuYanna, Makinen Petri I, et al. Macrophage selective photodynamic therapy by meta-tetra(hydroxyphenyl) chlorin loaded polymeric micelles: A possible treatment for cardiovascular diseases. *Eur J Pharmaceutical Sciences* 2017; 107: 112-25.
43. Xue F, Nie X, Shi J, et al. Quercetin Inhibits LPS-Induced Inflammation and ox-LDL-Induced Lipid Deposition. *Front Pharmacol* 2017; 8: 40.
44. Bieganska-Hensoldt S, Rosolowska-Huszcz D. Polyphenols in preventing endothelial dysfunction. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej* 2017; 71: 227-35.
45. Alaarg Amr, Senders Max L, Varela-Moreira Aida, et al. A systematic comparison of clinically viable nanomedicines targeting HMG-CoA reductase in inflammatory atherosclerosis. *J Control Release* 2017; 262: 47-57.

Оганов Рафаэль Гегамович (к 80-летию со дня рождения)

9 декабря 2017г исполнилось 80 лет известному российскому кардиологу, ученому, клиницисту, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии РСФСР, лауреату премии Правительства РФ, Почетному Президенту Российского кардиологического общества, главному редактору нашего журнала, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Оганову Рафаэлю Гегамовичу.

Р. Г. Оганов родился в рабочей семье в г. Москве. Он прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом.

В 1966г, окончив с отличием 2 Московский медицинский институт, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П. Е. Лукомским. Впоследствии, будучи ассистентом кафедры, приобрел хороший клинический и педагогический опыт. Во время работы на кафедре научные интересы Рафаэля Гегамовича касались исследований симпатoadреналовой системы и нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. Полученные результаты послужили основой его кандидатской и докторской диссертаций.

С 1976г под руководством академика Е. И. Чазова работал во ВКНЦ АМН СССР, сначала в должности Ученого секретаря, а с 1982г — директора Института профилактической кардиологии. В период 1988-2011гг он принял участие в создании и затем возглавил Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНИЦПМ). Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основными задачами которого стали изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране и на этой основе разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997г был избран членом-корреспондентом, а в 2000г — действительным членом РАМН, в настоящее время — действительный член РАН, являлся членом президиума ВАК Минобрнауки России в 2012-2017гг.

Круг научных интересов академика Р. Г. Оганова очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили в СССР, и потом в РФ, получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Впервые были разра-



ботаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед и оценивать эффективность профилактических мероприятий. Успешно выполнялись исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов, что позволило разработать и в процессе длительного наблюдения апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрастах.

На основе эпидемиологических исследований, выполненных под руководством академика Р. Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска, такие как MONICA (координатор, 1983-2001), межправительственная Россия-США кооперативная программа по “Эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистых и легочных заболеваний” (координатор, 1988-1998), программа СИНДИ (координатор, 1991-2006), получившие широкую известность в стране и признание за рубежом. Результаты этих работ и в настоящее время активно используются в научных исследованиях, а также в практическом здравоохранении при организации профилактических мероприятий на национальном и региональном уровнях.

Обладея высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности Рафаэль Гегамович Оганов по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском сообществах, достойно представляет отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Р. Г. Оганова, крупномасштабных, эпидемиологических работ ГНИЦПМ служит включение

ние его в состав Координационного комитета по созданию новой Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая получила дальнейшее развитие и широко внедрена в России и странах Европы. Академик Р. Г. Оганов — член Европейского общества кардиологов с 1991 г, член Американского колледжа кардиологов с 2010 г.

Академиком Р. Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболеваний и профилактической медицины, в т.ч. организационная структура в практическом здравоохранении.

Он автор и соавтор более 680 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются “Preventive Cardiology” 1985, “Кардиология” 2004, “Болезни сердца” 2006, “Кардиология: национальное руководство” 2007, “Руководство по медицинской профилактике” 2007, “Профилактическая Кардиология (Руководство для врачей)” 2007, “Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей” 2010, “Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей)” 2011.

Под его руководством подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Академик Р. Г. Оганов имеет самые высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах: РИНЦ, WoS, Scopus.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — эти качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Ога-

нова, благодаря им, он заслуженно пользуется уважением своих учеников, сотрудников, медицинской общественности России и международным признанием.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАН Оганова Р. Г. были востребованы не только в рамках ГНИЦПМ. Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в творческом объединении кардиологов России. 12 лет Рафаэль Гегамович занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Он — главный редактор журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, заместитель главного редактора журнала “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, член редколлегий журналов “Профилактическая Медицина”, “Кардиология”.

Р. Г. Оганов награжден Орденом “Знак почета”, медалями ВДНХ.

В настоящее время Р. Г. Оганов является главным научным сотрудником и руководителем отдела профилактики коморбидных состояний НМИЦ ПМ, председателем международной группы экспертов по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия. Обладая высокой внутренней культурой, личным обаянием, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей он успешно продолжает лучшие традиции отечественной медицины. Свой юбилей встречает полным сил, творческих замыслов и планов.

Коллектив НМИЦ ПМ, редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” искренне поздравляют глубокоуважаемого Рафаэля Гегамовича Оганова с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни на благо здоровья россиян!

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27-29 марта 2018 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VII Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 27-29 марта 2018 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Форума

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

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие

приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума (www.cardioprogress.ru) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров: www.rosccardio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Тезисы

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК (Кардиоваскулярная терапия и профилактика). Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

Правила оформления тезисов:

1. **Объем тезисов** — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков, ссылок на источники литературы.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна (название города пишется без буквы “г.”, название страны — Россия (например)). В конце заглавия точка не ставится! В названии тезисов не допускаются сокращения.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Эти разделы выделяются полужирным шрифтом, начинаются с новой строки. Оформляются точкой в конце.

Пример оформления:

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ — АССОЦИАЦИИ С ФАКТОРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Акимова Е. В., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Филиал НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”, Тюмень; Межведом-

ственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ терапии и профилактической медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии), Новосибирск, Россия

Цель. Определение взаимосвязи

Материал и методы. Эпидемиологическое исследование проводилось ...

Результаты. У лиц с наличием и ...

Заключение. Таким образом, в ...

Последовательность действий для направления тезисов:

1). Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИ-Москва1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2). Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3). Тезисы направлять в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице;
- скан платежного документа.

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

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VII Международного форума кардиологов и терапевтов.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2018 г. Убедительная

просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут. От одного автора принимаются не более 5 тезисов. Сборник научных трудов будет размещен на сайте www.cardioproggress.ru. Тезисы, включенные в сборник научных трудов, не могут рассматриваться в качестве научных статей для публикации в НЭБ.

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

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

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

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

Финансово-административные вопросы по проведению VII Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 08.04.2015 г.

mmamedov@mail.ru

телефон 8926 228 3309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Делегаты также могут самостоятельно бронировать гостиницу по адресу <http://www.booking.com/>.

Свидетельства с кредитными часами

Планируется подача документов для получения аккредитации в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VII Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2018 г. по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

Москва, 27-29 марта 2018 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный, с кодом города _____

_____ домашний, с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2017 ГОДУ

Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей).

Секция "Сочетанные патологии"

Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации.....2017; 16 (6) 5-56

Согласованное мнение экспертов

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества

при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией2017; 16 (1) 8-21

Рабочая группа комитета экспертов

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов2017; 16 (3) 4-33

Передовая статья

Верткин А. Л.

Образование поликлинического врача — в центре треугольника проблем.....2017; 16 (2) 4-7

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в Партнерство

Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия: выбор приоритетов

и лучших методов их профилактики2017; 16 (5) 4-10

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.

Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских

кардиологических обществ.....2017; 16 (1) 4-7

Оригинальные статьи

Аритмии

Иванчина А. Е., Копылов Ф. Ю., Самойленко И. В., Сыркин А. Л., Серова М. В.

Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции

в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом

слабости синусового узла.....2017; 16 (6) 76-81

Аритмии сердца

Степина Е. В., Лукьянов М. М., Бичурина М. А., Белова Е. Н., Кудряшов Е. В., Юзиков 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-КЛИНИКА2017; 16 (2) 33-38

Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Плохова Е. В., Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н.,

Бойцов С. А.

Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов.....2017; 16 (1) 54-60

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).....2017; 16 (2) 39-45

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

Оценка эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы

фибрилляции предсердий на фоне применения антиаритмической терапии в раннем послеоперационном

периоде (исследование ПРУФ)2017; 16 (1) 46-53

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

Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.....2017; 16 (2) 46-51

Артериальная гипертензия

Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Шоломов И. Ф., Медведева И. В., Шалаев С. В.

Особенности распространенности артериальной гипертензии и эффективность ее лечения среди лиц 25-64 лет

в Тюменском регионе2017; 16 (1) 27-33

Завалишина С. Ю., Медведев И. Н.

Сравнительная оценка терапевтических возможностей двух лечебных комплексов в плане коррекции

сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме2017; 16 (2) 15-21

Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Смирнова И. Н.

Системная составляющая воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой с коморбидной

гипертонической болезнью2017; 16 (5) 11-15

Олейников В. Э., Моисеева И. Я., Мельникова Е. А., Томашевская Ю. А., Авдеева И. В.

Клиническая ценность показателей локальной и региональной сосудистой ригидности, возможности

фармакологической коррекции.....2017; 16 (1) 22-26

- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Брагина Г. И., Мурашко Н. А.
Состояние нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью 2017; 16 (4) 11-17
- 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 2017; 16 (2) 22-27
- Скорятина 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 2017; 16 (2) 8-14
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Киселева Н. В., Бойцов С. А.
Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России 2017; 16 (4) 4-10
- Шарашкина Н. В., Остапенко В. С., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., Мхитарян Э. А., Лысенков С. Н.
Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста 2017; 16 (3) 34-38

Артериальная гипотония

- Баев В. М., Агафонова Т. Ю., Самсонова О. А., Дусакова Р. Ш.
Изолированная диастолическая дисфункция как результат гипероксидазотемии при артериальной гипотензии 2017; 16 (5) 16-19

Атеросклероз

- Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Иванов С. В., Бурков Н. Н., Ануфриев А. И., Барбараи Л. С.
Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий 2017; 16 (4) 37-44

Гиперхолестеринемия

- Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Афанасьева М. И., Попова А. Б., Ежов М. В., Покровский С. Н.
Подфракции атерогенных апоВ-содержащих липопротеидов у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией 2017; 16 (4) 45-49

Инфаркт миокарда

- Азаров А. В., Семитко С. П., Глезер М. Г., Ахрамович Р. В., Малороев А. И., Мельниченко И. С., Атаров Г. Ю., Лебедев А. В.
Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии 2017; 16 (1) 40-45
- Киреев К. А., Фокин А. А., Крамник Г. Е.
Частота курения среди пациентов с острым инфарктом миокарда, угрожаемых по преждевременной смерти 2017; 16 (2) 28-32
- Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю., Головкина А. Л., Васляева С. Н.
Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда 2017; 16 (1) 34-49
- Шиготарова Е. А., Томашевская Ю. А., Матросова И. Б., Голубева А. В., Олейников В. Э.
Влияние ретромбоза инфаркт-связанной артерии после тромболитической терапии на ближайший и отдаленный прогнозы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST 2017; 16 (4) 31-36

Ишемическая болезнь сердца

- Коротин А. С., Попова Ю. В., Генкал Е. Н., Посненкова О. М., Киселев А. Р., Гриднев В. И.
Оценка выполнения реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, ассоциированные с выбором инвазивной стратегии 2017; 16 (4) 18-24
- Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Акимова А. В., Воронина В. П., Лерман О. В., Гайсенко О. В., Гомова Т. А., Ежов А. В., Куимов А. Д., Либис Р. А., Матюшин Г. В., Митрошина Т. Н., Нечаева Г. И., Резник И. И., Скибицкий В. В., Соколова Л. А., Чесникова А. И., Добрынина Н. В., Якушин С. С.
от имени рабочей группы исследования "НИКЕЯ"
Изменение показателей качества жизни при применении никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца (результаты наблюдательной программы "НИКЕЯ") 2017; 16 (6) 57-64
- Магомедова Б. М., Глебов К. Г., Теплова Н. В., Котовский А. Е., Артамонова Н. Г.
Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца 2017; 16 (6) 65-69
- Погосова Н. В., Озанов Р. Г., Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А., Поздняков Ю. М., Салбиева А. О., Лельчук И. Н., Гусарова Т. А., Гомыранова Н. В., Карпова А. В., Елисеева Н. А., Ахмедова Э. Б., Бедейникова К. К., Корнеева М. Н.
Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV 2017; 16 (4) 20-26
- Соколова Н. Ю., Голухова Е. З., Шумков К. В., Кузнецова Е. В.
Анализ отдаленных результатов реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высокой степенью приверженности лечению 2017; 16 (4) 25-30

Кардиореабилитация

Володина К. А., Линчак Р. М., Ачкасов Е. Е., Алаева Е. Н., Тхай Н. В., Булгакова О. В.

Эффективность 12-недельной амбулаторной физической кардиореабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с чрескожным коронарным вмешательством на инфаркт-связанной артерии 2017; 16 (1) 61-66

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Комкова Н. А., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Переверзева К. Г., Кутишенко Н. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю. от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА

Оценка терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом в амбулаторной клинической практике 2017; 16 (6) 111-114

Нарушение мозгового кровообращения

Матосян К. А., Оранская А. Н., Мкртумян А. М., Гуревич К. Г.

Биохимические маркеры ожирения у лиц 18-25 лет 2017; 16 (5) 34-39

Шишкова В. Н., Ременник А. Ю., Валяева В. Н., Шкловский В. М., Адашева Т. В.

Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта 2017; 16 (5) 27-33

Острый коронарный синдром

Каюмова Г. Х., Разин В. А., Гимаев Р. Х., Рузов В. И., Арямкина О. Л., Гноевых В. В.

Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме 2017; 16 (6) 70-75

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 2017; 16 (2) 52-58

Сахарный диабет

Дудинская Е. Н., Браилова Н. В., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Шарашкина Н. В., Исайкина О. Ю., Озерова И. Н., Скворцов Д. А., Василькова Д. П., Бойцов С. А., Шестакова М. В.

Роль вариабельности гликемии в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 2017; 16 (3) 39-45

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

Новые подходы к неинвазивному определению уровня глюкозы в крови 2017; 16 (2) 59-64

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 типа 2 2017; 16 (2) 65-70

Синдром дисплазии соединительной ткани

Тимохина В. Э., Мехдиева К. Р., Чердиченко А. М., Бляхман Ф. А.

Место ложных сухожилий в левом желудочке в системе подходов к диагностике синдрома дисплазии соединительной ткани у детей 2017; 16 (6) 99-104

Ягода А. В., Гладких Н. Н., Зангелова Т. Э.

Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана 2017; 16 (6) 105-110

Хроническая сердечная недостаточность

Ватутин Н. Т., Шевелёв А. Н.

Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка 2017; 16 (6) 92-98

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

Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью 2017; 16 (6) 82-86

Шукуров Р. Т., Абдуллаев Т. А.

Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью 2017; 16 (6) 87-91

Эпидемиология и профилактика

Александров А. А., Зволинская Е. Ю., Пугоева Х. С., Иванова Е. И.

Тридцатидвухлетняя динамика и прогностическая значимость исходных уровней артериального давления у мальчиков-подростков 2017; 16 (5) 63-71

Гакова Е. И., Акимов М. Ю., Каюмова М. М., Кузнецов В. А.

Гендерные особенности отношения к табакокурению при разных уровнях образования и семейного статуса у мужчин и женщин трудоспособного возраста г. Тюмени 2017; 16 (5) 57-62

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Горбатенко В. П., Округин С. А., Кужевская И. В.

Особенности развития и течения острой коронарной недостаточности в период экстремально жарких погодных условий 2017; 16 (5) 52-56

- Ефанов А. Ю., Кремнева Л. В., Сафиуллина З. М., Абатурова О. В., Шалаев С. В.
Роль современных технологий в диспансерном наблюдении пациентов с артериальной гипертензией в Тюменском регионе, входящих в регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями 2017; 16 (5) 46-51
- Ефимова Е. В., Конобеевская И. Н., Максименко Г. В., Карпов Р. С.
Курение и сердечно-сосудистая смертность населения в условиях Томска — типичного города Западной Сибири 2017; 16 (6) 115-121
- Иванова А. Ю., Долгалева И. В.
Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования 2017; 16 (5) 40-45
- Имаева А. Э., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д., Школьников В. М.
Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? 2017; 16 (5) 72-75
- Индукеева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В., Жилева Т. П., Строкольская И. Л.
Оценка качества жизни, психологического статуса, приверженности лечению и профилактике у пациентов территориальной поликлиники 2017; 16 (4) 50-55
- Кашишанова Д. А., Ткачева О. Н., Попенко А. С., Тяхт А. В., Алексеев Д. Г., Котовская Ю. В., Бойцов С. А.
Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области 2017; 16 (3) 56-61
- Таратухин Е. О.
Духовность и религиозность в контексте психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистой патологии 2017; 16 (3) 52-55

Исследования и регистры

- Марцевич С. Ю., Иванова Л. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Захарова А. В., Киселева Н. В.
Использование амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ с целью анкетирования пациентов с ожирением для оценки факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с питанием и физической активностью 2017; 16 (4) 56-61
- Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг 2017; 16 (4) 62-67
- Рафальский В. В., Крикова А. В., Павлюченкова Н. А.
Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм 2017; 16 (4) 68-75

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 2017; 16 (2) 71-72

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

- Гайсин И. Р., Рычкова Л. В., Газимзянова А. С., Ларина О. Н., Максимов Н. И., Галимова А. А., Гуреева В. Н., Помосов С. А., Широкова Е. Г., Пономарева А. А., Николаева Н. Б., Шилина Л. В., Иванова Л. В., Жуйкова М. Ю., Максимов Н. Н., Богданова И. В., Четкова Н. Н., Тимонин Д. В.
Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии 2017; 16 (1) 82-90
- Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Лерман О. В., Гарсанеева А. А., Гомова Т. А., Дроздецкий С. И., Чесникова О. И. от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1
Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1 2017; 16 (1) 67-73
- Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д.
Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа 2017; 16 (1) 74-81
- Чукаева И. И., Ларина В. Н., Карпенко Д. Г., Ларин В. Г.
Новое направление в оценке приверженности лечению — акцент на гериатрические синдромы 2017; 16 (3) 46-51

Мнение по проблеме

- Арефьев М. Н., Клыков Л. Л., Крылов В. В., Русина В. А., Таратухин Е. О.
Инфаркт миокарда и проблема индивидуализации лечения. Клинический пример спонтанной диссекции двух коронарных артерий 2017; 16 (4) 88-92
- Благова О. В., Алиева И. Н., Недоступ А. В., Сулимов В. А., Коган Е. А., Шестак А. Г., Затеищников Д. А., Захлязьминская Е. В.
Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клиноморфологическая диагностика и лечение 2017; 16 (4) 76-82
- Волель Б. А.
К вопросу о классификации психических расстройств в кардиологии (дискуссионные аспекты статьи Дробизева М. Ю., Кикты С. В., Мачильской О. В. “Кардиопсихиатрия. Проблема перевода”) 2017; 16 (2) 81-83

- Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В.
Нарушения сна и риск артериальной гипертензии и инсульта в открытой популяции среди женщин 25-64 лет в России/Сибири (популяционное исследование — программа ВОЗ “MONICApsychosocial”) 2017; 16 (5) 86-90
- Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Елиашевич С. О.
Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса 2017; 16 (2) 73-80
- Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Корнеева О. Н.
Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить? 2017; 16 (3) 68-74
- Драпкина О. М., Купрейшвили Л. В., Фомин В. В.
Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний 2017; 16 (5) 81-85
- Дробизев М. Ю.
Кардиопсихиатрия. Столкновение мнений 2017; 16 (2) 84-87
- Колпакова А. Ф.
О связи между инсультом и загрязнением воздуха взвешенными частицами. Меры профилактики 2017; 16 (1) 96-98
- Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.
Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему 2017; 16 (1) 91-95
- Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Юсупов Ф. А.
Скорость распространения пульсовой волны как новый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек 2017; 16 (4) 83-87
- Мясников П. П., Куликова О. В., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Андреев Е. Ю., Мершина Е. А., Сеницын В. Е., Бойцов С. А.
Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений 2017; 16 (1) 100-104
- Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В., Сафарян А. С., Саргсян В. Д.
Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний 2017; 16 (6) 122-127
- Оганов Р. Г.
Положительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных 2017; 16 (5) 91-94
- Селиванова Г. Б.
Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога 2017; 16 (5) 76-80
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Феоктистова К. В., Остапенко В. С., Осадчий И. А., Хохлунов С. М., Рунихина Н. К., Дуляков Д. В.
Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы 2017; 16 (3) 62-67
- Шарвадзе Г. Г., Керимов А. К., Мамедов М. Н.
Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности 2017; 16 (6) 128-132
- Обзоры**
- Акашева Д. У., Покшубина И. А., Плохова Е. В., Ткачева О. Н.
Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца 2017; 16 (3) 81-86
- Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Богданов Д. Ю.
Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней 2017; 16 (4) 93-99
- Володина К. А., Линчак Р. М., Ачкасов Е. Е., Алаева Е. Н., Руненко С. Д., Курбакова Е. В.
История кардиореабилитации: от строгого 2-месячного постельного режима до скандинавской ходьбы 2017; 16 (4) 100-105
- Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Килина О. Ю., Польша Н. Г., Кулакова Т. С., Ханарин Н. В.
Новые направления фармакотерапии атеросклероза 2017; 16 (6) 148-154
- Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Кашианова Д. А., Бойцов С. А.
Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1 2017; 16 (3) 75-80
- Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Кашианова Д. А., Бойцов С. А.
Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2 2017; 16 (6) 133-138
- Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С.
Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение биологического возраста 2017; 16 (3) 87-96
- Любимов А. В., Черкашин Д. В., Аланичев А. Е.
Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического preconditionирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 — возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии 2017; 16 (6) 139-147
- Саранчина Ю. В., Килина О. Ю., Дутова С. В., Польша Н. Г., Ханарин Н. В., Кулакова Т. С.
Методы изучения клеточного и молекулярного состава атеросклеротических бляшек: обзор литературы 2017; 16 (5) 95-101

3-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии



22–24 марта 2018
Москва

www.anticoagulants.ru



Ваши помощники для профилактики тромбоэмболических осложнений

НИТРЕМЕД

нитрендипин

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ
С МОЩНЫМ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
ЭФФЕКТОМ



АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ БЕЗ ИНСУЛЬТА И ДЕМЕНЦИИ



- Надежно контролирует артериальное давление
- Имеет доказанные преимущества в снижении риска:
 - инсультов (-42%*)
 - сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (-55%*)
- Способствует увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией

Реклама.

* www.nitremed.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ