

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.rosocardio.ru

№ 1, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

21–23 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.

Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы.

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца.

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) 3,845
импакт-фактор (2016) 1,387

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы 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 17 1'2018 / Vol.17 1'2018

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

Оганов Р. Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галлявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва)

Морозова Е. 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: oganov@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Oganov R. G. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. V. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow)

Morozova E. 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: oganov@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Передовая статья

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.
Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

Скибицкий В. В., Опольская С. В., Фендрикова А. В.
Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку

Царева М. О., Корсунова Е. Н., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г.

Артериальная гипертония во время занятий спортом у лиц среднего и пожилого возраста

Острый коронарный синдром

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Жидкова И. И., Литвинова М. Н., Барбараш О. Л.
Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Стенокардия

Приходько М. Н., Андреев К. В., Симонова Ж. Г.
Оценка состояния общей сонной и внутренней сонной артерий у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией

Хроническая сердечная недостаточность

Полунина Е. А., Шварц Ю. Г., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П.

Прогностическое значение изучения VNTR-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью

Аритмии сердца

Малютина С. К., Шапкина М. Ю., Рябиков А. Н., Маздорова Е. В., Авдеева Е. М., Щербакова Л. В., Вобак М., Hubacek J. A., Nikitin Yu. P.
Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции

Атеросклероз

Филиппов А. Е., Серговецев А. А., Помогайбо Б. В.
Взаимосвязь скрытого висцерального ожирения и проявлений субклинического атеросклероза в группе мужчин с сахарным диабетом второго типа

Contents

Editorial

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.
Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances

Original articles

Arterial hypertension

Skibitsky V. V., Opolskaya S. V., Fendrikova A. V.
Antihypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutical approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients

Tsareva M. O., Korsunova E. N., Shmoilova A. S., Shvarts Yu. G.
Arterial hypertension at sport activities in middle age and elderly sportsmen

Acute coronary syndrome

Berns S. A., Schmidt E. A., Nagirniak O. A., Zhidkova I. I., Litvinova M. N., Barbarash O. L.
Role of cardiac-ankle vascular index in prediction of long term adverse outcomes in patients with non ST elevation acute coronary syndrome

Stable angina

Prikhodko M. N., Andreev K. V., Simonova Zh. G.
Assessment of the condition of common and internal carotid arteries in stable angina patients with gastroduodenal pathology

Chronic heart failure

Polunina E. A., Shvarts Yu. G., Sevostianova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P.
Prognostic significance of the VNTR polymorphism intron 4 of the gene of nitric oxide endothelial synthase in chronic heart failure patients

Arrhythmias

Malyutina S. K., Shapkina M. Yu., Ryabikov A. N., Mazdorova E. V., Avdeeva E. M., Shcherbakova L. V., Bobak M., Hubacek J. A., Nikitin Yu. P.
Characteristics of main drug therapy types in subjects with atrial fibrillation in population

Atherosclerosis

Filippov A. E., Sergoventsev A. A., Pomogaibo B. V.
Relation of covert visceral adiposity and subclinical atherosclerosis presentation in type 2 diabetes male patients

Разное

Попович М. И., Чебан Л. М., Таку Л. А., Иванов В. М., Попович И. М., Иванов М. В., Ротару В. А., Михалчан Л. С., Кобец В. А. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доxorубициновом поражении миокарда 54

Эпидемиология и профилактика

Индукеева Е. В., Макаров С. А., Жилеева Т. П., Груздева О. В. Мониторинг качества жизни, психологического статуса и приверженности лечению у пациентов при проведении профилактических мероприятий в территориальной поликлинике 61

Максикова Т. М., Калягин А. Н. Перспектива использования баз данных центров здоровья для формирования регистров по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере Иркутской области 69

Базылев В. В., Горностаев А. А., Шегольков А. А., Булыгин А. В. Факторы риска и исходы острого почечного повреждения в раннем периоде после кардиохирургических операций 76

Регистры и исследования

Марцевич С. Ю., Кутышенко Н. П., Сичинава Д. П., Калайджян Е. П., Евдаков В. А. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты 81

Обзоры

Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Смолярчук Е. А., Кониев Т. И. Возможности телмисартана в снижении сердечно-сосудистого риска 87

Miscellaneous

Popovich M. I., Cheban L. M., Taku L. A., Ivanov V. M., Popovich I. M., Ivanov M. V., Rotaru V. A., Mikhhalchan L. S., Kobets V. A. Cardioprotective effect of tumor necrosis factor alpha antagonist in doxorubicin myocard toxicity

Epidemiology and prevention

Indukaeva E. V., Makarov S. A., Zhilyaeva T. P., Gruzdeva O. V. Monitoring of life quality, psychological status and treatment adherence at prevention events in local polyclinics

Maksikova T. M., Kalyagin A. N. Perspective of the Health Centers data usage in shaping of patients registries by cardiovascular risk factors, an experience of Irkutskaya Oblast

Bazylev V. V., Gornostaev A. A., Shchegolkov A. A., Bulygin A. V. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in early period post cardiac surgery

Studies and registers

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Sichinava D. P., Kalaydzhian E. P., Evdakov V. A. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results

Reviews

Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Smolyarchuk E. A., Koniev T. I. Telmisartan in cardiovascular risk reduction

Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Рост социально-экономического бремени неинфекционных заболеваний (НИЗ) во всех странах мира стимулировал национальные и международные организации к разработке политических и стратегических документов, принятию определенных обязательств по профилактике и контролю этих заболеваний. Принятые странами такие обязательства обсуждаются на крупных международных встречах Всемирной организации здравоохранения, Организации Объединенных Наций, экономик азиатско-тихоокеанского сотрудничества, стран Партнерства Северного измерения в области здравоохранения и социального благополучия. Параллельно разрабатываются профессиональные национальные и международные рекомендации, отражающие эффективные популяционные и индивидуальные меры по профилактике НИЗ. Такие рекомендации используются в совместной международной проектной и программной работе для выбора экономически обоснованных и наиболее эффективных мер с последующим их внедрением на национальных уровнях. При выборе таких мер предлагается учитывать ситуацию с НИЗ в конкретной стране, политические и экономиче-

ские условия, материально-техническую и кадровую обеспеченность. Особое внимание рекомендовано уделять выбору целевых групп для вмешательств, разработке стандартов для мониторингования и оценке эффективности совместных проектов. Важным условием мониторингования ситуации с НИЗ, их факторов риска и оценки эффективности программ является обеспечение доступа к национальным и глобальным базам данных, включающих различные показатели здоровья, стандартизованным к мировым, региональным и национальным стандартам.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, здоровый образ жизни, факторы риска, политика и стратегии профилактики неинфекционных заболеваний, международное сотрудничество.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-4-9>

Поступила 29/11-2017

Принята к публикации 18/12-2017

Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances

Maslennikova G. Ya., Oganov R. G.

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

The growth of social and economical burden of non-communicable diseases (NCD) in all countries around the globe stimulated the national and international institutions for development of political and strategic documents, commitments acception for prevention and control over these diseases. Such commitments, accepted by the countries, are discussed on international meetings of the World Health Organization, the United Nations, the economics of Asia-Pacific collaboration, Northern Dimension countries in the areas of healthcare and social well-being. In parallel with these, the professional national and international guidelines are being developed, representing effective populational and individual actions for NCD prevention. Such recommendations are in use in collaboration within projects and programming for economically proven and most efficient actions with further implementation at national levels. Selecting such actions, it is suggested to consider the NCD

situation in an exact country, political and economical conditions, materials and technical base, human resources. Special attention is to be paid on selection of target groups for interventions, monitoring standards development and evaluation of efficacy of the joint projects. Main condition for monitoring of NCD situation, their risk factors and assessment of the efficacy programs is an accessible national and global databases that include various parameters of health, that are standardized with the global, regional and national.

Key words: non-communicable diseases, healthy life style, risk factors, politics and strategies of non-communicable diseases prevention, international collaboration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-4-9>

АД — артериальное давление, АТЭС — Азиатско-тихоокеанское экономическое сотрудничество, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГА — Генеральная Ассамблея, ГKM — глобальный координационный механизм, ЗН — злокачественные новообразования, ЗОЖ — здоровый образ жизни, НИЗ — неинфекционные заболевания, ООН — Организация Объединенных Наций, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, ПСИЗСБ — Партнерство Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХБЛ — хронические болезни легких, ЦУР — цели устойчивого развития.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-69-09

e-mail: Gmaslennikova@gnicpm.ru

[Масленникова Г. Я.* — к. м. н., в. н. с. отдела профилактики коморбидных состояний, заместитель председателя экспертной группы по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия, Оганов Р. Г. — д. м. н., профессор, академик РАН, г. н. с., руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, председатель экспертной группы по неинфекционным заболеваниям Партнерства Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия].

Введение

Неинфекционные заболевания (НИЗ) негативно влияют на демографические и социально-экономические показатели, вследствие высокой заболеваемости, длительного хронического течения, преждевременной смертности населения во всем мире, особенно в странах с доходами населения выше среднего уровня. В то же время в странах с доходами населения ниже среднего уровня растет не только заболеваемость НИЗ, но и вклад этих заболеваний в общую смертность, замещая таким образом смертность от инфекционных заболеваний.

Рост социально-экономического бремени НИЗ во всех странах мира стимулировал Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) к разработке и принятию Глобального Плана ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними (2013-2020гг), Организацию объединенных наций (ООН) — к определению целей устойчивого развития (ЦУР) на период до 2030г [1, 2]. Для оказания технической помощи странам в осуществлении мероприятий по профилактике и контролю НИЗ, были созданы глобальный координационный механизм (ГКМ) ВОЗ и целевая межучрежденческая группа ООН [3, 4]. В то же время возникает необходимость адаптации принятых глобальных обязательств к национальным потребностям, обусловленным значимостью НИЗ и факторов риска (ФР) НИЗ, а также возможностям: структурным, материально-техническим и профессиональным для борьбы с этими заболеваниями. Разработка и реализация совместных международных рамочных соглашений, программ и проектов по профилактическим вмешательствам, направленным на снижение НИЗ, ФР НИЗ, помогает обмену лучшими практиками и выбору экономически оправданных и наиболее эффективных из них. Последние могут быть основой для развития национальных политик и стратегий по профилактике НИЗ и ФР НИЗ, укреплению здоровья и продвижению здорового образа жизни (ЗОЖ), а их внедрение в кратко- и долгосрочной перспективе — снижению или замедлению роста социально-экономического бремени НИЗ.

Анализ мировых, региональных и национальных статистических данных по проблеме НИЗ, ФР НИЗ

НИЗ являются основными причинами смерти населения планеты, и их вклад в общую глобальную смертность составляет 70%: сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 45%, злокачественных новообразований (ЗН) — 22%, хронических болезней легких (ХБЛ) — 10%, сахарного диабета (СД) — 4% [5]. В то же время показатели смертности от НИЗ могут различаться между регионами мира и странами внутри регионов. Например, в регионе азиатско-тихоокеанского экономического сотрудничества (АТЭС) низкие значения стандартизованных к Мировому стандарту показателей смертности (на 100 тыс. населения в год), $\leq 400,0$, наблюдались

в Республике Корея, Новой Зеландии, Канаде, Сингапуре и Австралии, а высокие, $\geq 600,0$, в Китае, Малайзии, Индонезии, Папуа Новая Гвинея, Филиппинах [6]. В европейском регионе такие низкие значения смертности от НИЗ наблюдались в Швеции, Норвегии, Финляндии и Германии, а высокие — в Латвии, Литве, Беларуси и России [7]. Следует отметить, что низкие значения смертности от НИЗ наблюдаются в странах с высокими или выше среднего уровня доходами населения. В большинстве стран с доходами населения ниже среднего уровня показатели такой смертности в 2-5 раз выше таковых в странах с доходами населения выше среднего уровня. При этом во всех странах с высокими уровнями доходов населения, независимо от региона проживания, вклад НИЗ в общую смертность $>80\%$ [5-8]. В то время как в странах с доходами населения выше среднего уровня этот вклад может варьировать, в среднем, от 70% до 90%, а с доходами населения ниже среднего уровня — от 40% до 70% [6].

Для роста и уровня социально-экономического благополучия в отдельных странах большой интерес представляет вклад НИЗ в преждевременные смерти населения в возрастной группе 30-70 лет. В глобальном масштабе этот вклад составляет 18,5%, в европейском регионе — 17,8%, в регионе юго-восточной Азии — 23,2%, в западном тихоокеанском регионе — 17,1% [5]. Вероятность преждевременно умереть от основных НИЗ, независимо от региона проживания, в большинстве стран с доходами населения выше среднего уровня низкая, $<20\%$, в то время как в странах с доходами населения ниже среднего уровня она $>20\%$ [5-7]. В странах, где число умирающих рано или преждевременно от НИЗ относительно мало, люди живут долго, и ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) населения достаточно высокая ≥ 80 лет. В глобальном масштабе ОПЖ составляет 71,4 лет, в европейском регионе — 76,8 лет, в регионе юго-восточной Азии — 68,9 лет, в западном тихоокеанском регионе — 76,6 лет [5]. Независимо от региона проживания, ОПЖ >80 лет в большинстве стран с доходами населения выше среднего уровня, в то время как в странах с доходами населения ниже среднего уровня ОПЖ, как правило, <75 лет. В странах с короткой ОПЖ наблюдаются большие различия в ОПЖ между мужчинами и женщинами ≥ 10 лет [5-7].

На значения преждевременной смерти от НИЗ влияют множество факторов, среди которых выделяют поведенческие, биологические, профессиональные, социально-экономические, окружающей среды, генетические, которые индивидуально или в сочетании влияют на риск развития и прогрессирования этих заболеваний. Поведенческие ФР НИЗ, такие как курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание и недостаточная физическая активность имеют большое значение для охраны

здоровья, вследствие широких возможностей влияния на эти ФР. Стандартные для всех стран методы сбора информации и общенациональная популяционная оценка распространенности (величины) курения и потребления алкоголя дают возможность проводить сравнительный анализ их значений между странами и связи этих ФР со смертностью от НИЗ. Курение среди мужского населения >15 лет имеет тенденцию к большой распространенности в странах с высокой вероятностью преждевременной смерти от НИЗ и к низкой — в странах с уровнями доходов населения ниже среднего уровня [5-7]. Среднее потребление алкоголя на душу населения в год в глобальном масштабе составляет 6,4 л: в европейском регионе — 10,3 л, в юго-восточной Азии — 4,0 л, в западном тихоокеанском регионе — 7,8 л, соответственно [5]. Вероятность преждевременной смерти от НИЗ, независимо от региона, прямо связана с потреблением алкоголя: чем больше потребление алкоголя на душу населения в странах, тем выше вероятность такой смерти [5-7].

Преждевременная смертность от НИЗ может быть также связана с эффективностью работы систем здравоохранения, в первую очередь, ее первичного звена или системы первичной медико-санитарной помощи, обязанности которого направлены на раннюю диагностику заболеваний, профилактику заболеваний и их обострений. В связи с этим, при обсуждении глобальных, региональных и национальных программ по профилактике НИЗ необходимо представлять достаточность структурных подразделений и профессионального состава, материально-технического оснащения, необходимых эффективных лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Поэтому инвестиции в здравоохранение, правильное их распределение и эффективное использование для получения планируемого результата имеют первостепенное значение для эффективной профилактики заболеваний и преждевременной смерти от них. Показано, что вероятность преждевременной смерти от НИЗ прямо связана с количеством средств, выделяемых на здравоохранение на одного человека в год [7]. Различия между странами отдельных регионов мира в выделении таких средств могут достигать 15 раз [6, 7].

В Глобальном Плане ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними (2013-2020гг) и в ЦУР ООН на период до 2030г определены глобальные целевые ориентиры по снижению смертности от НИЗ: преждевременные смерти от основных НИЗ, таких как ССЗ, ЗН, ХБЛ и СД на 25% к 2025г или на 30% к 2030г, соответственно [1, 2]. При этом, наряду с целевыми ориентирами по снижению смертности от НИЗ, представлены и целевые значения снижения распространенности ФР НИЗ, охвата универсальными услугами здравоохранения большей части населения, >60%. Поэтому принятие и использова-

ние эффективных мер, направленных на снижение смертности от НИЗ и их ФР, для стран, независимо от региона проживания, является необходимым для выполнения принятых на Генеральной Ассамблее (ГА) ООН обязательств.

Обзор мероприятий по профилактике и контролю НИЗ, ФР НИЗ

Борьба с НИЗ в глобальном масштабе впервые обсуждалась на Первой Глобальной министерской конференции ВОЗ по ЗОЖ и НИЗ, которая прошла в апреле 2011г в Москве [9]. В сентябре того же года на ГА ООН мировые лидеры, включая Россию, приняли обязательства по борьбе с НИЗ [10]. В принятых на конференции и ГА декларациях были обозначены важность межсекторального сотрудничества в продвижении ЗОЖ и снижении глобального бремени НИЗ, разработке и выполнении национальных стратегий, планов и программ в сфере профилактики и контроля НИЗ. В ответ на такие обязательства ВОЗ разработал, и принял Глобальный План ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними (2013-2020гг), а ООН определила ЦУРы на период до 2030г [1, 2].

К настоящему времени уже накоплен определенный положительный опыт по профилактике и борьбе с НИЗ и их ФР [11-18]. Для обмена лучшими практиками в этой области опубликованы соответствующие профессиональные региональные и национальные рекомендации, которые можно адаптировать и использовать на местном уровне [19-22]. Однако это не исключает дальнейшего проведения научных исследований по поиску и изучению факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье населения, развитие и прогрессирование НИЗ, наиболее эффективных и малозатратных методов их профилактики и контроля.

Уже известны и используются 3 стратегии профилактики НИЗ: популяционная, высокого риска и вторичной профилактики. В опубликованных в 2016г Рекомендациях Европейских кардиологических обществ по индивидуальной профилактике ССЗ, которые переведены на русский язык и адаптированы, были сформулированы основные направления профилактики, сфокусированные в основном на продвижении ЗОЖ и методах снижения имеющихся ФР НИЗ [19, 23]. При этом особая роль отводится медицинским работникам, их индивидуальному (ориентированному на пациента) подходу и доброжелательному отношению к больному. В Рекомендациях представлены методы медикаментозного лечения, включая комбинированное, используемое для коррекции ФР НИЗ: психосоциального стресса, никотиновой зависимости, дислипидемии, артериальной гипертензии и СД, предупреждения острых и повторных эпизодов ССЗ. Основы ЗОЖ для профилактики и снижения избыточного веса и ожирения, повышения физической активности, отказа от курения, продвижения прин-

ципов правильного, здорового питания также представлены в рекомендациях.

В этих же Рекомендациях Европейских кардиологических обществ по профилактике ССЗ были отмечены вмешательства на популяционном уровне [19, 24]. При популяционном подходе рекомендованы вмешательства в течение всего жизненного цикла посредством укрепления здоровья и продвижения ЗОЖ, устранения нездорового поведения и снижения уровней ФР ССЗ среди всего населения. В рекомендациях подчеркивается необходимость много- и межсекторального сотрудничества, однако специалистам здравоохранения отводится важная роль в продвижении научно-доказанных вмешательств на популяционном уровне. Задача национальных и местных властей — создать социальную среду, способствующую выбору и следованию принципам ЗОЖ. При популяционном подходе используются определения уровней доказательности для популяционных вмешательств и, если имеются результаты нескольких исследований высокого качества, то этого достаточно, чтобы рекомендовать такое вмешательство. Правительство может стимулировать кооперацию различных государственных, негосударственных и общественных организаций в области продвижения ЗОЖ через средства массовой информации и образовательные проекты. Среди экономических мер рекомендуется регулирование цен и налогов на нездоровые продукты питания, табачные изделия и алкогольные напитки.

В регионе АТЭС стратегии профилактики НИЗ обсуждаются с учетом значимости ФР НИЗ, готовностью политиков и лиц, принимающих решения, к осуществлению определенных мер их профилактики и снижения, стоимости экономического бремени НИЗ, геномного полиморфизма и, следовательно, необходимости разработки персонализированного подхода к методам вмешательства [19, 21]. В опубликованном докладе “Стратегии профилактики НИЗ, основанные на научных фактах, технологиях и инновациях: достижения в области нутригеномики” представлены особенности и разнообразие питания населения региона, различия нутригеномных характеристик и чувствительности генов, характеризующих особенности питания различных этнических групп населения, проживающего в регионе АТЭС [21]. Последнее лежит в основе разработки персонализированного подхода в рекомендациях по питанию, его позитивному влиянию на снижение риска развития НИЗ, в частности, СД 2 типа, с учетом этических, правовых и социальных норм. В отчете подчеркнута необходимость проведения проспективных научных исследований по изучению нутригеномных характеристик и их связи с питанием населения на стандартной основе, для определения вероятности генной модификации при изменении питания.

В России разработана Национальная Концепция “Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025г”, которая включена в новую Стратегию национальной безопасности (Указ Президента РФ от 31 декабря 2015г, № 683) [25]. Поэтому важнейшим стратегическим обеспечением национальной безопасности в сфере сохранения здоровья нации является усиление профилактической направленности, которая может быть достигнута только совместными усилиями всех ветвей власти, секторов, слоев и структур общества на основе много- и межсекторального взаимодействия. Основные мероприятия, которые предстоит выполнить в рамках Стратегии, — это повышение информированности населения о принципах ведения ЗОЖ и мотивация к их соблюдению, обеспечение основных условий для ведения ЗОЖ и доступность к ним. Формирование единой профилактической среды на основе структурного, кадрового, материально-технического обеспечения, а также законодательного, правового и образовательного сопровождения может способствовать выполнению международных и национальных обязательств по достижению целевых показателей в отношении НИЗ и их ФР к 2025г и 2030г. При этом национальные целевые показатели не отличаются от глобальных показателей, заявленных ВОЗ, и это:

- сокращение на 25% общей смертности от основных НИЗ (ССЗ, ЗН, ХБЛ, СД 2 типа);
- сокращение на 10% злоупотребления алкоголем;
- сокращение на 10% распространенности недостаточной физической активности;
- сокращение на 30% среднего потребления населением соли/натрия;
- сокращение на 30% распространенности употребления табака среди лиц в возрасте от ≥15 лет;
- сокращение на 25% распространенности случаев повышенного артериального давления (АД). Увеличение на 30% числа граждан с гипертонической болезнью, стабильно имеющих целевые значения уровня АД;
- прекращение роста числа случаев СД и ожирения;
- обеспечение, по крайней мере, для 50% лиц, имеющих соответствующие показания, надлежащей лекарственной терапии и консультирования врачами-специалистами для профилактики инфарктов и инсультов;
- достижение как в частных, так и в государственных учреждениях здравоохранения, 80% уровня наличия базовых технологий и основных лекарственных средств, необходимых для лечения неинфекционных заболеваний.

В 2017г Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии и Российское общество профилактики

неинфекционных заболеваний разработали Национальные рекомендации “Кардиоваскулярная профилактика 2017г” [22]. Это доработанные и адаптированные к современной ситуации и новым доказанным фактам рекомендации, которые были изданы впервые в 2011г. В Национальных рекомендациях 2017г основное внимание уделено популяционной стратегии профилактики ССЗ, важности укрепления здоровья и продвижения ЗОЖ с раннего детского возраста. Подчеркивается необходимость и представлены алгоритмы профессионального профилактического консультирования здоровых людей и лиц с высоким риском ССЗ и больных, методов вторичной профилактики для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти.

Предложения для совместных международных проектов по профилактике и контролю НИЗ, ФР НИЗ

Обсуждение накопленного регионального и национального опыта в области профилактики и контроля НИЗ и их ФР позволяет обмениваться и выбирать для локальных (местных) или национальных вмешательств лучшие клинические и популяционные подходы или практики. Выбор таких практик обычно определяется ситуацией с НИЗ и их ФР, наличием необходимых структурных, кадровых, материально-технических условий, готовностью политиков, лиц, принимающих решения, поддерживать и проводить необходимые мероприятия по снижению бремени НИЗ в практическом здравоохранении и среди всего населения. Такой совместный международный проект по профилактике и контролю НИЗ, ФР НИЗ является прикладным, когда лучшая и эффективная практика по профилактике НИЗ и ФР НИЗ, используемая в одной стране, переносится или используется в другой стране. В этом случае важным фактором является адаптация местных условий к использованию и внедрению такой практики. При этом обсуждение и выбор необходимых целевых групп вмешательств и наиболее эффективных мер, определение соответствующих условий при внедрении профилактических стратегий является важным для получения планируемого положительного эффекта от вмешательства [7]. Целевая группа для вмешательства может представлять собой заболевание, ФР или население. Внутри целевых групп могут быть и целевые подгруппы. Например, при значимости проблемы НИЗ, в состав которых входят четыре заболевания — ССЗ, ЗН, ХБЛ, СД, для всего Европейского региона, для определенной страны на значимом месте может быть конкретное заболевание: в РФ — ССЗ, а в Дании — ЗН. Но в целом, при успехах, достигнутых в каждой стране по снижению бремени ССЗ или ЗН, положительная динамика в отношении НИЗ будет наблюдаться во всем европейском регионе. При этом алгоритм контроля заболевания в клинической практике

или в популяции для обеих стран может быть одинаковым. Международные проекты прикладного характера, такие как образовательные программы по повышению грамотности в вопросах профилактики и контроля НИЗ и их ФР для всего населения и/или целевых групп: лиц, принимающих решения, больных, специалистов здравоохранения и др., несомненно, могут способствовать ускорению снижения частоты НИЗ и их ФР на национальном, региональном или глобальном уровнях.

Остается востребованной и важной разработка и внедрение совместных демонстрационных научных проектов популяционного или клинического направления по поиску наиболее эффективных и малозатратных, основанных на доказательствах, вмешательств по снижению бремени НИЗ и методов контроля для последующего использования на национальном, региональном или глобальном уровнях. Также международные проспективные научные исследования по генетической предрасположенности населения к НИЗ и ФР, их модификация под влиянием факторов внешней среды позволят разрабатывать персонализированные методы профилактики НИЗ. Таким образом, демонстрационные научные проекты не исключают, а дополняют прикладные, и направлены на поиск факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье населения, развитие и прогрессирование НИЗ, методов их профилактики и контроля.

При оценке эффективности совместных проектов для целевых групп населения должен быть представлен стандартный набор доступных показателей здоровья, факторов, влияющих на здоровье, унифицированные методы их оценки и мониторинга, включая и эффективность профилактических вмешательств. Создание и доступ к глобальной базе данных, включающей различные социально-демографические, экономические и другие показатели здоровья с естественными и стандартизованными, к национальному, региональному и мировому стандарту, значениями, является важным условием для анализа и мониторинга ситуации с НИЗ [7].

Заключение

Статистический анализ национальных и глобальных данных показал, что показатели смертности от НИЗ могут существенно, в 2-5 раз, различаться между странами и во многом зависят от уровней ФР НИЗ и доходов населения. Вероятность преждевременной смерти от НИЗ прямо связана с количеством средств, выделяемых на здравоохранение на одного человека в год, и может достигать различий между странами до 15 раз. Рост социально-экономического бремени НИЗ во всех странах стимулировал национальные и международные организации к разработке и внедрению политических и стратегических документов по профилактике НИЗ.

Мероприятия по контролю и профилактике НИЗ обсуждались на крупных, международных встречах, ВОЗ, ООН, АТЭС, ПСИЗСБ, где странами были приняты определенные обязательства по борьбе с этими заболеваниями. Для выбора лучших практик были разработаны и опубликованы профессиональные национальные и международные рекомендации, отражающие популяционные и индивидуальные проекты по борьбе с НИЗ. В России была разработана Национальная Концепция “Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года” [25], которая предусматривает, на основе много- и межсекторального сотрудничества, повышение информированности населения о принципах ЗОЖ и обеспечение условий для их выполнения, а также определенные национальные целевые показатели.

Литература

- Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. ISBN 9789241506236 (NLM classification: WT 500). Resolution WHA66.10 www.who.int/entity/nmh/events/ncd_task_force/en.
- Sustainable Development Goals. New York: United Nations; 2015. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300> [cited 2015 Oct 2].
- The Terms of Reference for the WHO GCM/NCD http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_14Add1-en.pdf.
- United Nations Interagency Task Force on the Prevention and Control of NCDs are invited as participants of the WHO GCM/NCD http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_14Add1-en.pdf United Nations General Assembly resolution 66/2 http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf.
- World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-156548-6, 116p.
- Maslennikova GYa, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Non-communicable diseases in Asia-Pacific Economic Cooperation member economies: opportunities for achieving the sustainable development goals by 2030. *Preventive Medicine Journal* 2016; 19 (5): 4-9. (in Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Неинфекционные заболевания в экономикмах азиатско-тихоокеанского экономического сотрудничества: возможности для достижения целей устойчивого развития к 2030г. *Профилактическая медицина* 2016; 19 (5): 4-9. DOI: 10.17116/profmed20161954-9.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other non-communicable diseases in the countries of the Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being: priorities and better prevention approaches. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16 (5): 4-10. (in Russ.) 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 профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16 (5): 4-10. DOI:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
- Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, bu country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html, accessed 22 March 2017).
- The Moscow Declaration of the First global ministerial conference on healthy lifestyles and noncommunicable diseases (NCDs) control in 2011. Moscow, 28-29 April 2011. (in Russ.) Московская Декларация Первой Глобальной Министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям. Москва, 28–29 апреля 2011. http://www.who.int/nmh/events/moscow_ncds_2011/conference_documents/en/.
- Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. New York: United Nations General Assembly; 2011. Document A/66/L.1. <http://www.un.org/en/ga/ncdmeeting2011>.
- Oganov RG, Britov AN, Lukomskiy PE. On the prevention of cardiovascular diseases and modern approaches to mass prophylaxis of hypertension. *Cardiology* 1984; 24 (9): 8-10. (in Russ.) Оганов Р.Г., Бритов А.Н., Лукомский П.Е. О предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний и современные подходы к массовой профилактике артериальной гипертонии. *Кардиология* 1984; 24 (9): 8-10.
- Britov AN, Sapozhnikov II, Makarova TG, et al. Medical efficacy of a cooperative prevention program of arterial hypertension. *Cor et Vasa* 1988; 30 (2): 97.
- Alexandrov AA, Maslennikova GY, Kulikov SM, et al. Primary Prevention of cardiovascular disease: 3-year intervention results in boys of 12 years of age. *Preventive Medicine* 1992; 21 (1): 53-62.
- Maslennikova GY, Morosova ME, Salman NV, et al. Asthma education programme in Russia: educating patients. *Patient Education and Counseling* 1998; 33 (2): 113-27.
- Kalinina AM, Chazova LV. The effect of multifactorial prevention of cardiovascular diseases on the life expectancy (10 years of observation) *Therapeutic archive* 1998; 70 (1): 8-12. (in Russ.) Калинина А.М., Чазова Л.В. Влияние многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на прогноз жизни (10-летнее наблюдение). *Терапевтический архив* 1998; 70 (1): 8-12.
- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-7.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Expanding the Decrease in the U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. *The New Engl J Med* 2007; 256 (23): 2388-98.
- Capewell S, Ford ES, Croft JB, et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 120-30. DOI:10.2471/BLT.08.057885.
- Framework on Community Based Intervention to Control NCD Risk Factors. APEC Health Working Group 2014. APEC#214-NT-03.1 ISBN: 978-981-09-1647-3.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Workshop Report Strategies to Address Non-communicable Diseases through Science, Technology and Innovation: Nutrigenomics Approach (Philippines, 15-16 June 2016) APEC Policy Partnership on Science, Technology and Innovation. APEC Secretariat, January, 2017. APEC#217-PP-04.2.
- Draft of the National clinical recommendations “Cardiovascular prevention 2017.” Moscow, 2017. S. 288. (in Russ.) Проект Национальных клинических рекомендаций “Кардиоваскулярная профилактика 2017г.” Москва, 2017. 288 с. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovaskular_prof_2017.pdf.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Individual prevention of cardiovascular diseases. The position of European cardiology societies. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16 (1): 4-7. (in Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16 (1): 4-7. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Population strategy for cardiovascular disease prevention: The stand of the European Societies of Cardiology. *The Russian Journal of Preventive Medicine* 2017; 20 (3): 4-7. (in Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Популяционная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. *Профилактическая медицина* 2017; 20(3): 4-7. DOI:10.17116/profmed20172034-6.
- The Draft of the Strategy “Formation of healthy lifestyle, prevention and control of NCDs by 2025” by 31.12.2015, No. 683. (in Russ.) Проект Стратегии “Формирование здорового образа жизни, профилактики и контроля НИЗ до 2025 года” от 31.12.2015, № 683. <http://doc.knigi-x.ru/22raznoe/179966-1-proekt-mezhvedomstvennaya-strategiya-formirovaniya-zdorovogo-obraza-zhizni-naseleniya-profilaktiki-kontrolya-neinfekcion.php>.

Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку

Скибицкий В. В., Опольская С. В., Фендрикова А. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краснодар, Россия

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность различных режимов назначения в течение сут. комбинаций антигипертензивных препаратов, а также их влияние на показатели суточного профиля артериального давления (АД) и давления в аорте, у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших транзиторную ишемическую атаку.

Материал и методы. Включены 174 пациента с 1-2 степенью артериальной гипертонии на фоне предшествующей неэффективной фармакотерапии, перенесших в предшествующие 4 нед. транзиторную ишемическую атаку. Все пациенты рандомизированы в 3 группы в зависимости от варианта терапии: I группа (n=59) — больные, получавшие валсартан 160 мг и тиазидоподобный диуретик утром, II группа (n=58) — тиазидоподобный диуретик утром и валсартан 160 мг вечером перед сном, III группа (n=57) — тиазидоподобный диуретик утром и валсартан в суточной дозе 160 мг (по 80 мг утром и вечером перед сном). Исходно и через 12 мес. терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с оценкой среднесуточного, дневного, ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего пульсового АД, индекса времени гипертонии, вариабельности САД и ДАД днем и ночью, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД, частоты сердечных сокращений, а также показателей центрального аортального давления (ЦАД): САД и ДАД в аорте, вариабельности САД и ДАД в аорте, пульсового АД в аорте, индекса аугментации в аорте, амплификации пульсового давления, длительности периода изгнания, индекса эффективности субэндокардиального кровотока. В качестве валсартана в исследование был включен препарат Вальсакор (КРКА, Словения).

Результаты. Через 12 нед. применения комбинированной антигипертензивной терапии среди больных I группы целевой уровень АД был зафиксирован у 43 (72,9%), во II группе — у 48 (82,7%), в III — у 55 (96,4%). Достижение целевого уровня АД чаще отмечалось при двукратном приеме валсартана (группа III) по сравнению с I (p=0,001) и II группами (p=0,03). Статистически значимые положительные изменения показателей СМАД и ЦАД регистрировались при использовании всех трех режимов дозирования антигипертен-

зивных препаратов в течение сут. В то же время во II группе имело место достоверно более значимое снижение основных показателей СМАД и ЦАД, чем в I группе пациентов. Двукратное применение сартана (III группа) обеспечивало более выраженное (p<0,05) улучшение основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с любым вариантом его однократного приема (I и II группы). Через 12 мес. фармакотерапии во всех группах отмечалось достоверное (p<0,05) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД ("dipper"): в I группе — у 28 (65%), во II — у 37 (77%), в III — у 48 (87%) больных. Нормализация суточной кривой АД регистрировалась чаще у пациентов III группы по сравнению с больными I и II групп. Различия между группами по числу пациентов с профилем "dipper" через 12 мес. лечения оказались достоверными между III и I группами (p=0,01).

Заключение. Таким образом, двукратный или только вечерний прием валсартана в комбинации с диуретиком способствовал более выраженному улучшению основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с применением препарата в утренние часы у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку. Двукратный прием валсартана отличался достоверно (p<0,05) более частым достижением целевых значений АД (96,4% пациентов), способствовал нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов (87%) и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Ключевые слова: хронофармакотерапия, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, транзиторная ишемическая атака.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 10–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-10-19>

Поступила 18/01-2018

Принята к публикации 05/02-2018

Antihypertensive efficacy of chronopharmacotherapeutical approach to arterial hypertension in post transient ischemic attack patients

Skibitsky V. V., Opolskaya S. V., Fendrikova A. V.

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

Aim. To assess antihypertensive efficacy of various 24-hour regimens of antihypertensive drugs prescription and the influence on 24-hour profile

of blood pressure (BP) and aortic pressure, in systemic hypertension patients post transient ischemic attack.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 493-59-11

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

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

Material and methods. Totally, 174 patients were included, with grade 1-2 hypertension and previous non-effective treatment; who during the previous 4 weeks had transient ischemic attack. All patients were randomized to 3 groups according to the treatment variant: group 1 (n=59) — valsartan 160 mg and thiazide-like diuretic in the morning, group 2 (n=58) — thiazide-like diuretic in the morning and valsartan 160 mg at bedtime, group 3 (n=57) — thiazide-like diuretic in the morning and valsartan 80 mg b.i.d. (morning and bedtime). At baseline and in 12 months of therapy all patients underwent BP monitoring (ABPM) with assessment of mean 24 hour, daytime, nocturnal systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), mean pulse pressure, time index of hypertension, SBP and DBP variability at daytime and at night, prominence and velocity of morning SBP and DBP raise, heart rate, central aortic pressure (CAP): SBP and DBP in aorta, variability of SBP and DBP in aorta, pulse BP in aorta, augmentation index in aorta, pulse pressure amplification, ejection period duration, efficacy index of subendocardial blood flow. Valsacor (KRKA, Slovenia) was included in the study as valsartan.

Results. In 12 weeks of fixed combination therapy, the target levels of BP were registered: in group 1 — 43 patients (72,9%), group 2 — 48 (82,7%), group 3 — 55 (96,4%). Reached target BP was more common in b.i.d. intake of valsartan (group 3) comparing to group 1 ($p=0,001$) and group 2 ($p=0,03$). Statistically significant positive shifts of ABPM and CAP values were registered in all three regimens. However, in group 2 there was significantly more prominent decrease of the main parameters

of ABPM and CAP, than in group 1. Valsartan two times daily (group 3) led to more prominent ($p<0,05$) improvement of ABPM and CAP value comparing to any variant of its once per day usage (group 1 and 2). In 12 months of treatment, there was a significant ($p<0,05$) increase in all groups of patients with normalized 24 hour BP profile ("dipper"): in group 1 — 28 (65%), group 2 — 37 (77%), group 3 — 48 (87%). Normalized 24 hour BP trend was registered more commonly in the group 3 patients comparing to those of groups 1 and 2. The differences in the number of "dipper" patients were significant between groups 3 and 1 ($p=0,01$).

Conclusion. The study showed that b.i.d. or bedtime valsartan intake in combination with diuretic leads to more prominent improvement of the main ABPM and CAP parameters in comparison with the drug intake in the morning, in patients with transient ischemic attack. Two times daily intake of valsartan leads significantly ($p<0,05$) to normalization of 24 hour BP profile in most patients (87%) and more prominent improvement of the main ABPM, CAP values comparing to once per day morning or evening intake of the drug.

Key words: chronopharmacotherapy, ambulatory blood pressure monitoring, central aortic pressure, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, transient ischemic attack.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 10–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-10-19>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензиновые, -ый, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте, ИВ — индекс времени, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САДао — систолическое артериальное давление в аорте, СИ — суточный индекс, СМ — суточное мониторирование, СПАД — суточный профиль артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ТД — тиазидоподобный диуретик, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦАД — центральное аортальное давление, ЦУ — целевой уровень, ЧСС — частота сердечных сокращений, АIхао — индекс аугментации в аорте, ED — длительность периода изгнания, PPA — амплификация пульсового давления, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

Сосудистые заболевания головного мозга, в т.ч. транзиторная ишемическая атака (ТИА), являются одними из приоритетных проблем медицины, что обусловлено их большой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В первые двое сут. после ТИА риск развития ишемического инсульта увеличивается на 4-10%, в последующие 3 мес. — на 10-20% [3]. Кроме того, в ближайшие 12 мес. после ТИА риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения возрастает в 13 раз, а в течение последующих нескольких лет — в 7 раз [4].

ТИА, также как и другие цереброваскулярные нарушения, часто ассоциируются с артериальной гипертензией (АГ) и, в частности, с недостаточным контролем артериального давления (АД), большой его вариабельностью в течение сут., поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническим нефроангиосклерозом и др. [5]. В последние годы важная роль в развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий при АГ отводится центральному аортальному давлению (ЦАД) [6]. Согласно результатам сравнительно недавних исследований, основные показатели ЦАД, в частности систолическое, диастолическое и пульсовое АД (САД, ДАД, ПАД), индекс аугментации в аорте (AIхао), являются чувствительными индикаторами не только повышения сосудистой жесткости, но и увеличения риска развития кардио-

и цереброваскулярных событий. В связи с этим одним из критериев, свидетельствующих об эффективности лечения АГ, считается улучшение параметров ЦАД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ). Вместе с тем, возможности влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на показатели ЦАД у лиц с АГ, перенесших ТИА, остаются недостаточно изученными.

В последние годы большое внимание уделяется вопросам хронофармакотерапии, которая позволяет индивидуализировать лечение АГ, повысить его эффективность и безопасность [7-9]. Результаты ряда клинических исследований последних лет позволяют предполагать, что прием перед сном блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, в частности блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), по сравнению с утренним приемом, приводит к более выраженному снижению АД в ночное время, что крайне важно с учетом значительной частоты регистрации среди пациентов с АГ прогностически неблагоприятного профиля "non-dipper" [7, 9]. Применение валсартана перед сном обеспечивало статистически значимое снижение АД в ночные часы, а также уменьшение числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время [10]. Более того, эффективность валсартана не зависела от возраста больных: у лиц >60 лет хронотерапия приводила к такому же положительному влия-

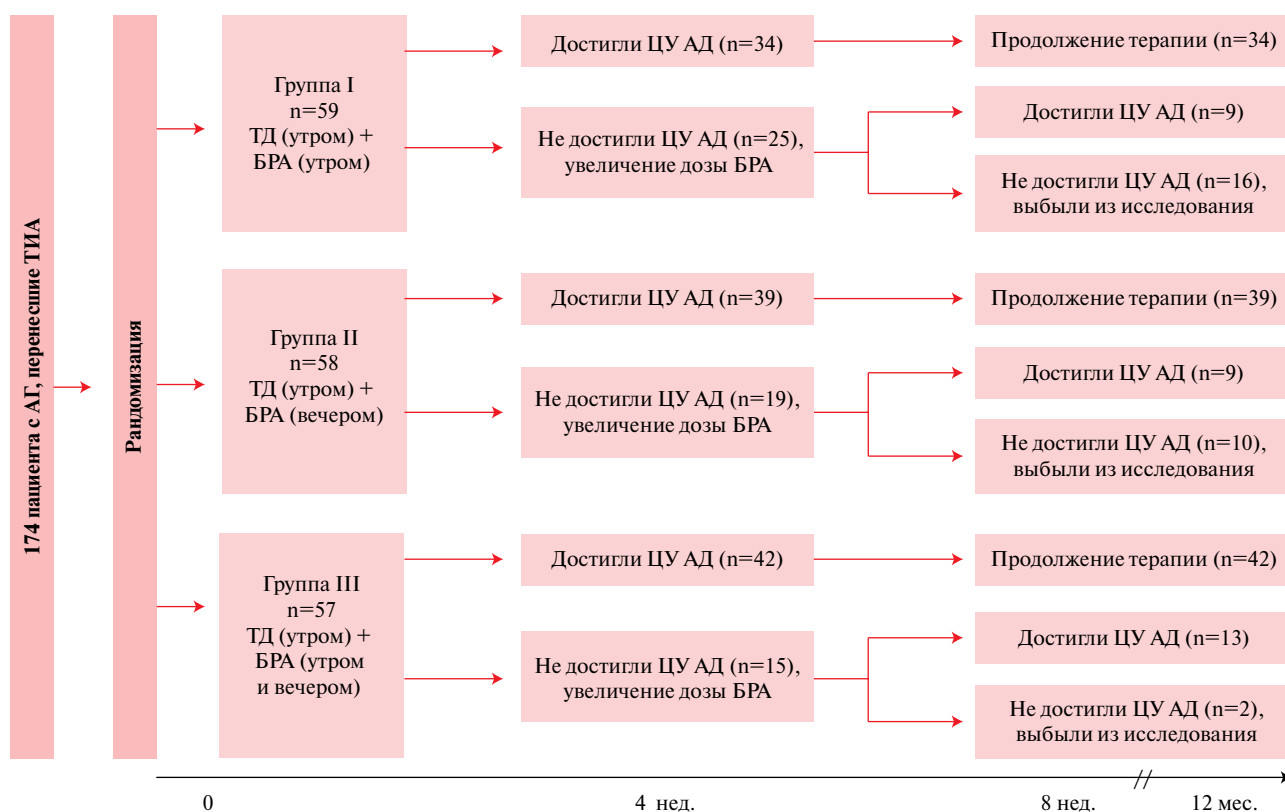


Рис. 1 Дизайн исследования.

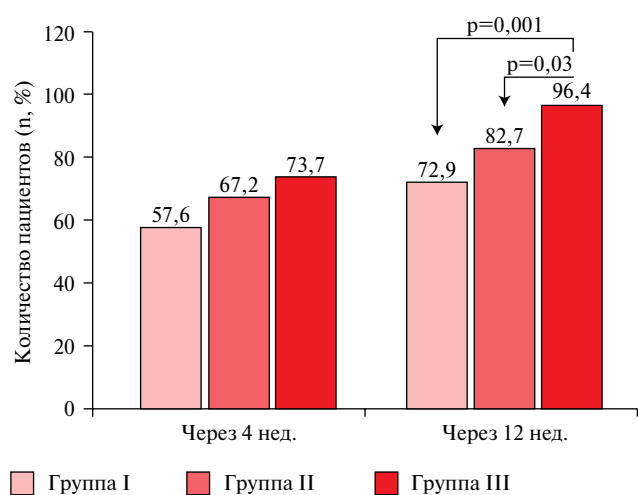


Рис. 2 Количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД через 4 и 12 нед. применения АГТ.

Примечание: I группа — ТД утром + БРА утром, II группа — ТД утром + БРА вечером, III группа — ТД утром + БРА утром и вечером.

нию на уровень АД в период сна, что и у более молодых пациентов [11].

Вместе с тем, у больных АГ, перенесших ТИА, антигипертензивная эффективность разных режимов дозирования комбинаций препаратов в течение сут., в т.ч. в отношении коррекции повышенного ЦАД и нарушения суточного профиля АД (СПАД), не исследовалась.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности различных режимов назначения в течение сут. комбинаций антигипертензивных препаратов, а также их влияние на показатели СПАД и ЦАД у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

Материал и методы

В исследование были включены 174 пациента с АГ 1-2 степеней на фоне предшествующей неэффективной фармакотерапии, перенесших в ближайшие 4 нед. ТИА, медиана возраста которых составила 62 (57-68) года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: ишемический или геморрагический инсульт, ТИА в анамнезе, СПАД с избыточным его снижением в ночные часы (тип “over-dipper”), симптоматическая АГ, инфаркт миокарда в последние 6 мес. до включения в исследование, стенокардия напряжения III-IV функциональных классов, сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (NYHA), пороки сердца, соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе — непереносимость БРА и тиазидоподобных диуретиков (ТД).

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах. В зависимости от режима дозирования в течение сут. все пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на группы комбинированной терапии валсартаном (Вальсакор®, КРКА, Словения) и ТД в следующих режимах:



Victory*

I группа (n=59) — больные, которым была назначена комбинация ТД и БРА валсартана в дозе 160 мг в утренние часы;

II группа (n=58) — больные, которым был назначен ТД утром и валсартан в дозе 160 мг вечером перед сном;

III группа (n=57) — больные, которым были назначены ТД утром и валсартан в суточной дозе 160 мг (по 80 мг утром и вечером перед сном).

Через 4 и 8 нед. лечения при отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД <140/90 мм рт.ст. увеличивалась доза БРА. Через 12 нед. лечения больным всех групп, не достигшим ЦУ АД, корректировалась АГТ, и они исключались из дальнейшего наблюдения. В результате, через 12 мес. в I группе осталось 43 пациента, во II и III группах — 48 и 55 пациентов, соответственно. Средняя суточная доза валсартана через 12 мес. лечения составила: в I группе — 194,3 мг/сут., во II группе — 193,2 мг/сут., в III группе — 197,8 мг/сут. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 12 мес. терапии проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с использованием аппаратного комплекса ВРLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия); оценивались среднесуточное, дневное, ночное САД и ДАД, среднее ПАД, индекс времени (ИВ) гипертонии, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС). С учетом выраженности ночного снижения САД или суточного индекса (СИ) САД выделено 4 типа суточных кривых АД: “dipper” — нормальное снижение АД в ночные часы, СИ САД 10-20%; “non-dipper” — недостаточное снижение АД, СИ САД <10%; “over-dipper” — чрезмерное снижение АД, СИ САД >20% и “nigh-peaker” — СИ САД <0.

Кроме того, оценивались основные показатели ПАД: САД в аорте (САДао), ДАД в аорте (ДАДао), вариабельность САД и ДАД в аорте (ПАДао), AIxao, амплификация пульсового давления (PPA), длительность периода изгнания (ED), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Анализ результатов исследования осуществлялся с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным показателям выполняли построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты с АГ, перенесшие ТИА, по исходным анамнестическим и клиническим показателям достоверно не различались.

Через 4 нед. применения комбинированной фармакотерапии ЦУ АД был зафиксирован в I группе у 34 (57,6%) пациентов, во II — у 39 (67,2%), в III —

Вальсакор®
таблетки валсартана
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30



Вальсакор® н **Вамлосет®**
таблетки валсартана/гидрохлоротиазид
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30
таблетки амлодипина/валсартана
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30, №90



Новинка!
№90

У 91% пациентов был достигнут целевой уровень АД¹

В 93% случаев не было отмечено нежелательных явлений¹

Уже на 4 неделе терапии большинство пациентов достигло целевого АД¹

Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вальсакор®: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Вамлосет®: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Форма выпуска: Вальсакор® — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

* международное клиническое исследование эффективности и безопасности антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах.

Источники информации: 1. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension — VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Slovenia, 2015.

www.krka.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091.
E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Таблица 1

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД и БРА утром у пациентов с АД, перенесших ТИА (группа I)

	До лечения (n=43)	Через 12 мес. лечения (n=43)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	142 (140-145)	139 (131-141)	-2,7	0,001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	76 (70-79)	75 (65-78)	-2,6	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60 (51-67)	56,5 (45,5-65)	-3,3	0,001
ЧСС, уд./мин	69 (61-70)	67 (62-69)	-1,5	0,002
САД _д , мм рт.ст.	144 (141-145)	138,5 (131-141)	-3,2	0,001
ДАД _д , мм рт.ст.	74 (72-78)	72 (70-76)	-2,7	0,01
ИВ САД _д , %	42 (24-79)	41 (15-69)	-4,2	0,001
ИВ ДАД _д , %	41 (25-45)	37 (21-41)	-4,8	0,001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	14 (13-16)	12 (11-15)	-7,6	0,001
ВарДАД _д , мм рт.ст.	12 (10-13)	9,5 (9-11,5)	-10	0,0001
САД _н , мм рт.ст.	124 (122-133)	121 (117,5-131,5)	-2,4	0,01
ДАД _н , мм рт.ст.	70 (63-75)	68 (57,5-72)	-3	0,002
ИВ САД _н , %	38 (24-56)	36 (22-50)	-5,3	0,001
ИВ ДАД _н , %	27 (22-34)	24 (20-31)	-8,2	0,001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	12 (11-14)	10 (9-13)	-10	0,0003
ВарДАД _н , мм рт.ст.	11 (10-14)	9 (6-11)	-10	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	37 (26-53)	35 (23-51)	-4,3	0,001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	31 (23-37)	29 (22-32)	-5,4	0,003
СУП САД, мм рт.ст./ч	13 (12-16)	12 (11-15)	-10	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12 (10-13)	8,5 (4-13)	-11,1	0,0002
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	130 (121-133)	127 (120-130)	-2,3	0,01
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	72 (65-77)	70 (63-77)	-2,7	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	50 (46-58)	47 (42-57)	-4,3	0,001
А ₁ х _{ао} , %	33 (22-49)	32 (19-45)	-9,1	0,0001
PPA, %	121 (117-130)	120 (116,5-123,5)	-1,6	0,02
ED, мс	332 (309-384)	331 (300-345)	-2,7	0,01
SEVR, %	130 (114-135)	134 (118-138)	2,5	0,01
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (11-15)	11 (10-13)	-9,1	0,0001
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	14 (10-16)	11 (9-14)	-10	0,0004

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Вар — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

у 42 (73,7%) (рисунок 2). Через 12 нед. на фоне увеличения дозы валсартана больным, не достигшим ЦУ АД на стартовой терапии, уровень АД <140/90 мм рт.ст. регистрировался достоверно чаще в III группе, по сравнению с I и II группами (рисунок 2).

Использование в течение 12 мес. различных режимов дозирования в течение сут. АГТ обеспечивало во всех группах больных достоверное улучшение основных показателей СПАД и параметров ЦАД (таблицы 1-3). Вместе с тем степень выраженности позитивных изменений в группах оказалась неодинаковой. При сравнительном анализе степени изменения основных показателей СМАД выявлено, что на фоне лечения комбинацией, ТД утром и валсартан перед сном, (II группа) по сравнению с I группой (ТД и валсартан утром) отмечалось достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, САД в ночные часы,

вариабельности САД днем и ночью, вариабельности ДАД ночью, ИВ САД в течение сут., ВУП САД и ДАД, СУП ДАД (таблица 4). Применение ТД утром и БРА перед сном по сравнению с назначением обоих препаратов в утренние часы оказалось более эффективным в отношении регресса таких показателей ЦАД, как ДАД_{ао}, ED, вариабельности САД_{ао}, а также увеличения SEVR как маркера коронарного кровотока (таблица 4).

В то же время назначение ТД утром, а валсартана дважды в течение сут. (группа III) по сравнению с I группой также обеспечивало достоверно более значимое уменьшение среднесуточных, дневных САД и ДАД, ПАД, ИВ АД днем, вариабельности АД в дневные часы, а вариабельности САД и в ночные часы, ИВ САД и ДАД ночью, ВУП САД и ДАД, СУП ДАД. Позитивные изменения показателей ЦАД, в частности САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао},

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД утром и БРА вечером у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа II)

	До лечения (n=48)	Через 12 мес. лечения (n=48)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (131-150)	130 (117-140)	-9,3	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	75 (66-80)	68,5 (59,5-78)	-7,9	0,001
ПАД, мм рт.ст.	55,5 (48-66)	52 (43,5-59,5)	-9,7	0,0001
ЧСС, уд./мин	66 (60-71)	63,5 (58,5-68)	-1,6	0,002
САД _д , мм рт.ст.	146,5 (134-152,5)	129 (121-138)	-8,1	0,001
ДАД _д , мм рт.ст.	80,5 (77-88,5)	76,5 (68-83)	-6,4	0,0001
ИВ САД _д , %	42 (37-80)	30 (11,5-83)	-16,8	0,0001
ИВ ДАД _д , %	42 (17-45)	30 (13-40)	-19,1	0,0001
ВарСАД _д , мм рт.ст.	13,5 (10-18)	11 (10-14)	-12,2	0,0004
ВарДАД _д , мм рт.ст.	13 (10-15)	11 (8,5-12)	-14,6	0,0004
САД _н , мм рт.ст.	125,5 (115-139)	121 (100,5-133,5)	-4,3	0,001
ДАД _н , мм рт.ст.	69 (63-78)	65,5 (56,5-75)	-5,7	0,001
ИВ САД _н , %	39 (28-59)	30 (12-48)	-23,2	0,0001
ИВ ДАД _н , %	28 (21-38)	20 (18-30)	-17,7	0,0001
ВарСАД _н , мм рт.ст.	13 (9-16)	10,5 (6,5-14,5)	-18,3	0,0003
ВарДАД _н , мм рт.ст.	10 (8-13)	8,5 (7-11)	-20	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	32,5 (18-42)	26 (16-34,5)	-13,3	0,0003
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,5 (15-45)	25 (11-37)	-14,8	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	23 (8,5-33,5)	17 (5-28)	-21,3	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14 (4-38)	10,5 (3,5-27,5)	-22,2	0,0001
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	121,5 (112-135)	117,5 (110,5-132)	-4,5	0,001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	77 (71-82,5)	72 (66-78)	-7,9	0,0002
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	48,5 (44,5-60)	45 (39,5-56)	-4,9	0,003
AI _{хао} , %	32 (29-43)	25,5 (21-31,5)	-8,9	0,0001
PPA, %	122 (117-130)	117,5 (111-123)	-3,4	0,001
ED, мс	356 (326-382,5)	321 (300-331,5)	-6,6	0,0001
SEVR, %	127 (116-134)	138 (125-146)	4,9	0,001
ВарСАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (9-14)	10,5 (6-13,5)	-17,9	0,0002
ВарДАД _{ао} , мм рт.ст.	14 (11-16)	11 (8-13)	-21,4	0,0001

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Вар — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

AI_{хао}, PPA, ED, SEVR, вариабельности САД_{ао} и ДАД_{ао} в III группе также были статистически значимо более выражены по сравнению с I группой. Аналогичные результаты были получены при сравнении динамики показателей СМАД на фоне терапии в III и II группах пациентов: двукратный прием сартана в комбинации с утренним приемом ТД сопровождался достоверно большим регрессом среднесуточного САД, ПАД, САД в дневные часы, ИВ САД и ДАД днем, вариабельности САД днем, ИВ ДАД в ночные часы, САД_{ао}, ПАД_{ао}, AI_{хао}, ED, вариабельность САД_{ао}, а также увеличением SEVR (таблица 4). Независимо от используемого варианта режима назначения препаратов в течение сут. отмечалось незначительное, но достоверное и сопоставимое уменьшение ЧСС (таблицы 1-4).

На фоне проводимой комбинированной АГТ во всех группах регистрировалось статистически

значимое (p<0,01) увеличение количества пациентов с нормализовавшимся СПАД (“dipper”) (рисунок 3). Вместе с тем такой СПАД через 12 мес. достоверно чаще определялся в III группе по сравнению с I (p=0,01).

Важно, что независимо от варианта хронофармакотерапии имело место статистически значимое уменьшение количества больных с таким патологическим типом суточной кривой как “non-dipper” (p<0,01), хотя существенно (p=0,01) реже этот профиль диагностировали в III группе пациентов по сравнению с I (рисунок 3). Вариант СПАД “night-reaker” исходно регистрировался у единичных пациентов во всех группах: в I — у 2, во II и III группах — у 1 пациента, а после 12 мес. терапии не определялся.

Таким образом, у больных АГ, перенесших ТИА, на фоне комбинированной АГТ, включавшей

Таблица 3

Динамика показателей СМАД и ЦАД на фоне применения ТД утром и двукратного применения БРА (утром и вечером) у пациентов с АГ, перенесших ТИА (группа III)

	До лечения (n=55)	Через 12 мес. лечения (n=55)	Δ%	p
Показатели СМАД				
САД ₂₄ , мм рт.ст.	145 (134-156)	123 (123-138)	-10,1	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	89 (85-90)	78 (70-81)	-10,7	0,0001
ПАД, мм рт.ст.	59 (53-67)	44,5 (33,5-53)	-23,2	0,00001
ЧСС, уд./мин	66 (60-72)	63 (58-68)	-1,8	0,0001
САД _д , мм рт.ст.	146 (140-149)	124,5 (122-135)	-11,4	0,0001
ДАД _д , мм рт.ст.	82 (73-88)	76 (68,5-78,5)	-7	0,001
ИВ САД _д , %	60 (40-85)	45 (31-56)	-27,7	0,00001
ИВ ДАД _д , %	41 (22-46)	30 (20-34)	-28,6	0,00001
VarСАД _д , мм рт.ст.	16 (14-23)	11 (10-14)	-31,3	0,00001
VarДАД _д , мм рт.ст.	13 (11-17)	10 (7,5-11,5)	-12,5	0,001
САД _н , мм рт.ст.	131 (124-144)	121,5 (115-128)	-8,9	0,0001
ДАД _н , мм рт.ст.	70 (61-82)	64 (68-75)	-6,6	0,001
ИВ САД _н , %	61,5 (43-85,5)	45 (32,5-56)	-27,8	0,0001
ИВ ДАД _н , %	29 (13-47)	20,5 (8,5-32)	-28,7	0,0004
VarСАД _н , мм рт.ст.	14 (11-17)	11 (9-11)	-28,6	0,0004
VarДАД _н , мм рт.ст.	10 (9-12)	9 (5,5-11)	-15,4	0,001
ВУП САД, мм рт.ст.	32 (21-54)	27,5 (16-49,5)	-16,7	0,0003
ВУП ДАД, мм рт.ст.	26 (18-38)	18,5 (13,5-33,5)	-24,4	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	19 (5-34)	14 (7-23)	-28,1	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14 (10-32)	10 (6,5-18)	-33,3	0,0001
Показатели ЦАД				
САД _{24ао} , мм рт.ст.	124 (120-140)	118 (111-128)	-10	0,0001
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	81 (68-82)	70 (60-76)	-7,3	0,001
ПАД _{ао} , мм рт.ст.	51 (47-63)	44 (34-57,5)	-14,3	0,0001
АГ _{ао} , %	30 (26-42)	25 (21-32)	-20	0,0001
PPA, %	122 (120-126)	115 (112,5-117,5)	-6,5	0,001
ED, мс	313 (305-389)	299,5 (239,5-303,5)	-9,8	0,0001
SEVR, %	125 (115-135)	140 (135-150)	11,5	0,0001
VarСАД _{ао} , мм рт.ст.	15 (13-17)	10 (7-11)	-36,4	0,00001
VarДАД _{ао} , мм рт.ст.	12 (10-16)	9 (5-11)	-28,6	0,00001

Примечание: Δ% — разница (%) между показателями до и через 12 мес. лечения, p — достоверность между показателями до и через 12 мес. лечения, Var — варибельность, н — ночное, д — дневное.

ТД и валсартан, независимо от выбранного режима назначения в течение сут., достоверно улучшались основные показатели СМАД, ЦАД и увеличилось количество пациентов с оптимальным СПАД (“dipper”). В то же время достижение ЦУ АД через 8 нед. фармакотерапии регистрировали достоверно чаще в III группе по сравнению с I и II группами. Двукратный прием валсартана и утренний ТД обеспечивали более выраженные позитивные изменения показателей СМАД и, что крайне важно, ЦАД, по сравнению с другими режимами приема препаратов в течение сут. Вариант фармакотерапии с назначением БРА вечером (перед сном) и ТД утром по антигипертензивной эффективности занимал промежуточное положение, т.к. превосходил возможности утреннего применения ТД и БРА, но уступал варианту с двукратным приемом валсартана и утренним приемом ТД.

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности трех режимов назначения в течение сут. комбинаций ТД и БРА валсартана, а также их влияния на показатели СМАД и ЦАД у больных АГ, перенесших ТИА.

В результате было продемонстрировано преимущество утреннего приема ТД с валсартаном вечером или дважды в течение сут. по сравнению с назначением БРА утром вместе с ТД. Данное преимущество касалось не только частоты достижения ЦУ АД, но и степени улучшения параметров СМАД, а также позитивных изменений показателей ЦАД.

Полученные результаты можно, по-видимому, объяснить тем, что во всех группах пациентов до назначения комбинированной АГТ преобладающим вариантом СПАД был “non-dipper”. В этой ситуации использование двукратного

Таблица 4

Степень изменения показателей СМАД и ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) на фоне различных режимов дозирования АГТ в течение сут у пациентов с АГ, перенесших ТИА

	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)					
	Группа I (ТД утром + БРА утром) (n=43)	Группа II (ТД утром + БРА вечером) (n=48)	Группа I (ТД утром + БРА утром) (n=43)	Группа III (ТД утром + БРА утром и вечером) (n=55)	Группа II (ТД утром + БРА вечером) (n=48)	Группа III (ТД утром + БРА утром и вечером) (n=55)
Показатели СМАД						
САД ₂₄ , мм рт.ст.	-2,7	-9,3*	-2,7	-10,1**	-9,3	-10,1***
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	-2,6	-7,9*	-2,6	-10,7**	-7,9	-10,7
ПАД, мм рт.ст.	-3,3	-9,7*	-3,3	-23,2**	-9,7	-23,2***
ЧСС, уд./мин	-1,5	-1,6	-1,5	-1,8	-1,6	-1,8
САД _д , мм рт.ст.	-3,2	-8,1*	-3,2	-11,4**	-8,1	-11,4***
ДАД _д , мм рт.ст.	-2,7	-6,4*	-2,7	-7**	-6,4	-7
ИБ САД _д , %	-4,2	-16,8*	-4,2	-27,7**	-16,8	-27,7***
ИБ ДАД _д , %	-4,8	-19,1*	-4,8	-28,6**	-19,1	-28,6***
ВарСАД _д , мм рт.ст.	-7,6	-12,2*	-7,6	-31,3**	-12,2	-31,3***
ВарДАД _д , мм рт.ст.	-10	-14,6	-10	-12,5**	-14,6	-12,5
САД _н , мм рт.ст.	-2,4	-4,3*	-2,4	-8,9**	-4,3	-8,9
ДАД _н , мм рт.ст.	-3	5,7	-3	-6,6	5,7	-6,6
ИБ САД _н , %	-5,3	-23,2*	-5,3	-27,8**	-23,2	-27,8
ИБ ДАД _н , %	-8,2	-17,7	-8,2	-28,6**	-17,7	-28,6***
ВарСАД _н , мм рт.ст.	-10	-18,3*	-10	-28,6**	-18,3	-28,6
ВарДАД _н , мм рт.ст.	-10	-20*	-10	-15,4	-20	-15,4
ВУП САД, мм рт.ст.	-4,3	-13,3*	-4,3	-16,7**	-13,3	-16,7
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-5,4	-14,8*	-5,4	-24,4**	-14,8	-24,4
СУП САД, мм рт.ст./ч	-10	-21,3	-10	-28,1	-21,3	-28,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-11,1	-22,2*	-11,1	-33,3**	-22,2	-33,3
Показатели ЦАД						
САД _{24ао} , мм рт.ст.	-2,3	-4,5	-2,3	-10**	-4,5	-10***
ДАД _{24ао} , мм рт.ст.	-2,7	-7,9*	-2,7	-7,3**	-7,9	-7,3
ПАДао, мм рт.ст.	-4,3	-4,9	-4,3	-14,3**	-4,9	-14,3***
АГхао, %	-9,1	-8,9	-9,1	-20**	-8,9	-20***
PPA, %	-1,6	-3,4	-1,6	-6,5**	-3,4	-6,5
ED, мс	-2,7	-6,6*	-2,7	-9,8**	-6,6	-9,8***
SEVR, %	2,5	4,9*	2,5	11,5**	4,9	11,5***
ВарСАДао, мм рт.ст.	-9,1	-17,9*	-9,1	-36,4**	-17,9	-36,4***
ВарДАДао, мм рт.ст.	-10	-21,4	-10	-28,6**	-21,4	-28,6

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между I и II группами, ** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между I и III группами, *** — $p < 0,05$ — достоверность различий степени изменения показателей между II и III группами, Вар — вариабельность, н — ночное, д — дневное.

режима назначения комбинаций препаратов позволяет в высшей степени улучшить показатели СМАД, ЦАД и обеспечить увеличение числа пациентов с нормализовавшимся СПАД. Как известно, недостаточное понижение АД в ночные часы может свидетельствовать о повышении активности симпатической нервной системы, а также ассоциированной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ночью [9, 12]. Вероятно, назначение БРА непосредственно перед сном обеспечивает подавление избыточной активности РААС в этот период сут. Вместе с тем более значимый позитивный

эффект двукратного применения валсартана по сравнению с его однократным вечерним приемом объясняется фармакокинетическими особенностями препарата. В этой связи не исключается, что назначение валсартана 2 раза в сут. обеспечивает более стабильный и лучший антигипертензивный эффект, чем однократный суточный прием, связанный с равномерным в течение сут. подавлением активности РААС [13].

Кроме того, можно предположить, что позитивные изменения СПАД и ЦАД в группах пациентов с использованием вечернего и двукратного приема БРА связаны с церебропротективными свой-

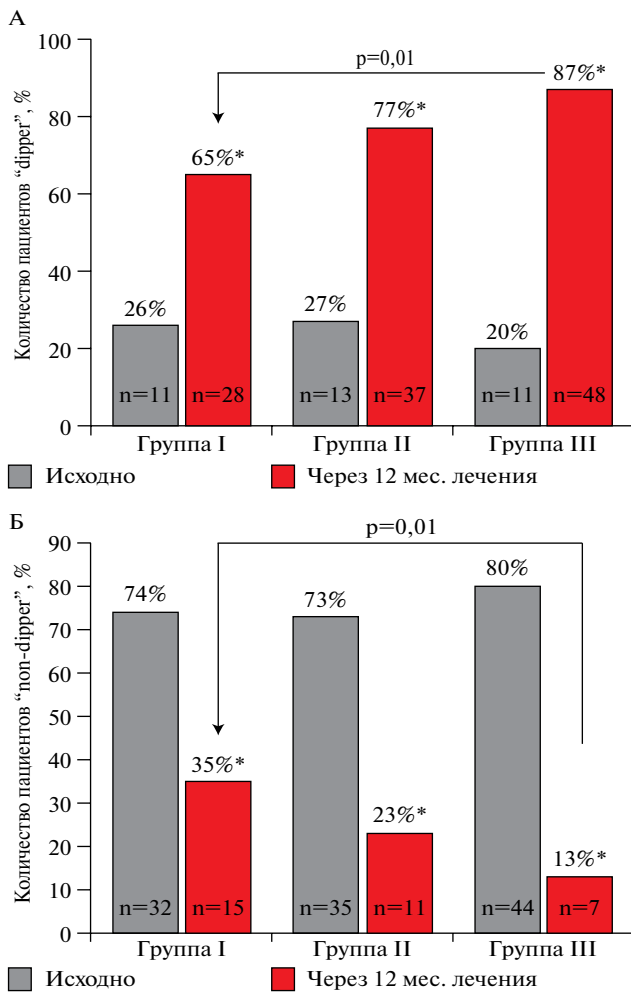


Рис. 3 Количество пациентов до и через 12 мес. лечения с СПАД “dipper” (А) и “non-dipper” (Б).

Примечание: * — различия показателей достоверны по сравнению с исходными до лечения ($p < 0,01$).

ствами валсартана. По данным ряда исследований выявлено воздействие сартанов на мозговой кровоток и паренхиму мозга, посредством блокады ангиотензиновых (АТ) рецепторов 1 типа, а также протективной роли АТ рецепторов 2 типа в уменьшении процессов воспаления сосудистой стенки и апоптоза нейронов в ишемизированной ткани мозга [14]. Возможно, что у исследованных пациентов имело место нарушение циркадных ритмов, т.к. известно, что у лиц, страдающих АГ, с СПАД “non-dipper” ночное количество вырабатываемого мелатонина ниже, чем у “dipper”, что объясняет нарушение суточного ритма сна и бодрствования [14]. Вместе с тем известно, что мелатонин не только позитивно влияет на показатели СПАД, но и способствует снижению основных параметров ЦАД — САДао, ПАДао, АІхао [16]. Таким образом, учитывая церебропротективный эффект БРА, в частности улучшение общей микроциркуляции головного мозга, включая надталамическую область, возможно, вечерний и двукратный прием валсартана косвенно

привел к большей секреции мелатонина в ночные часы, тем самым способствовал нормализации циркадного ритма и, как следствие, позитивным изменениям СПАД, включая снижение основных параметров циркадного ритма АД — суточной, дневной и ночной variability САД, ПАД; ЦАД у пациентов с АГ, перенесших ТИА.

Использование сартана утром и вечером в комбинации с утренним приемом ТД обеспечивало более выраженные положительные изменения показателей ЦАД — САДао и ДАДао, ПАДао, АІхао, РРА, ED, SEVR. Отчасти это обусловлено некоторыми механизмами, изложенными выше, и фармакокинетикой валсартана. Нельзя также не учитывать и органопротективные, в т.ч. вазопротективные эффекты комбинации препаратов, включающей валсартан. Установлено, что блокада АТ 1 типа на фоне применения БРА сопровождается торможением роста гипертрофированных гладкомышечных клеток, интимы сосудов и стимуляции их апоптоза, что тормозит процессы фиброза сосудистой стенки. Вместе с тем применение валсартана может опосредованно стимулировать АТ рецепторы 2 типа, в результате чего повышается образование NO, при восполнении дефицита которого происходит восстановление функции эндотелия [17].

Немаловажно и то, что современные ТД также обладают способностью увеличивать синтез сосудорасширяющих агентов (простагландина E2, простациклина), в результате чего улучшают демпфирующую функцию магистральных сосудов, в т.ч. аорты [18].

Таким образом, комбинированная терапия, включающая валсартан, при длительном использовании способствует улучшению упруго-эластических свойств аорты и может обеспечивать существенное снижение центрального САД и ДАД, ПАДао, АІхао, а также компенсаторное уменьшение ED.

Учитывая то, что основные показатели ЦАД, в частности САДао, ДАДао и ПАДао, АІхао, являются не только маркерами сосудистой жесткости, но и факторами риска развития кардио- и цереbrovasкулярных событий, можно предположить, что улучшение данных показателей на фоне комбинированной терапии, включающей валсартан (Вальсакор®) и ТД, приведет к улучшению прогноза у пациентов с АГ, перенесших ТИА в долгосрочной перспективе.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать более высокую эффективность приема валсартана перед сном в составе комбинированной АГТ у пациентов с АГ и недостаточным снижением АД в ночное время. Применение различных вариантов назначения валсартана и ТД в течение сут. у пациентов с АГ, перенесших ТИА, не только

обеспечивало достижение ЦУ АД, но и способствовало значительному улучшению основных показателей СМАД, а также ЦАД. Вместе с тем двукратный или только вечерний прием валсартана обеспечивал более выраженное улучшение основных показателей СМАД и ЦАД по сравнению с применением препарата в утренние часы. В то же время двукратный прием валсартана отличался достоверно большей частотой достижения ЦУ АД, способствовал нормализации СПАД у большинства

пациентов и более выраженному улучшению основных показателей СМАД, ЦАД по сравнению с однократным приемом препарата в утренние или вечерние часы.

Литературные данные и результаты проведенного клинического исследования показывают, что хронотерапевтический подход с использованием блокаторов РААС и, в частности, валсартана, является эффективным способом коррекции СПАД у пациентов с АГ, в т.ч. перенесших ТИА.

Литература

1. Sumin AN, Kolmykova YuA, Kukhareva IN, et al. Annual prognosis in patients with acute impairment of cerebral circulation: the role of the pathological ankle-brachial index. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2016; 12 (6): 638-44. (in Russ.) Сумин А.Н., Колмыкова Ю.А., Кухарева И.Н. и др. Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (6): 638-44. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-638-644.
2. Maier O, Menze BH, von der Gablentz J, et al. ISLES 2015 — A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI. *Med Image Anal* 2016; 35: 250-69. DOI: 10.1016/j.media.2016.07.009.
3. Kolokolov OV, Kolokolova AM, Lukina EV. Transient ischemic attack: management tactics and antiplatelet therapy for the prevention of cerebral infarction. *RMZ* 2013; 10: 532. (in Russ.) Колоколов О.В., Колоколова А.М., Лукина Е.В. Транзиторная ишемическая атака: тактика ведения больных и антитромбоцитарная терапия с целью профилактики инфаркта головного мозга. *PMЖ* 2013; 10: 532.
4. Parfenov VA. Transient ischemic attacks. *RMZ* 2001; 25: 1174-7. (in Russ.) Парфенов В.А. Транзиторные ишемические атаки. *PMЖ* 2001; 25: 1174-7.
5. Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova SA, et al. The prevalence of risk factors for the development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologija* 2014; 10: 4-12. (in Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
6. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28 (2): 384-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333d228.
7. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, et al. Chronopharmacology of angiotensin II-receptor blockers in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci* 2011; 115 (2): 196-204. DOI: 10.1254/jphs.10284FP.
8. Skibitsky VV, Kiselev AA, Fendrikova AV. The effectiveness of combination antihypertension therapy with considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Problems of Women's Health* 2016; 11 (4): 15-24. (in Russ.) Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Проблемы женского здоровья* 2016; 11 (4): 15-24.
9. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (6): 773-90. DOI: 10.2174/1381612820666141024150542.
10. Hermida RS, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005; 23: 1913-22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5lssn.
11. Hermida RS, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2005; 22: 755-76. DOI: 10.1080/07420520500180488.
12. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *J Pharmacol Sci* 2015; 127 (1): 62-8. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.09.004.
13. Mazzolai L, Daven V, Centeno C, et al. Assessment of angiotensin II receptor blockade in humans using a stan dardized angiotensin II receptorbinding assay. *Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 1201-8.
14. Leonova MV. Clinical pharmacology of AT II receptor antagonists: valsartan features. *Medical advice* 2014; 17: 66-71. (in Russ.) Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет* 2014; 17: 66-71.
15. Smolenskaya MH, Hermidab RC, Reinberg A, et al. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiology International* 2016; 33 (8): 943-1128. DOI: 10.1080/07420528.2016.1184678.
16. Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, et al. The effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial hypertension* 2017; 23 (2): 150-9. (in Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. *Артериальная гипертензия* 2017; 23 (2): 150-9. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159
17. Klingbeil AU, John S, Schneider MP et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 123-8.
18. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV. The vascular stiffness in patients with arterial hypertension: the potential for antihypertensive therapy. *Systemic hypertension* 2016; 13 (2): 17-23. (in Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии* 2016; 13 (2): 17-23.

Артериальная гипертензия во время занятий спортом у лиц среднего и пожилого возраста

Царева М. О., Корсунова Е. Н., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Проанализировать изменения артериального давления (АД) до и после спортивной нагрузки, в т.ч. с учетом диагноза артериальной гипертензии (АГ) и назначенной антигипертензивной терапии (АГТ) у спортсменов-ветеранов.

Материал и методы. Проводилось анкетирование для выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска, а также измерение АД в положении стоя в покое (до начала разминки) и непосредственно после спортивной нагрузки у 108 конкурентоспособных спортсменов в возрасте 40-72 лет. В этой работе учитывались: ранее установленный врачом диагноз «артериальная гипертензия» и характер терапии заболевания.

Результаты. 41% из всех обследованных имели повышенное систолическое АД (САД) и 29,6% — повышенное диастолическое АД (ДАД) еще до начала тренировки. После тренировочной нагрузки повышение САД регистрировали у 41%, а ДАД — у 50,9% спортсменов-участников. В условиях соревнований повышенное САД до начала разминки имели 61,8% всех исследуемых, повышенное ДАД — 35,3%. После соревновательной нагрузки повышение САД отмечалось у 67,6% спортсменов, а ДАД — у 41,2%. Среди спортсменов без диагноза АГ у 30,6% были зарегистрированы САД

>139 мм рт.ст. еще до начала разминки, и у 42% — после тренировочной нагрузки. У спортсменов с диагностированной АГ повышение САД до разминки отмечали в 56% случаев, после — в 60%. Эта тенденция была еще более выраженной во время соревнований. У спортсменов с АГ характер изменения АД при спортивных нагрузках статистически не зависел от наличия и регулярности АГТ.

Заключение. Практически половина спортсменов среднего и пожилого возрастов имеют диагноз АГ, из которых менее половины получают регулярную антигипертензивную терапию. У значительной части спортсменов-ветеранов отмечается повышение АД до и после спортивных нагрузок, в т.ч. у спортсменов, получающих постоянную АГТ, а также у трети лиц, не страдающих АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, спортсмены-ветераны, физическая нагрузка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-20-24>

Поступила 21/11-2017

Принята к публикации 02/02-2018

Arterial hypertension at sport activities in middle age and elderly sportsmen

Tsareva M. O., Korsunova E. N., Shmoilova A. S., Shvarts Yu. G.

V. I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University. Saratov, Russia

Aim. To analyze the changes of systemic arterial pressure (BP) before and after sport load, incl. the diagnosis of arterial hypertension (AH) and antihypertensive treatment, in veteran sportsmen.

Material and methods. Questionnaires were applied for the main cardiovascular risk factors assessment, and BP measurement upright resting (before warming up exercises) and just after the load in 108 competitive sportsmen 40-72 y.o. In the study, the previously set diagnosis of systemic hypertension was taken in consideration and its treatment type.

Results. Among all participants, 41% had increased systolic BP (SBP) and 29,6% — diastolic (DBP) at baseline. After exercises, increase of SBP was found in 41% and DBP — in 50,9%. During competition, baseline increase of SBP had 61,8% of all participants, increased DBP — 35,3%. After competition, increase of SBP was found in 67,6% sportsmen, of DBP — 41,2%. Among those with no AH diagnosis, 30,6% had SBP >139 mmHg at baseline, and 42% — after warming up. In

sportsmen with already diagnosed AH, raised SBP before warming up was found in 56%, after — 60%. The tendency was even more prominent during competitions. In AH sportsmen, the characteristics of BP change at sport loads did not differ significantly by the type and regularity of antihypertension drugs intake.

Conclusion. Almost a half of adult and elderly sportsmen have AH diagnosis, and of those less than a half do take regular antihypertensive therapy. Most of veteran sportsmen experience raised BP before and after sport load, including those taking regular therapy and a third of those not diagnosed with AH.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, veteran sportsmen, physical exercise.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 20–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-20-24>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (917) 217-03-04

e-mail: marina.summer235@gmail.com

[Царева М. О.* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Корсунова Е. Н. — к. м. н., ассистент кафедры, Шмойлова А. С. — клинический ординатор кафедры, Шварц Ю. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой].

Одним из действенных средств снижения смертности от всех причин, в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), признана регулярная физическая активность [1, 2]. Большинство исследований показало, что регулярные дозированные аэробные упражнения умеренной интенсивности связаны со снижением риска фатальных и нефатальных коронарных событий у лиц среднего возраста.

Несмотря на широкое признание преимуществ регулярной физической активности, некоторые исследования [3-5] продемонстрировали, что тренировка высокой интенсивности может быть связана с повышенным риском развития сердечной аритмии и даже первичной остановки сердца, особенно у предрасположенных лиц, уже имеющих ССЗ. В отдельных работах установлено, что занятия спортом для достижения результатов являются фактором высокого кардиоваскулярного риска [6]. Особого внимания в этом плане заслуживают показатели кардиоваскулярного риска у немолодых конкурентоспособных спортсменов. К последним относятся лица в возрасте >35 лет, участвующие в командных или индивидуальных видах спорта, требующих систематической подготовки и регулярного участия в соревнованиях для достижения результатов. Число таких спортсменов быстро растет. На последних «Всемирных ветеранских играх» участвовали 28210 спортсменов. Исследование этой группы лиц представляется весьма актуальным, потому что в данном возрасте люди могут уже обладать не только факторами риска (ФР), но и непосредственно ССЗ, протекающими бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. Одним из таких состояний является артериальная гипертензия (АГ). Интенсивные физические нагрузки и эмоциональный стресс, которые неизбежны в спорте для достижения результатов, могут сопровождаться резким повышением артериального давления (АД), увеличивать риск разрывов атеросклеротических бляшек и приводить к транзиторной активации системы свертывания крови и тромбообразованию [7], при этом длительно существующая неконтролируемая АГ под влиянием экстремальных физических нагрузок может усиливать уже существующую желудочковую дисфункцию у спортсменов и быть одним из весомых ФР внезапной смерти [8].

Важность обсуждаемой проблемы также обусловлена широким распространением АГ и тем, что АГ является одним из важнейших ФР сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. в России [9, 10]. Распространенность АГ среди спортсменов-ветеранов остается мало изученной темой, в той же мере, как и их осведомленность о заболевании, а также успешность антигипертензивной терапии (АГТ).

Цель исследования — проанализировать изменение АД до и после нагрузки в зависимости

от наличия диагноза АГ и получаемой АГТ у спортсменов-ветеранов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 108 конкурентоспособных спортсменов в возрасте 40-72 лет. Среди участников исследования 77 (71,3%) мужчин и 31 (28,7%) женщина, средний возраст — 53,6 лет, спортивный стаж ≥ 20 лет. Также к критериям включения относилось регулярное участие в соревнованиях областного, всероссийского или мирового уровня.

Анкетирование проводилось для выявления основных факторов сердечно-сосудистого риска при помощи модифицированного авторами опросника Говарда [11]. К опроснику были добавлены вопросы, касающиеся наличия, характера и регулярности АГТ у спортсменов, страдающих АГ, а также вопросы, характеризующие наличие у исследуемых симптомов ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. В представленной работе учитывали: ранее установленный врачом диагноз АГ, а также характер лечения этого заболевания. Лица, у которых такого диагноза не было, неоднократно измеряли свое АД в повседневной жизни, и ненормальных уровней не отмечали.

Для оценки реакции АД на тренировочную и на спортивную нагрузку исследовали один и тот же контингент на тренировке и на соревнованиях. Тренировка фехтовальщиков, продолжительностью 2-2,5 ч, включала в себя разминку, тренировку без противника и боевую практику, которая занимала >75% времени. Тренировка волейболистов, продолжительностью 2 ч, включала разминку, самостоятельную отработку навыков и технических приемов и учебные игры. Для того чтобы отследить колебания АД на фоне соревновательной нагрузки, обследовали спортсменов во время областных соревнований по волейболу среди ветеранов и чемпионата России по фехтованию среди ветеранов. Данные виды спорта по классификации Всемирной организации здравоохранения относятся к динамическим видам спорта средней интенсивности.

Проводилось измерение АД в положении стоя в покое (до начала разминки) и непосредственно после спортивной нагрузки в течение 3-4 мин после 5-6 боев для фехтовальщиков и 2-3 игр для волейболистов. Границами нормы считались значения АД 139/89 мм рт.ст. Измерение АД проводилось в соответствии с рекомендациями в положении стоя с использованием автоматического тонометра OMRON R1 осциллометрическим методом с местом наложения манжеты на запястье. Выбор такого тонометра и времени измерения обусловлен проведением исследования в условиях соревнований по фехтованию и невозможностью использования классической манжеты в связи с наличием экипировки фехтовальщика. Пределы допускаемой абсолютной погрешности для данного прибора при измерении давления воздуха в компрессионной манжете составили +/-3 мм рт.ст.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 с применением параметрических и непараметрических методов. В качестве характеристик групп использовались медианы, квартили и размах между максимальным и минимальными значениями. Динамику показателей оценивали при помощи критерия Kruskal-Wallis, сравнение частоты распространения признаков — Yates Chi-square и Fisher.

Таблица 1

Частота повышенного АД у спортсменов-ветеранов до и после спортивных нагрузок (%)

Значения АД	Тренировка		Соревнования	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
САД >139 мм рт.ст. (%)	41	41	61,8**	67,6**
ДАД >89 мм рт.ст. (%)	29,6	50,9*	35,3	41,2

Примечание: * — значимость ($p < 0,05$) изменений по сравнению с исходными значениями, ** — значимость ($p < 0,05$) отличий изменений во время тренировки и соревнований.

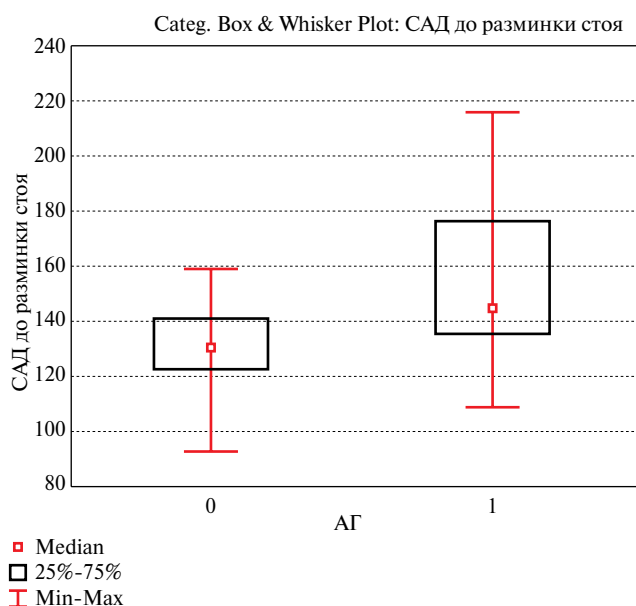


Рис. 1 САД до тренировки в зависимости от наличия диагноза АГ (Me, Q, Range).

Примечание: 0 — спортсмены без АГ, 1 — спортсмены с АГ.

Результаты

По результатам проведенного анкетирования 41% опрошенных имели диагноз АГ, из них 24% совсем не использовали АГТ, несмотря на повышение АД. 36% спортсменов с диагнозом АГ принимали антигипертензивные препараты (АГП) только при явном повышении АД, и лишь 40% получали регулярную АГТ и считали этот прием эффективным.

Исследование в ходе тренировки показало (таблица 1), что 41% из всех обследованных имели повышенное систолическое АД (САД) >139 мм рт.ст. и 29,6% — повышенное диастолическое АД (ДАД) >89 мм рт.ст. еще до начала разминки. После тренировочной нагрузки повышенное САД регистрировали с той же частотой (у 41%), а повышенное ДАД — у 50,9% осмотренных спортсменов, т.е. в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем до тренировки.

При исследовании в условиях соревнований было выявлено, что повышенное САД до начала разминки имели 61,8% всех исследуемых, повышенное ДАД — 35,3%. После соревновательной нагрузки повышение САД отмечено у 67,6% спортс-

менов, а ДАД — у 41,2%, т.е. лишь недостоверно чаще, чем до разминки.

Также была прослежена взаимосвязь между величиной АД и наличием диагноза АГ. Поскольку изменения САД и ДАД тесно коррелировали ($R=0,86$), в дальнейшем приводятся в большей мере результаты анализа САД.

Среди спортсменов, без диагноза АГ, у 30,6% был зарегистрирован уровень САД >139 мм рт.ст. еще до начала разминки и у 42% — после тренировочной нагрузки. У спортсменов с диагностированной АГ повышение САД до разминки отмечалось в 56% случаев, а после — в 60%. Следовательно, более чем половина обследуемых с диагнозом АГ даже до начала тренировки, т.е. в покое, имели повышение САД, а спортсмены без АГ чаще нормальное САД, однако и среди них практически у трети исследуемых фиксировали повышенное САД (рисунок 1).

Что касается ДАД, то спортсмены без АГ имели повышение ДАД в 18,5% случаев до разминки и с той же частотой (18,5%) — после тренировочной нагрузки. У спортсменов с АГ повышенное ДАД фиксировалось в 37% случаев до начала тренировки и в 42,6% — после, т.е. отмечалась тенденция, сходная с изменениями САД.

Зависимость от особенностей АГТ выглядела следующим образом. Среди лиц с диагнозом АГ повышенное САД до тренировочной нагрузки зарегистрировано у 50%, получающих регулярную АГТ, у 77% спортсменов, принимающих АГП эпизодически при повышении АД, и у 33%, знающих о наличии диагноза АГ, но не принимающих никаких АГП. Статистический анализ не выявил значимого влияния особенностей АГТ на показатели САД до нагрузки.

При измерении АД у тех же самых спортсменов перед соревнованиями было установлено, что САД на фоне соревновательной нагрузки у всех обследованных повышается значительно, чем перед тренировочной нагрузкой — повышенное САД регистрировали у 61,8% спортсменов. Почти все спортсмены (80%) с диагнозом АГ имели повышенное САД даже до начала разминки: максимально до 203 и 111 мм рт.ст. (рисунок 2).

После соревновательной нагрузки 100% спортсменов-ветеранов с АГ имели САД выше нормы,

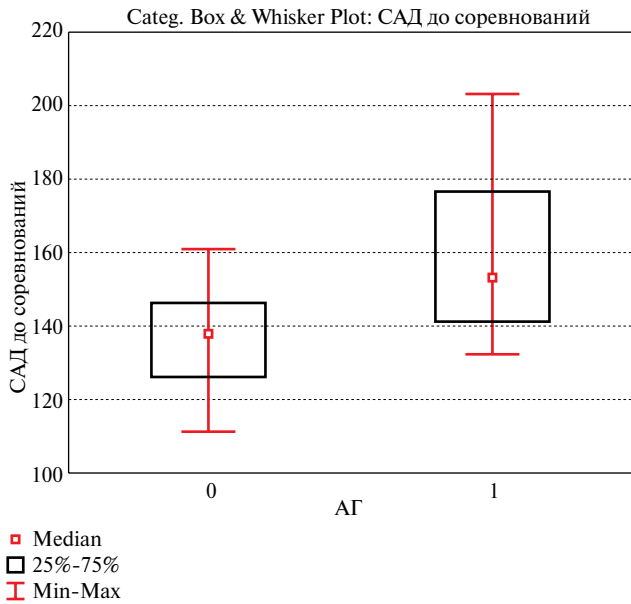


Рис. 2 САД до соревнований в зависимости от наличия диагноза АГ (Me, Q, Range).

Примечание: 0 — спортсмены без АГ, 1 — спортсмены с АГ.

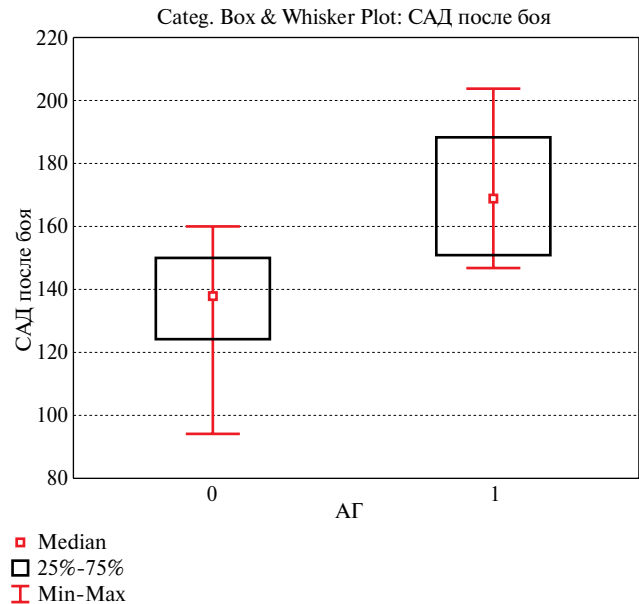


Рис. 3 САД после соревнований в зависимости от наличия диагноза АГ (Me, Q, Range).

Примечание: 0 — спортсмены без АГ, 1 — спортсмены с АГ.

причем повышение отмечалось до весьма значительных величин — максимально до 204 и 113 мм рт.ст. (рисунок 3).

Показатели ДАД в группе спортсменов с АГ также существенно повышались: у 60% — до разминки, у 73% — после соревновательной нагрузки.

Что касается индиви дуальных колебаний уровня АД (рисунок 4), то после тренировочной нагрузки отмечен рост САД как среди лиц с АГ, так и среди большинства спортсменов без нее ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание то, что среди некоторых спортсменов с диагнозом АГ после тренировочной нагрузки АД несколько снижалось. Подобная тенденция отмечается в значительно меньшей степени по результатам соревнований.

Обсуждение

Среди исследуемых спортсменов наблюдается такая же распространенность АГ, как и среди населения РФ среднего и пожилого возрастов, не имеющего отношения к спорту [12, 13]. Однако в настоящем исследовании отмечается повышение АД перед тренировкой среди спортсменов, успешно лечащихся от АГ, а также без диагноза АГ, и не фиксирующих повышения АД в повседневной жизни вне тренировочного процесса.

Обращает на себя внимание значительная частота и выраженность повышения уровня АД среди спортсменов с диагнозом АГ, особенно после соревновательной нагрузки, что может свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых событий у этих спортсменов, возникающих на фоне стрессовой ситуации в условиях соревнований. В то же время после тренировочной нагрузки, где в меньшей сте-

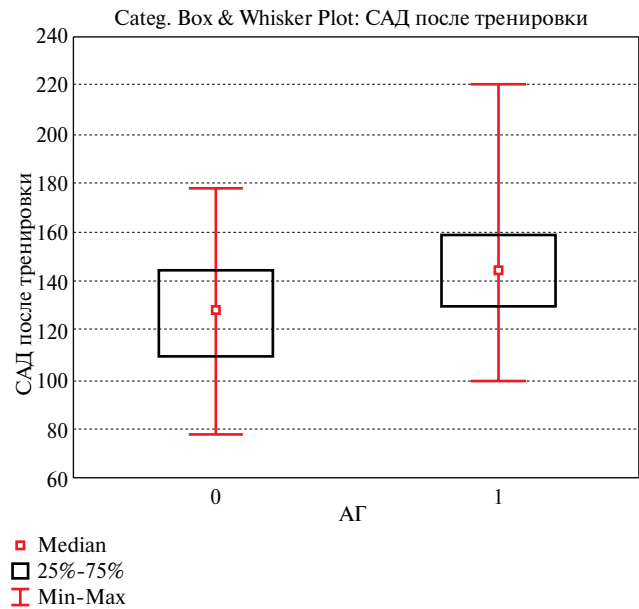


Рис. 4 САД после тренировки в зависимости от наличия диагноза АГ (Me, Q, Range).

Примечание: 0 — спортсмены без АГ, 1 — спортсмены с АГ.

пени выражен стрессовый компонент, выявляется некоторое снижение АД у ряда спортсменов, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии таких нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы для этой группы лиц, и соответствует результатам некоторых исследований [1, 2].

По результатам анкетирования почти половина исследуемых спортсменов-ветеранов с диагнозом АГ получает регулярную АГТ, что соответствует данным литературы, касающимся российской популя-

ции. Оказалось, однако, что среди этих спортсменов чаще, чем даже у не лечащихся, регистрируются повышенные уровни АД как до, так и после тренировки. Последнее может свидетельствовать либо о неадекватном подборе плановой АГТ, либо о необходимости нестандартного подхода к коррекции АД у таких пациентов.

Очевидно “повышенное” АД у обследуемых до и после спортивных нагрузок можно считать повышенным лишь условно, поскольку нормы разработаны для состояния покоя и пока не существует четких рекомендаций по интерпретации величины АД в изучаемых условиях. Однако выявленные тенденции: “нормальное” АД у половины спортсменов, зависимость результатов измерений от наличия АГ позволяет в определенной мере опираться на установленные границы. В этом контексте несколько неожиданным и важным представляется диагностика повышенного АД у ряда лиц, у которых АД было нормальным при рутинном измерении в домашних и поликлинических условиях, и не был установлен диагноз АГ. Результаты работы и общая практика показывают, что такие случаи встречаются нередко. Поскольку у этих спортсменов и после нагрузки фиксируется более высокое САД и особенно ДАД, вряд ли такая ситуация может расцениваться как нормальная физиологическая реакция на тренировку и соревнования. Все это заставляет задуматься о необходимости

выделения нового понятия — “спортивная гипертензия”. Представляется, что в этом случае, также как в отношении спортсменов с АГ и повышением АД перед и после занятий спортом, можно обсуждать возможность дополнительного приема АГП непосредственно перед соревнованиями. Последнее кажется вполне приемлемым, хотя четких показаний и критериев эффективности в этом плане пока не разработано, и проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Все вышесказанное также подчеркивает необходимость проведения среди немолодых спортсменов регулярного врачебного контроля, в т.ч. измерения АД на тренировках, с целью выявления ФР кардиоваскулярных осложнений, их своевременной коррекции и адекватного подбора АГТ.

Заключение

Практически половина спортсменов среднего и пожилого возрастов имеют диагноз АГ, из которых менее половины получают регулярную АГТ.

У значительной части спортсменов-ветеранов отмечается повышение АД до и после физической нагрузки, при этом треть спортсменов, не регистрирующих в повседневной жизни повышенное АД, имеют во время тренировки и соревнований повышенное САД >139 мм рт.ст. и ДАД >89 мм рт.ст.

Характер изменения АД при спортивных нагрузках у лиц с диагностированной АГ статистически не зависел от наличия и регулярности АГТ.

Литература

- Borjesson M, Urhausen A, Koudi E, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prevent Cardiol* 2011; 18 (3): 446-58. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833bo969.
- Sofia F, Capalbo A, Cesari F, et al. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prevent Cardiol* 2008; 15 (3): 247-57. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f232ac.
- Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Internal Med* 2014; 275 (2): 93-103. DOI: 10.1111/joim.12184.
- Skalik R, Furst B. Heart failure in athletes: pathophysiology and diagnostic management. *E-Journal of Cardiology Practice* 2017; 14 (35). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice>.
- Bohm P, Scharhag J, Meyer T. Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prevent Cardiol* 2016; 23 (6): 649-56. DOI: 10.1177/2047487315594087.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36 (41): 2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Sheppard MN. Aetiology of sudden cardiac death in sport: a histopathologist's perspective. *Br J Sports Med* 2012; 46: i15-21. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091415.
- Shlyakhto EV, Arutyunov G, Belenkov U, Ardashov A. Sudden cardiac death. М.: Medpractica-M 2015; 704 p. (in Russ.) Шляхто Е., Арутюнов Г., Беленков Ю., Ардашев А. Внезапная сердечная смерть. М.: “Медпрактика-М” 2015; 704 с. ISBN: 978-5-98803-349-3.
- Chazova I, Oshchepkova E, Zhernakova J. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. (Clinical recommendations). *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 3-30. (in Russ.) Чазова И., Ощепкова Е., Жернакова Ю. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. (Клинические рекомендации). *Кардиологический вестник* 2015; 1: 3-30.
- Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. (in Russ.) Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42.
- De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension into Hypertension: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2009; 54 (5): 974-80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129031.
- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 9-13. (in Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1): 9-13.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 13 (4): 4-14. (in Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.

Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Бернс С. А.^{1,2}, Шмидт Е. А.¹, Нагирняк О. А.¹, Жидкова И. И.¹, Литвинова М. Н.³, Барбараш О. Л.¹

¹ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово; ²ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ “Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша”. Кемерово, Россия

Цель. Изучение ассоциации сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) с развитием неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКС↓ST).

Материалы и методы. В регистр пациентов с ОКС↓ST за 2009г были включены 415 пациентов. Основную группу длительного (5-летнего) наблюдения составили 385 человек. Измерение СЛСИ проводили с помощью аппарата VaSera-1000 (Япония). Конечной точкой считали смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализацию с нестабильной стенокардией, ишемический инсульт. Сочетание исходов объединяли понятием комбинированная конечная точка. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 16.2.1 фирмы Softwa (Бельгия). Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) <0,05.

Результаты. Пациенты с наличием конечной точки были достоверно (p=0,003) старше, чаще имели постинфарктный кардиосклероз (p=0,00018) и проведенное коронарное шунтирование в анамнезе (p=0,008), более высокий балл по шкале GRACE (p=0,00003); у этой группы пациентов чаще диагностировали стенозы брахиоцефальных артерий любой степени (p=0,012), ишемические изменения на ЭКГ (p=0,04) и более низкую фракцию выброса левого желудочка (p=0,0002) при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, характеризующимися благоприятным исходом. У пациентов,

с наличием неблагоприятных исходов в течение 5-летнего наблюдения, показатель СЛСИ справа (p=0,046) и СЛСИ средний (p=0,04) были достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом. Показатель СЛСИ >8,55 ассоциирован с возникновением неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с ОКС↓ST в течение 5 лет наблюдения, а показатель СЛСИ ≥9,15 с развитием летальных исходов.

Заключение. С возникновением неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с ОКС↓ST в течение 5 лет наблюдения ассоциированы следующие клинико-инструментальные параметры: более старший возраст, наличие перенесенного инфаркта миокарда и коронарного шунтирования в анамнезе, ишемических изменений на ЭКГ, снижения фракции выброса левого желудочка, более высокого балла по шкале GRACE на момент госпитализации и повышения СЛСИ >8,55 по результатам сфигмоманометрии, что позволяет использовать их в качестве предикторов отдаленных неблагоприятных исходов. Показатель СЛСИ ≥9,15 может быть использован в качестве маркера общих смертельных исходов у пациентов с ОКС↓ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, неблагоприятный исход.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 25–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-25-31>

Поступила 10/07-2017

Принята к публикации 18/12-2017

Role of cardiac-ankle vascular index in prediction of long term adverse outcomes in patients with non ST elevation acute coronary syndrome

Berns S. A.^{1,2}, Schmidt E. A.¹, Nagirniak O. A.¹, Zhidkova I. I.¹, Litvinova M. N.³, Barbarash O. L.¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; ³L. S. Barbarash Kemerovskaya Oblast Clinical Cardiological Dispensary. Kemerovo, Russia

Aim. Evaluation of the association of cardiac-ankle vascular index and development of adverse outcomes in patients after non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS).

Material and methods. To the registry of NSTEMACS in 2009. Totally, 415 patients had been included. The group of main long term (5-year) follow up consisted of 385 persons. Measurement of cardiac-ankle

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (905) 960-56-15, +7 (3842) 64-45-71

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

[Бернс С. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры внутренних болезней, Шмидт Е. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Нагирняк О. А. — м.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Жидкова И. И. — к.м.н., кардиолог, н.с. лаборатории патологии кровообращения, Литвинова М. Н. — кардиолог, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор].

vascular index (CAVI) was done with the VaSera-1000 (Japan) equipment. As the endpoints, death, non-fatal myocardial infarction, unstable angina hospitalization, ischemic stroke were taken. Combination of the outcomes was labeled as combinatory endpoint. Statistics was done with Statistica v.8.0, MedCalc v.16.2.1. For the risk evaluation, the odds ratio (OR) was calculated with 95% confidence interval (95% CI). Differences in the comparison groups were taken as significant with $p < 0,05$.

Results. The endpoint patients were significantly ($p=0,003$) older, more commonly had postinfarction atherosclerosis ($p=0,00018$) and anamnesis of coronary bypass grafting ($p=0,008$), higher GRACE score ($p=0,00003$); brachiocephal arteries stenosis were diagnosed more commonly in this group ($p=0,012$), as the ischemic ECG changes ($p=0,04$) and lower ejection fraction of the left ventricle ($p=0,0002$) at admittance to hospital, comparing with the patients with positive outcome. In patients with adverse outcomes during 5 year follow-up, the right CAVI ($p=0,046$) and middle CAVI ($p=0,04$) were significantly higher

than in positive outcome patients. Value of CAVI $>8,55$ was associated with adverse cardiovascular events in NSTEMI patients during 5 years follow-up, and CAVI $\geq 9,15$ was associated with fatal outcomes.

Conclusion. The following clinical and instrumental parameters are associated with adverse cardiovascular events in NSTEMI patients during 5 year follow-up: older age, anamnesis of myocardial infarction and coronary bypass surgery, ischemic ECG changes, decreased left ventricle ejection fraction, higher GRACE score at admission and CAVI $>8,55$ by sphygmomanometry. This makes possible to use these parameters as the predictors of long term adverse outcomes. Value of CAVI $\geq 9,15$ can be used as a marker of general fatal outcomes in NSTEMI.

Key words: non-ST-elevation acute coronary syndrome, cardiac-ankle vascular index, adverse outcome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-25-31>

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ↓ST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, КТ — конечные точки, КШ — коронарное шунтирование, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС↑ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС↓ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

Введение

Согласно публикациям в современных литературных источниках пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) имеют худший отдаленный прогноз по сравнению с больными с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST): через 6 мес. летальность в обеих группах пациентов составляет ~12-13%, а через 4 года после первичной госпитализации смертность в группе пациентов с ОКС↓ST в 2 раза выше по сравнению с больными с ОКС↑ST [1]. Больные с ОКС↓ST представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних этот синдром может протекать весьма благоприятно, у других — сопровождаться развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании [2] продемонстрировано, что у пациентов, госпитализированных с нестабильной стенокардией (НС), неблагоприятные кардиоваскулярные события развились у 56,20%, причем более чем у половины из них в первые 3 мес. после выписки из стационара, а по данным 5 лет наблюдения [3] показатель составил 74,10%.

С увеличением числа пациентов, перенесших ОКС, увеличивается актуальность проблемы определения новых факторов риска (ФР), влияющих на долгосрочный прогноз заболевания. Жесткость сосудистой стенки, оцененная методом определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) может являться предиктором развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений. Однако, с одной стороны, существуют сведения о корреляции между СЛСИ, толщиной комплекса интима-медиа и с выраженностью атеросклероти-

ческого поражения коронарных артерий, с другой, имеются исследования, доказывающие отсутствие взаимосвязи между СЛСИ и коронарным атеросклерозом, а также развитием сердечно-сосудистых осложнений [4].

Цель исследования — изучение ассоциации СЛСИ с развитием неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОКС↓ST.

Материал и методы

Проведено сплошное, проспективное, регистровое исследование. В период с января по декабрь 2009г на базе Кемеровского кардиологического центра был создан регистр больных, поступивших в приемное отделение с клиническим диагнозом ОКС↓ST. За указанный период в регистр согласно критериям включения/исключения вошли 415 пациентов. Протокол научного исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Критериями включения пациентов в регистр являлись: наличие клиники НС ИВ, ПКС классов по классификации Braunwald E. с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде депрессии сегмента ST либо инверсии зубца T; тропонин-позитивный инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМ↓ST). К критериям исключения относились: элевация сегмента ST на ЭКГ; ОКС↓ST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ). За период с 15.01.2009г по 28.12.2009г в регистр включены 415 последовательно госпитализированных пациентов с ОКС↓ST.

Схема обследования пациентов включала стандартный перечень клинико-диагностических процедур кардиологического стационара: регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиография, цветное ду-

Таблица 1

Распределение КТ у пациентов, госпитализированных с ОКС↓ST, в течение последующих 5 лет наблюдения

Конечные точки	Период наблюдения					Всего
	1-12 мес.	13-24 мес.	25-36 мес.	37-48 мес.	49-60 мес.	
Общая смертность, n (%)	25 (40,98)	9 (14,75)	10 (16,39)	7 (11,48)	10 (16,39)	61 (100)
Смерть от ССЗ, n (%)	16 (34,78)	8 (17,39)	8 (17,39)	5 (10,87)	9 (19,57)	46 (100)
ИМ, n (%)	23 (41,07)	11 (19,64)	6 (10,71)	7 (12,5)	9 (16,07)	56 (100)
НС, n (%)	61 (49,59)	20 (16,26)	10 (8,13)	7 (5,69)	25 (20,33)	123 (100)
ОНМК, n (%)	6 (19,35)	6 (19,35)	2 (6,45)	6 (19,35)	11 (35,5)	31 (100)
ККТ, n (%)	115 (42,44)	46 (16,97)	28 (10,33)	27 (9,96)	55 (20,3)	271 (100)

Примечание: % рассчитывался построчно.

плексное сканирование периферических артерий на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5-7 МГц (для брахиоцефальных артерий), конвексного датчика с частотой 2,5-3 МГц и линейного — 5 МГц (для артерий нижних конечностей). В случае подписания информированного согласия пациенту назначали диагностическую коронароангиографию с последующим ЧКВ по показаниям. В условиях стационара все пациенты при отсутствии противопоказаний получали антикоагулянтную, антиагрегантную и коронароактивную терапию.

На 10 сут. стационарного этапа, после стабилизации состояния, всем пациентам в регистре измеряли СЛСИ и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью аппарата VaSera-1000 (Япония). Критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения ЛПИ <0,9.

За пять лет наблюдения была потеряна связь с 30 пациентами, таким образом, группу длительного наблюдения составили 385 человек. Клинические характеристики выборки следующие: 56,8% пациентов были мужчины, медиана возраста составила 61 (55; 69) лет. Соотношение диагнозов ИМ↓ST/НС при выписке имели 50,90/49,10% пациентов, соответственно. 141 (36,62%) пациент в анамнезе имел постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), 47 (12,21%) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 301 (78,18%) пациентов имели до включения в регистр стенокардию длительностью ≥2 мес. Реваскуляризацию ранее проводили у 60 (15,60%) пациентов, из них у 23 (5,90%) — КШ, а у 37 (9,60%) — ЧКВ. Сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 74 (19,20%), артериальная гипертензия (АГ) — у 346 (89,90%) пациентов. Индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² на момент поступления был оценен у 305 (69,20%) пациентов, 156 (40,50%) человек — курильщики.

Конечными точками (КТ) являлись смерть, нефатальный ИМ или госпитализация с НС, ишемический инсульт. Сочетание исходов объединяли понятием комбинированная конечная точка (ККТ).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 16.2.1 фирмы Softwa (Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные — в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух групп

по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовали построение таблиц сопряженности с последующим расчетом χ^2 Пирсона. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) <0,05.

Результаты

В течение 60 мес. после выписки из стационара у 178 (47,10%) из 378 пациентов зарегистрировано развитие одной и более КТ. Выполненные за 60 мес. ЧКВ или КШ не считались в настоящем исследовании КТ. У 178 (47,10%) пациентов зарегистрировано в целом 271 КТ: у 104 (58,40%) — одна, у 58 (32,50%) — по 2 КТ, у 13 (7,30%) — по три, у 3 человек — 4 КТ (1,70%) (таблица 1). Следует отметить, что в таблице указаны случаи госпитализации, а не количество госпитализированных пациентов, поскольку у одного пациента могло быть несколько госпитализаций.

По результатам проведенного анализа пациенты с наличием КТ были достоверно (p=0,003) старше, чаще имели ПИКС (p=0,00018) и проведенное КШ в анамнезе (p=0,008), более высокий балл по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (p=0,00003) при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, характеризующимися благоприятным исходом (таблица 2). Следует отметить, что такие анамнестические факторы, как СД 2 типа, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), АГ, фибрилляция/трепетание предсердий, встречались недостоверно чаще среди пациентов с неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами, характеризующимися благоприятным течением заболевания. Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, у пациентов с наличием КТ значимо чаще диагностировались любой степени стенозы брахиоцефальных артерий (p=0,012), ишемические изменения на ЭКГ при поступлении в стационар (p=0,04) и более низкая фракция выброса левого желудочка

Клинико-anamnestические характеристики в группах пациентов с ОКК↓ST в зависимости от 5-летнего исхода

Параметры	Группы		p
	ККТ за 60 мес. (I группа), n=178	Благоприятный исход (II группа), n=200	
Пол мужской, n (%)	78 (56,18)	118 (59,0)	0,58000
Возраст, Me (Q25;Q75), лет	62 (57;70)	60 (53;67)	0,00300
Диагноз ИМ при выписке, n (%)	80 (44,94)	92 (46,00)	0,84000
ПИКС в анамнезе, n (%)	82 (46,07)	55 (27,50)	0,00018
ОНМК в анамнезе, n (%)	23 (12,92)	23 (11,50)	0,67000
ЧКВ в анамнезе, n (%)	20 (11,2)	17 (8,5)	0,37000
КШ в анамнезе, n (%)	17 (9,55)	6 (3,00)	0,00800
СД 2 типа, n (%)	38 (21,35)	33 (16,50)	0,23000
ХСН в анамнезе, n (%)	34 (19,10)	28 (14,00)	0,18000
АГ в анамнезе, n (%)	162 (91,01)	179 (89,50)	0,62000
Стенокардия в анамнезе, n (%)	145 (81,46)	152 (76,00)	0,20000
Курение, n (%)	69 (38,76)	83 (42,00)	0,59000
ФП/ТП, n (%)	25 (14,04)	19 (9,50)	0,17000
ИМТ, Me (Q25;Q75), кг/м ²	28,70 (25,24;32,65)	29,00 (25,51;32)	0,88000
ИМТ >25, n (%)	137 (76,97)	160 (80,0)	0,47000
Риск GRACE, Me (Q25;Q75), баллы	104 (88;123)	94 (79;115)	0,00003
Ишемические изменения по ЭКГ, n (%)	112 (62,9)	105 (52,5)	0,04000
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	24 (13,48)	16 (8,00)	0,00830
СКФ по формуле MDRD, Me (Q25;Q75), мл/мин/1,73 м ²	67,71 (54,78;80,64)	68,74 (57,58;84,25)	0,36000
Killip II-IV, n (%)	12 (6,74)	6 (3,00)	0,08800
Стенозы БЦА, n (%)	64 (41,56) n=154	64 (41,56) n=176	0,01200
Стенозы БЦА >50%, n (%)	20 (12,98) n=154	13 (7,39) n=176	0,09000
Стенозы АНК, n (%)	40 (29,63) n=135	32 (22,38) n=143	0,17000
Стенозы АНК >50%, n (%)	24 (17,78) n=135	17 (11,89) n=143	0,17000
СЛСИ справа	8,85 (7,8;9,5)	8,10 (7,1;9,2)	0,04600
СЛСИ слева	8,95 (7,5;9,6)	8,25 (7,05;9,35)	0,08900
ЛПИ справа	1,04 (0,96;1,17)	1,05 (0,94;1,16)	0,56000
ЛПИ слева	1,06 (0,95;1,19)	1,05 (0,94;1,13)	0,25000
СЛСИ средний	8,85 (7,7;9,55)	8,28 (7,06;9,2)	0,04000

Примечание: АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, MDRD — Modification of diet in renal disease, формула расчета СКФ, Q25 — 25-й квартиль, Q75 — 75-й квартиль.

(ФВ ЛЖ) ($p=0,0002$) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. По результатам проведенной на госпитальном этапе коронароангиографии достоверных различий в поражении коронарного русла не выявлено.

По результатам выполненного исследования установлено, что у пациентов с наличием неблагоприятных исходов в течение 5-летнего наблюдения показатель СЛСИ справа ($p=0,046$) и СЛСИ средний ($p=0,04$) были достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом (таблица 2).

Для упрощения вычислений риска и повышения эффективности были найдены пороговые зна-

чения всех количественных факторов с помощью ROC-анализа и определены оптимально подходящие показатели чувствительности, специфичности и индикаторные значения (таблица 3).

Пороговыми значениями явились: для ФВ ЛЖ $\leq 52\%$, для возраста >54 лет. С помощью этих значений закодированы факторы посредством использования бинарной системы: 1 — имеется данный фактор, 0 — отсутствует. В таблице 4 представлен однофакторный анализ для показателей, влияющих на развитие отдаленного неблагоприятного исхода.

По результатам сфигмоманометрии, проведенной на годовом этапе, выявлены значимо большие

Таблица 3

Пороговые значения показателей, увеличивающих вероятность развития КТ в течение 5 лет у пациентов с ОКС↓ST

Показатели	Значения	AUC	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст, лет	>54	0,589	0,0021	76,71	56,00
ФВ ЛЖ, %	≤52	0,611	0,0001	60,00	76,20
Шкала GRACE, баллы	>99	0,699	0,0002	59,80	60,00
СЛСИ средний	>8,55	0,648	0,0060	69,00	71,00

величины СЛСИ справа и слева, СЛСИ среднего у пациентов при летальном исходе по сравнению с выжившими пациентами (таблица 5). С помощью ROC-анализа найдено пороговое значение для среднего СЛСИ у пациентов с общей смертностью и пациентов со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Показатель СЛСИ $\geq 9,15$ ассоциирован с общей смертностью у пациентов с ОКС↓ST. Площадь под ROC-кривой — 0,734, качество модели хорошее. Чувствительность — 81,82%, специфичность — 71,33% ($p > 0,046$). Показатель СЛСИ $\geq 9,15$ также ассоциирован со смертностью от ССЗ у пациентов с ОКС↓ST. Площадь под ROC-кривой — 0,787, качество модели хорошее. Чувствительность — 81,82%, специфичность — 71,33% ($p < 0,0001$). Далее для СЛСИ $\geq 9,15$ рассчитали ОШ для обеих групп в сравнении с группой благоприятного прогноза (без летальных исходов): ОШ = 5,45 ДИ 95% 1,39-28,20 и ОШ = 8,50 ДИ 95% 1,48-68,00, соответственно.

Обсуждение и заключение

С учетом непрерывно увеличивающейся продолжительности жизни в экономически развитых странах является актуальной проблема выявления независимых ФР отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий за пятилетний период наблюдения у больных ОКС↓ST в настоящем исследовании была сопоста-

Таблица 4

Результаты однофакторного анализа факторов, влияющих на развитие КТ в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов, перенесших ОКС↓ST

Факторы	ОШ	ДИ
КШ в анамнезе	3,40	1,32-8,86
СЛСИ средний $> 8,55$	3,30	1,68-6,44
Возраст > 54 лет	2,58	1,65-4,03
ФВ ЛЖ $\leq 52\%$	2,58	1,65-4,03
ПИКС	2,27	1,48-3,48
Шкала GRACE (баллы) > 99	2,03	1,35-3,06
Ишемические изменения на ЭКГ	1,55	1,03-2,34

вима с таковой в европейских работах [3, 5]. Настоящее исследование подтверждает влияние ранее изученных клинических факторов на прогнозирование отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС↓ST. В английском исследовании PRAIS-UK (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom) [6] смертность от ССЗ составила 56% от общей смертности за 10 лет, при этом факторами, вошедшими в регрессию Кокса, явились: возраст > 60 лет (ОШ = 1,92), возраст > 70 лет (ОШ = 4,96), предшествующая ХСН IА-IВ стадии (ОШ = 1,74), ПИКС в анамнезе (ОШ = 1,3), ишемические изменения на ЭКГ (ОШ = 2,1), ЧКВ в течение 6 мес. после индексного события (ОШ = 0,56), регулярный прием статинов и аспи-

Таблица 5

Связь результатов сфигмоманометрии с 5-летним летальным исходом, Me (Q25;Q75)

Признак	Группы			P
	Общая смертность (I), n=61	Смертность от ССЗ (IA), n=46	Пациенты без летального исхода (II), n=120	
СЛСИ справа	9,4 (9,1; 9,7)	9,4 (9,2; 9,6)	8,35 (7,2; 9,3)	$P_{I-II} = 0,048$ $P_{IA-II} = 0,017$
СЛСИ слева	9,6 (9,1; 10,3)	9,6 (9,3; 9,9)	8,4 (7,2; 9,4)	$P_{I-II} = 0,005$ $P_{IA-II} = 0,009$
ЛПИ справа	0,99 (0,93; 1,08)	1,02 (0,99; 1,08)	1,06 (0,94; 1,16)	$P_{I-II} = 0,28$ $P_{IA-II} = 0,74$
ЛПИ слева	1,07 (0,85; 1,15)	1,1 (1; 1,15)	1,06 (0,94; 1,15)	$P_{I-II} = 0,94$ $P_{IA-II} = 0,38$
СЛСИ средний	9,55 (9,2; 10,0)	9,55 (9,3; 9,85)	8,45 (7,25; 9,35)	$P_{I-II} = 0,009$ $P_{IA-II} = 0,0028$

рина в течение первых 6 мес. (ОШ =0,62). Подобные результаты были получены в представленном исследовании.

По результатам эхокардиографии отмечена достоверно более низкая ФВ ЛЖ у пациентов с наличием неблагоприятных исходов, по сравнению с пациентами из группы благоприятного прогноза. Полученные результаты согласуются с китайским исследованием [7] о влиянии ФВ ЛЖ на 6-месячный прогноз у пациентов с ОКС. С риском развития неблагоприятных коронарных событий связан возраст пациента. В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012г, показано, что риск смерти и неблагоприятных коронарных событий в течение 12 мес. после ЧКВ возрастает у пациентов >50 лет [8]. В ходе трехмесячного наблюдения за пациентами после ОКС↓ST продемонстрировано, что риск неблагоприятного события возрастал у пациентов >45 лет [9]. Роль шкалы GRACE в долгосрочном прогнозе у пациентов после ОКС была подтверждена опубликованным в 2007г исследованием, в котором показано, что при добавлении к шкале GRACE таких факторов, как наличие или отсутствие в анамнезе ПИКС и/или ХСН, позволяло увеличить прогностическую ценность шкалы, при этом она была эффективной для долгосрочного прогноза — от 6 мес. до 4 лет [10]. Сумма баллов по шкале GRACE значимо различалась при разделении пациентов на группы в зависимости от произошедших у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при этом всегда была выше у пациентов с наличием неблагоприятных событий. Установленное в настоящем исследовании влияние наличия ПИКС в анамнезе на прогноз пациентов с ОКС подтверждено также в других исследованиях [5, 11].

Однако, наряду с общеизвестными клиническими ФР, описанными выше, неблагоприятное прогностическое влияние оказывает и такой параметр, как СЛСИ. Известно, что жесткость сосудистой стенки является интегральным показателем, определяемым не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но также и регуляторными механизмами, среди которых активность симпатической нервной системы и эндотелиальная функция играют ключевую роль. Ремоделирование сосудов ассоциируется с высоким риском развития и прогрессирования атеросклероза. СЛСИ позволяет оценить жесткость сосудов вне зависимости от уровня растягивающего артериального давления, действующего на стенку артерии в момент регистрации пульсовой волны, отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий [4]. В настоящем исследовании также показано, что у пациентов, с неблагоприятными исходами в течение 5-летнего наблюдения,

показатель СЛСИ был достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным прогнозом, что может свидетельствовать о важной роли данного показателя в оценке вероятности реализации неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде после перенесенного острого коронарного события. Установлено, что с развитием общих смертельных исходов и исходов от ССЗ ассоциирован показатель СЛСИ $\geq 9,15$. Полученные результаты согласуются с исследованиями, проводимыми ранее. В исследовании 2014г показано, что пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) с высоким показателем СЛСИ $\geq 9,0$ имели чаще в анамнезе ПИКС и АГ при сравнении с группой пациентов с СЛСИ $< 8,0$ [4]. В другом исследовании установлено влияние наличия периферического атеросклероза на взаимосвязь между показателем СЛСИ и числом пораженных коронарных артерий [12]. В то же время изучение ассоциации СЛСИ с различными типами диастолической дисфункции у больных со стабильными формами ИБС не показало значимой связи [13]. В исследовании на выборке пациентов с ИБС, подвергшихся КШ, вероятность возникновения ККТ возрастала с увеличением СЛСИ, наличием стенозов каротидных артерий с двух сторон, а также при сочетании КШ с тромбэктомией ($p=0,04$). При многофакторном анализе независимая взаимосвязь с риском развития ККТ отмечена для наличия стенозов каротидных артерий с двух сторон и увеличения СЛСИ, из чего был сделан вывод, что оценку СЛСИ целесообразно проводить до операции КШ для выделения больных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [14]. По результатам выполненного однофакторного анализа настоящего исследования с развитием неблагоприятных исходов в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов, перенесших ОКС↓ST ассоциированы: возраст пациентов >54 лет, ФВ ЛЖ $\leq 52\%$, СЛСИ средний $> 8,55$, наличие КШ и ПИКС в анамнезе, показатель шкалы GRACE > 99 баллов и признаки ишемии на ЭКГ.

Таким образом, с возникновением неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с ОКС↓ST в течение 5 лет наблюдения ассоциированы следующие клинико-инструментальные параметры: более старший возраст пациентов, наличие перенесенного ИМ и КШ в анамнезе, наличие ишемических изменений на ЭКГ, снижение ФВ ЛЖ, более высокий балл по шкале GRACE на момент госпитализации и повышение СЛСИ $> 8,55$ по результатам сфигмоманометрии, что позволяет использовать их в качестве предикторов отдаленных неблагоприятных исходов. Показатель СЛСИ $\geq 9,15$ может быть использован в качестве маркера общих смертельных исходов и исходов от ССЗ у пациентов с ОКС↓ST.

Литература

1. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31 (22): 2755-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326.
2. Markova IA, Medvedeva EA, Gelis LG, et al. Stratification of the risk of recurrent coronary events in individuals with unstable angina in long-term follow-up. *Lechebnoe delo* 2013; 6: 31-7. (in Russ.) Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. и др. Стратификация риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. *Лечебное Дело: научно-практический терапевтический журнал* 2013; 6: 31-7.
3. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, et al. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, Area. *Am J Cardiol* 2015; 115 (2): 171-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.019.
4. Sumin AN, Osokina AV, Scheglova AV, et al. Can we use cardio-ankle vascular index to estimate the prevalence of atherosclerosis in patients with coronary heart disease? *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)* 2014; 1: 45-9. (in Russ.) Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Можно ли с помощью сердечно-лodyжечного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца? *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2014; 1: 45-9.
5. Zhang B, Shen DP, Zhou XC, et al. Long-term prognosis of patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing different treatment strategies. *Chin Med J* 2015; 128 (8): 1026-31. DOI: 10.4103/0366-6999.155071.
6. Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, et al. Rates and causes of death from non ST elevation acute coronary syndromes: ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 490-4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.160.
7. Yuan M-J, Pan Y-S, Hu W-G, et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Experim Med* 2015; 8 (12): 22440-9.
8. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012; 33 (24): 3098-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs295.
9. Ma CP, Wang X, Wang Q-S, et al. A modified HEART risk score in chest pain patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol JGC* 2016; 13 (1): 64-9. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.013.
10. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (1): 29-35.
11. Redondo-Diéguez A, Gonzalez-Ferreiro R, Abu-Assi E, et al. Long-term prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction and coronary arteries without significant stenosis. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (9): 777-84. DOI: 10.1016/j.rec.2014.09.022.
12. Sumin AN, Karpovich AV, Barbarash OL, et al. Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis. *Russ J Cardiol* 2012; 2: 27-33. (in Russ.) Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. и др. Сердечно-лodyжечный индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза. *Российский кардиологический журнал* 2012; 2: 27-33. DOI:10.15829/1560-4071-2012-2-27-33.
13. Sumin AN, Osokina AV, Scheglova AV, et al. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2016; 5 (2): 51-8. (in Russ.) Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Оценка сердечно-лodyжечного сосудистого индекса у больных ИМБ с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2016; 5 (2): 51-8. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-51-58.
14. Sumin AN, Scheglova AV, Bashtanova TB, et al. The influence of pathological cardio-ankle vessel index on annual results of coronary bypass in patients with ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14 (3): 18-24. (in Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В., Баштанова Т.Б. и др. Влияние патологического сердечно-лodyжечного сосудистого индекса на годовые результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14 (3): 18-24. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-3-18-24.

Оценка состояния общей сонной и внутренней сонной артерий у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией

Приходько М. Н., Андреев К. В., Симонова Ж. Г.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Изучить особенности состояния общей и внутренней сонной артерий (ОСА, ВСА) у больных стабильной стенокардией в зависимости от варианта и наличия гастродуоденальной патологии (ГДП).

Материал и методы. Обследованы 68 больных стабильной стенокардией II-III функциональных классов. Больные были разделены на три группы в зависимости от наличия и варианта ГДП: I группа (n=25) — больные с сочетанием хронического гастрита, II группа (n=25) — больные с сочетанием хронического дуоденита, III (контрольная) группа (n=18) — больные без сочетания с ГДП. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами и порядком ведения больных ишемической болезнью сердца. Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА и ВСА проводили методом дуплексного сканирования.

Результаты. Установлено, что у больных I группы имеется более выраженное утолщение КИМ ОСА >0,9 мм по сравнению с больными контрольной группы — 44% vs 33,3% (p<0,05). Стенозирование ВСА >70% выявлено только среди больных I и II групп — 8% и 12%, соответственно, (p<0,05), и служит показанием к хирургическому вмешательству. Во II группе больных отмечено наибольшее число больных с наличием в каротидном бассейне атеросклеротических бляшек в сравнении с I и III группами — 36% vs 20% (p<0,05) и 36%

vs 16,7% (p<0,05), соответственно. Также во II группе в сравнении с контрольной группой сравнительный анализ липидного профиля продемонстрировал более выраженную гипертриглицеридемию — 2,2±0,4 vs 1,4±0,2 ммоль/л (p<0,05). Наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда с большей частотой было установлено в I группе по сравнению со II и III группами — 60% vs 48% (p<0,05) и 60% vs 50% (p<0,05), соответственно.

Заключение. Больные стабильной стенокардией при сочетании с ГДП имеют более выраженные проявления атеросклероза в виде утолщения КИМ ОСА и более значимого стенозирования ВСА, менее благоприятное течение кардиоваскулярного заболевания, что проявляется более частым развитием постинфарктного кардиосклероза, и, в итоге, ухудшением прогноза жизни больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастродуоденальная патология, атеросклероз, комплекс интима-медиа.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 32–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-32-36>

Поступила 13/10-2017

Принята к публикации 10/11-2017

Assessment of the condition of common and internal carotid arteries in stable angina patients with gastroduodenal pathology

Prikhodko M. N., Andreev K. V., Simonova Zh. G.

Kirovskiy State Medical University of the Ministry of Health. Kirov, Russia

Aim. To evaluate the characteristics of condition of the common and internal carotid arteries in stable angina patients according to presence of gastrointestinal pathology (GIP).

Material and methods. Totally, 68 patients investigated, with stable angina of II-III functional classes. Patients were selected to 3 groups according to the presence and type of GIP: group 1 (n=25) — with chronic gastritis, group 2 (n=25) — with chronic duodenitis, group 3 (control, n=18) — with no GIP. All patients received medication therapy by the standards of care for coronary heart disease patients. Measurement of thickness of intima-media complex (IMC) of common carotid (CCA) and internal carotid (ICA) arteries were done by duplex scanning.

Results. It was found that in group 1 patients there is thicker IMC of CCA >0,9 mm comparing to the controls — 44% vs 33,3% (p<0,05). Stenoses of ICA >70% were found only in I and II groups patients — 8% and 12%, respectively (p <0,05), that is an indication for surgical treatment. In the group II there was higher number of patients with plaques in carotid

vessel area comparing to group 1 and 3 — 36% vs 20% (p<0,05) and 36% vs 16,7% (p<0,05), respectively. Also, in the group 2 comparing to controls the comparison of lipid profiles showed more prominent increase of triglycerides — 2,2±0,4 vs 1,4±0,2 mM/L (p<0,05). Anamnesis of previous myocardial infarction was more prevalent in group 1 comparing to the 2 and 3 — 60% vs 48% (p<0,05) and 60% vs 50% (p<0,05), respectively.

Conclusion. The stable angina patients comorbid by GIP do have more serious atherosclerosis lesion as IMC thickness of CCA and more significant stenosis in ICA, less benign course of cardiovascular disease, that presents as more common development of post infarction cardiosclerosis and hence worse prognosis.

Key words: coronary heart disease, gastroduodenal pathology, atherosclerosis, intima-media complex.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 32–36
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-32-36>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 820-10-57

e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

[Приходько М. Н. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Андреев К. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Симонова Ж. Г. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии].

БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ГДП — гастродуоденальная патология, ДС — дуплексное сканирование, ИБС — ишемической болезни сердца, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, ОСА — общая сонная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс, ХГ — хронический гастрит, ХД — хронический дуоденит, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты современных эпидемиологических исследований демонстрируют высокую распространенность как кардиоваскулярной, так и гастродуоденальной патологий (ГДП). На современном этапе распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в России составила 5237,4 человек на 100 тыс. населения (Росстат, 2015). ГДП сопровождается как локальным, так и системным воспалительным ответом, что приводит к прогрессированию атеросклероза и, в свою очередь, развитию, утяжелению и прогрессии ИБС [1]. В патогенезе атеросклеротического процесса вместе с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом, аутоиммунным воспалением определенную роль, как известно, играет хроническая инфекция *Helicobacter pylori* [1, 2]. Высокой остается распространенность сосудистой коморбидности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что значительно увеличивает риск развития сосудистых катастроф. В свою очередь, необходима своевременная профилактика болезней, обусловленных атеросклерозом, ибо зачастую они протекают скрытно, сосудистые катастрофы развиваются внезапно; современные методы лечения: медикаментозные, эндоваскулярные, хирургические, не устраняют причину ССЗ, и, поэтому, риск сосудистых катастроф у этих больных остается высоким [3]. Важно оценивать атеросклероз на ранних, бессимптомных стадиях заболевания. Ультразвуковое исследование открывает большие возможности в диагностике многих ССЗ и ГДП. В качестве скринингового, доступного и относительно недорогого метода для диагностики ранних изменений все шире используется метод дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), который является методом выбора для оценки атеросклероза по первичной профилактике [4].

Таким образом, изучение поражения артериальной стенки общей (ОСА) и внутренней сонной артерий (ВСА) при ассоциации ИБС и ГДП сохраняет актуальность для практической медицины, позволяя глубоко и многогранно анализировать развитие атеросклеротического процесса у этого контингента больных.

Цель исследования — изучение особенностей состояния ОСА и ВСА у больных стабильной стенокардией в зависимости от варианта и наличия ГДП.

Материал и методы

В исследование последовательно были включены 68 больных стабильной стенокардией, проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КО-

ГБУЗ “Кировская ОКБ”. ИБС была диагностирована в соответствии с алгоритмом диагностического поиска (руководство ESC — Европейского общества кардиологов, 2013). С учетом показаний и противопоказаний для верификации степени тяжести и решения дальнейшей тактики ведения пациентов выполнялась коронароангиография. В плановом порядке назначали фиброгастроудоденоскопию. У всех пациентов определяли показатели клинического и биохимического анализов крови, суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру, суточного мониторинга артериального давления, эхокардиоскопии на аппарате ACUSON 128XP-10C. Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА и ВСА проводили методом ДС [4].

Исследование каротидного бассейна начиналось с визуализации артерий в поперечном сечении, далее датчик устанавливался перпендикулярно средней линии шеи, сканируя артерии от верхнего края ключицы максимально вверх до уровня верхнего угла челюсти. При этом артерии представляли собой круг, постепенно расширяющийся в области бифуркации и раздваивающийся при отхождении ВСА и наружной сонной артерии [5]. Нормой толщины КИМ ОСА был выбран показатель $<0,9$ мм. Стенозирование ВСА оценивалось: до 40%, 40-70% и $>70\%$ [6]. Критерии включения:

- установленный диагноз стабильной стенокардии II-III функциональных классов (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I, II ст. (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2010);

- возраст 35-70 лет;

- согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не включали больных с ХСН \geq II Б ст., почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, с нестабильной стенокардией, стенокардией I и IV ФК. В качестве базисной терапии все больные получали бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней (m). При сравнении качественных переменных использовали критерий χ^2 . За статистически значимый принимался уровень достоверности при $p < 0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью статистических программ Primer of biostatistics 4.03 и SPSS 11.0.

Результаты

В процессе исследования 68 больных стабильной стенокардией II-III ФК были разделены на три группы в зависимости от варианта и наличия ГДП. I группу ($n=25$) составили больные стабильной стенокардией в сочетании с хроническим гастритом (ХГ), II группу ($n=25$) — больные при сочетании с хроническим дуоденитом (ХД), III группу ($n=25$) (контрольную) — больные стабильной стенокардией без сочетания с ГДП.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=18)
Мужчины	22 (72%)	22 (76%)	16 (72,2%)
Возраст (M±σ)	57,7±1,5	55,1±1,6	57,2±1,3
ИМТ (M±σ), кг/м ²	29,2±1,2	29,9±0,8	28,0±1,5
ИМТ в норме	4 (16%) [^]	1 (4%) [#]	5 (27,7%) ^{^#}
Предожирение	11 (44%)*	14 (56%)*	9 (50%)
Ожирение 1 степени	8 (32%) [^]	8 (32%) [#]	2 (11,1%) ^{^#}
Ожирение 2 степени	1 (4%)	0 (0%)	1 (5,5%)
Ожирение 3 степени	1 (4%)	2 (8%)	1 (5,5%)
Стабильная стенокардия II ФК	14 (56%)	13 (52%)	9 (50%)
Стабильная стенокардия III ФК	11 (44%)	12 (48%)	9 (50%)
Наличие в анамнезе инфаркта миокарда	15 (60%)* [^]	12 (48%)*	9 (50%) [^]
Наличие табачной зависимости	10 (40%) [^]	10 (40%) [#]	9 (50%) ^{^#}

Примечание: * — достоверность различий между показателями I и II группы больных (p<0,05), # — достоверность различий между показателями II и III группы больных (p<0,05), ^ — достоверность различий между показателями I и III группы больных (p<0,05).

Таблица 2

Характеристика липидного профиля больных стабильной стенокардией в зависимости от наличия и варианта ГДП (M±σ)

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=18)
ЛВП, ммоль/л	1,2±0,09	1,1±0,06	1,3±0,2
ЛНП, ммоль/л	2,9±0,3	2,8±0,2	3,1±0,3
ТГ, ммоль/л	1,7±0,3	2,2±0,4 [#]	1,4±0,2 [#]
ХС, ммоль/л	4,8±0,3	4,8±0,3	5,1±0,4

Примечание: * — достоверность различий между показателями I и II группы больных (p<0,05), # — достоверность различий между показателями II и III группы больных (p<0,05), ^ — достоверность различий между показателями I и III группы больных (p<0,05), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — общий холестерин.

I, II и III группы оказались сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1). Показатель индекса массы тела (ИМТ) среди больных I и II групп также оказался сопоставимым. В III (контрольной) группе в сравнении с I и II группами преобладало число больных с нормальной массой тела — 27,7% vs 16% (p<0,05); 27,7% vs 4% (p<0,05) (таблица 1). Избыточная масса тела в большей степени оказалась характерной для больных II группы — 56% (p<0,05). В I и II группах число больных с ожирением I степени превышало таковое в контрольной группе и составило 32% (p<0,05) (таблица 1).

Число больных стабильной стенокардией II и III ФК в исследуемых группах оказалось сопоставимым (таблица 1). Наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда с большей частотой было установлено в I группе по сравнению с II и III группами — 60% vs 48% (p<0,05) и 60% vs 50%, соответственно (p<0,05). Табачная зависимость в большей степени была характерна для больных контрольной группы и составила 50% (p<0,05) (таблица 1).

Сравнительный анализ липидного профиля рассматриваемого контингента больных позволил выявить более высокий уровень триглицеридов (ТГ)

у больных II группы в сравнении с III — 2,2±0,4 vs 1,4±0,2 ммоль/л (p<0,05). В то же время по остальным показателям липидного спектра достоверных различий не обнаружено. Также установлено, что, несмотря на гипохолестеринотерапию, уровень целевых значений липидов не был достигнут ни в одной исследуемой группе (таблица 2).

При изучении каротидного бассейна больных обнаружены следующие изменения в артериальной стенке. Толщина КИМ ОСА <0,6 мм наиболее часто встречалась у больных II группы и составила 12% (p<0,05) (таблица 3). Толщина КИМ ОСА 0,6-0,7 мм чаще имела место в I группе больных и составила 28% (p<0,05). Толщина КИМ ОСА 0,7-0,8 мм с большей частотой определялась среди больных II группы — 28% (p<0,05). Толщина КИМ ОСА 0,8-0,9 мм оказалась сопоставимой в исследуемых группах (таблица 3). Толщина КИМ ОСА <0,9 мм в меньшей степени была выявлена в I группе больных в сравнении со II и III группами, соответственно — 56 vs 64% (p<0,05) и 56% vs 66,7% (p<0,05). Толщина КИМ ОСА >0,9 мм чаще встречалась среди пациентов I группы по сравнению с пациентами III группы — 44% vs 33,3% (p<0,05), соответ-

Характеристика КИМ ОСА и ВСА у больных стабильной стенокардией в зависимости от наличия и варианта ГДП

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=18)
ТКИМ до 0,6 мм	1 (4%)	3 (12%)	1 (5,6%)
ТКИМ (0,6-0,7 мм)	7 (28%)*	2 (8%)*#	4 (22,2%)#
ТКИМ (0,7-0,8 мм)	3 (12%)*^	7 (28%)*	4 (22,2%)^
ТКИМ (0,8-0,9 мм)	3 (12%)	4 (16%)	3 (16,7%)
ТКИМ <0,9 мм	14 (56%)^	16 (64%)	12 (66,7%)^
ТКИМ >0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек	11 (44%)^	9 (36%)	6 (33,3%)^
Наличие атеросклеротических бляшек	5 (20%)*	9 (36%)*#	3 (16,7%)*
ТКИМ (0,9-1,0 мм)	8 (32%)	9 (36%)	5 (27,7%)
ТКИМ (1,0-1,1 мм)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
ТКИМ (1,1-1,2 мм)	1 (4%)	0 (0%)	1 (5,6%)
ВСА <40%	18 (72%)	17 (68%)	13 (72,2%)
ВСА 40-70%	5 (20%)	5 (20%)	5 (27,8%)
ВСА >70%	2 (8%)^	3 (12%)*	0 (0%)^#

Примечание: * — достоверность различий между показателями I и II группы больных ($p < 0,05$), # — достоверность различий между показателями II и III группы больных ($p < 0,05$), ^ — достоверность различий между показателями I и III группы больных ($p < 0,05$), ТКИМ — толщина КИМ.

ственно. Однако наличие атеросклеротических бляшек с большей частотой было определено у больных II группы в сравнении с I и III группами — 36% vs 20% ($p < 0,05$) и 36% vs 16,7% ($p < 0,05$), соответственно (таблица 3). Толщина КИМ ОСА 0,9-1,0 наиболее выражена во II группе по сравнению с III группой больных — 36% vs 27,7% ($p < 0,05$). Толщину КИМ ОСА 1,0-1,1 мм определили только в I группе, и она составила 8% ($p < 0,05$). Достоверных различий показателя толщины КИМ ОСА 1,1-1,2 мм среди больных I и III групп выявить не удалось (таблица 3). Показатели стенозирования ВСА до 70% оказались сопоставимыми среди больных исследуемых групп (таблица 3). При этом стенозирование ВСА >70% было обнаружено только среди больных I и II групп, оно составило 8% и 12% ($p < 0,05$), соответственно, и служит показанием к хирургическому вмешательству. Таким образом, у больных стабильной стенокардией при ассоциации с ГДП имеется более значимое по сравнению с больными, не имеющими сопутствующей ГДП, атеросклеротическое изменение сосудистой стенки, оцениваемое по показателю толщины КИМ ОСА и выраженности стенозирования ВСА.

Обсуждение

При сочетании ССЗ и ГДП задействовано много связанных и модифицирующих факторов. Известно, что больные ИБС при сочетании с ГДП имеют более выраженное развитие атеросклеротического процесса, провоцируемое общими факторами риска [7]. В представленном исследовании при сочетании с ГДП у больных стабильной стенокардией такой фактор риска атеросклероза как ожирение оказался более выраженным, что, кстати, согласуется с имею-

щейся информацией в литературе. Опубликованные результаты исследования 112 больных ИБС с сочетанием язвенной болезни продемонстрировали более выраженное представительство факторов риска атеросклероза, в т.ч. избыточной массы тела и ожирения, в сравнении с больными изолированной ИБС [7]. К тому же установлено, что воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне сопровождается выработкой воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклероза [8]. Полученные данные свидетельствуют о более значимом поражении артериальной стенки у больных стабильной стенокардией с сочетанием с ГДП по сравнению с больными изолированной ИБС. При анализе показателей КИМ ОСА увеличение толщины КИМ оказалось более выраженным среди больных стабильной стенокардией при сочетании с хронической ГДП, что можно рассматривать как более значимую степень выраженности воспалительного ответа и, в свою очередь, атеросклеротического процесса у больных с такой коморбидностью. Изучение толщины КИМ было широко использовано в многочисленных популяционных и многоцентровых перспективных исследованиях по оценке факторов риска развития атеросклероза: MIDAS (Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study), PLAC-II (Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries), ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study), KINH (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study) и др. [5]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали более значимую частоту перенесенного инфаркта миокарда у больных с сочетанием ГДП, что свидетельствует о менее благоприятном течении ССЗ, и не противоречит имеющимся сведениям. У больных хроническими

формами ИБС при ассоциации с ГДП независимо от степени тяжести и варианта поражения гастродуоденальной зоны наблюдали более высокие уровни маркеров воспалительной реакции — С-реактивного белка и фибриногена, и чаще был отмечен перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе [8, 9].

Заключение

Больные стабильной стенокардией при сочетании с ГДП имеют более значимое проявление

атеросклероза в виде утолщения КИМ ОСА и более выраженного стенозирования ВСА по сравнению с больными изолированной ИБС. Больные стабильной стенокардией с ассоциированной ГДП имеют более выраженную дислипидемию, представленную гипертриглицеридемией, и более значимую частоту перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, что свидетельствует о менее благоприятном течении заболевания и ухудшает прогноз жизни больных.

Литература

1. Pavlov ON. Morphological features of a chronic gastroduodenitis at patients with coronary heart disease. *Medical almanac* 2012; 1: 68-71. (in Russ.) Павлов О.Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский альманах* 2012, 1: 68-71.
2. Simonova ZG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Functional condition of an endothelium at patients with a combination of coronary heart disease and a peptic ulcer of a gastroduodenal zone. *Medical Almanac J* 2013; 4: 115-8. (in Russ.) Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни гастродуоденальной зоны. *Медицинский Альманах* 2013; 4: 115-8.
3. Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (1): 4-7. (in Russ.) Органов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (1): 4-7.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension, Russian recommendations (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: p. 34. (in Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 34 с.
5. Atkov OYu. Ultrasound examination of heart and vessels. М.: EKSMO, 2015. p. 454. (in Russ.) Атьков О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: ЭКСМО, 2015. p. 454.
6. The order of the Russian Ministry of Health from 12.21.2012 N 1344n "About the statement of the Order of carrying out dispensary observation". (in Russ.) Приказ Минздрава России от 21.12.2012 N 1344н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения".
7. Simonova ZG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Kliniko-patogenetichesky aspects of a course of coronary heart disease in combination with peptic ulcer. *Therapeutic archive J* 2014; 1: 33-6. (in Russ.) Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью. *Терапевтический архив* 2014; 1: 33-6.
8. Prikhodko MN, Andreyev KV, Simonova ZG. Assessment of kliniko-functional parameters at patients with stable angina with the accompanying gastroduodenal pathology. *Vyatka medical J* 2016; 2: 23-6. (in Russ.) Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. *Вятский медицинский журнал* 2016; 2: 23-6.
9. Prikhodko MN, Andreyev KV, Simonova ZG. Assessment of markers of inflammatory reactions at patients with stable angina with a combination of chronic gastritis. *Urgent problems of medicine in Russia and abroad* 2016, III Release: 104-6. (in Russ.) Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка маркеров воспалительных реакций у больных стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастрита. *Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом* 2016; Выпуск III: 104-6.

Прогностическое значение изучения VNTR-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью

Полунина Е. А.¹, Шварц Ю. Г.², Севостьянова И. В.¹, Полунина О. С.¹, Воронина Л. П.¹
¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;
²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, Россия

Цель. Проанализировать распространенность носительства VNTR-полиморфизма intron 4 (*4b/4b* и *4a/4b*) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и от стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (методом эхокардиографии) и стадии заболевания. Затем в ходе исследования у больных производили забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS.

Результаты. По результатам анализа частоты распространения носительства *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS и частоты наличия ХСН различных стадий у носителей этих генотипов было установлено преобладание носителей генотипа *4a/4b* у больных с IIA до III стадии заболевания как в группе больных с сохранной, так

и со сниженной ФВ ЛЖ. Было выявлено повышение абсолютного риска и отношения шансов носительства генотипа *4a/4b* у больных с ХСН IIB-III стадии.

Заключение. Установлена генетически-ассоциированная предрасположенность к прогрессированию ХСН у всех больных с носительством *4a/4b* полиморфизма гена eNOS и протективная генетически-ассоциированная роль носительства *4b/4b* полиморфизма гена eNOS.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, VNTR-полиморфизм intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-37-42>

Поступила 28/11-2017

Принята к публикации 12/02-2018

Prognostic significance of the VNTR polymorphism intron 4 of the gene of nitric oxide endothelial synthase in chronic heart failure patients

Polunina E. A.¹, Shvarts Yu. G.², Sevostianova I. V.¹, Polunina O. S.¹, Voronina L. P.¹
¹Astrakhanskiy State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan; ²V. I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov, Russia

Aim. To analyze the prevalence of VNTR-polymorphism intron 4 (*4b/4b* and *4a/4b*) carriage of the gene of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in chronic heart failure patients (CHF) of ischemic origin according to ejection fraction of the left ventricle (LVEF) and the disease stage.

Material and methods. Totally, 280 CHF patients studied, selected to groups in accordance with LVEF (by echocardiography) and the disease stage. Then, within the study, genetic test specimens were collected with further typing of the gene alleles *4b/4b* and *4a/4b* of eNOS gene polymorphism.

Results. By the prevalence analysis, *4b/4b* and *4a/4b* polymorphism of eNOS gene and the rate of various CHF stages in carriers, the

predominance was found of *4a/4b* carriers in IIA to III stages of the disease in both preserved and low LVEF. The increase of absolute risk was found, and of odds ratio of carriage of genotype *4a/4b* in CHF patients with IIB-III stages.

Conclusion. Genetically associated predisposition revealed to CHF progression in all patients with *4a/4b* polymorphism of eNOS gene carriage and protective role of the carriage of *4b/4b* eNOS polymorphism.

Key words: chronic heart failure, VNTR-polymorphism intron 4 gene of endothelial nitric oxide synthase.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-37-42>

ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, сНФВ — сниженная фракция выброса, сохФВ — сохранная фракция выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8512) 52-41-43, +7 (908) 618-41-78

e-mail: gjlti2@yandex.ru

[Полунина Е. А.* — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Севостьянова И. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Воронина Л. П. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета].

Введение

Впервые хроническая сердечная недостаточность (ХСН) заявила о себе как серьезная проблема еще в 1960г и до сих пор остается ведущей проблемой современной медицины, ежегодно приносящей огромный социально-экономический ущерб [1].

Данный факт служит основанием для постоянного углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования ХСН и поиска точек воздействия на эти механизмы. Благодаря огромному количеству исследований за последние десятилетия кардинально меняется взгляд на патогенез ХСН. Среди всех механизмов общепризнанно значение эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является плацдармом для развития и прогрессирования большого количества сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в частности ХСН [2, 3].

В настоящее время изучение патогенетических механизмов ХСН ведется и в генетическом аспекте, в т.ч. определенный интерес представляет изучение полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Доказано, что уменьшение экспрессии и активности eNOS влечет за собой снижение синтеза и биодоступности NO и, следовательно, нарушает процессы вазодилатации и способствует развитию ЭД. Также к настоящему времени накоплено значительное количество работ, свидетельствующих об ассоциации полиморфизмов гена eNOS с развитием и прогрессированием ХСН [4].

Одним из наиболее изученных полиморфизмов данного гена является VNTR-полиморфизм intron 4, который представляет собой tandemный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats — VNTR). Такой полиморфизм ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови, что по данным исследований свидетельствует о потенциальной его роли как фактора риска развития ЭД и атеросклеротических ССЗ [5]. Установлено наличие ассоциации носительства генотип *4a/4a* с увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией, с возникновением острого коронарного синдрома [6, 7]. Однако, несмотря на широкую освещенность в научной литературе, вопрос ассоциации VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS с риском развития, прогрессирования и клиническими проявлениями ХСН остается неоднозначным и противоречивым.

Цель — проанализировать частоту носительства VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS у больных с ХСН ишемического генеза в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ и от стадии заболевания.

Материал и методы

Выборка и обследование больных для настоящего исследования проводились на базе кардиологического отделения ГБУЗ Астраханской области “Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина” г. Астрахань. Группы больных составлялись в соответствии с современными представлениями о ХСН, с учетом деления больных по ФВ ЛЖ и стадии заболевания (таблица 1).

В ходе исследования все больные были распределены по группам в зависимости от частоты у них носительства *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS. Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга.

Диагноз выставляли на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), утвержденных в 2013г. В исследование включали больных только европеоидной расы, проживающих в г. Астрахань и не являющихся родственниками.

Клиническое исследование было одобрено Этическим комитетом: заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в этом исследовании. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 2.

У всех больных производили забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов eNOS (полиморфные локусы VNTR intron 4 (*4a/4b* полиморфизм)). Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте, выделенной из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы гена тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной ранее методике [8]. В результате амплификации детектировали фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты размером 255 и 282 п.н. с 4 и 5 tandemными повторами, соответственно. Эти аллели были обозначены как *4a* и *4b*.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах “ALOKA-5500 Prosaund” (Япония) и “G-60” фирмы “Siemens” (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц. Больные с ФВ ЛЖ >50% составили группу с сохранной ФВ ЛЖ (сохФВ), больные с ФВ ЛЖ <40% составили группу со сниженной ФВ ЛЖ (снФВ).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 11.0 (Stat Soft, Inc., США). Для проверки статистических гипотез использовали критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни, W критерий Вилкоксона. Для оценки ассоциаций

Таблица 1

Дизайн исследования					
Больные ХСН ишемического генеза (n=280)					
С сохФВ ЛЖ (n=148)		Со снФВ ЛЖ (n=132)			
ХСН I n=93	ХСН II n=44	ХСН IIБ+III n=11	ХСН I n=32	ХСН II n=66	ХСН IIБ+III n=134

Таблица 2

Клиническая характеристика больных

Показатель	С сохФВ (n=148)	Со снФВ (n=132)
Мужской пол, n (%)	50 (33,8%)	64 (48,5%) $\chi^2=2,62; df=1; p_2=0,105$
Женский пол, n (%)	98 (66,2%) $\chi^2=10,5; df=1; p_1=0,001$	68 (51,5%) $\chi^2=1,61; df=1; p_2=0,205$ $\chi^2=0,08; df=1; p_1=0,776$
Возраст, лет	62 [46; 69]	60 [59; 76]; $p_2=0,264$
Длительность основного заболевания, лет	24 [15; 31]	26 [14; 32]; $p_2=0,854$
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 12]	8 [3; 18]; $p_2=0,057$
Тест с 6-мин ходьбой, м	399 [137; 632]	259 [78; 417]; $p<0,001$
Баллы по ШОКС	5 [2; 12]	8 [4; 16]; $p=0,012$
Критерии включения	ХСН, возникшая на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2-3 функциональный класс, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония 2-3 степени; возраст ≤ 60 лет, индекс массы тела ≤ 30	
Критерии исключения	Перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 мес., острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (<6 мес. назад); злокачественные новообразования; острые и системные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата	

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий по исследуемому параметру внутри групп больных с сохФВ и со снФВ, p_2 — уровень статистической значимости различий по исследуемому параметру между группами больных с сохФВ и со снФВ; ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН.

Таблица 3

Частота распространенности носительства $4b/4b$ и $4a/4b$ полиморфизма гена eNOS у больных с ХСН в зависимости от стадии заболевания

С сохФВ (n=148), n (%)		снФВ (n=132), n (%)	
$4b/4b$	$4a/4b$	$4b/4b$	$4a/4b$
I стадия			
n=93		n=32	
68 чел. (73%)	25 чел. (27%) $\chi^2=13,58; df=1; p_1=0,001$	31 чел. (97%) $\chi^2=0,89; df=1; p_2=0,345$	1 чел. (3%) χ^2 с погр. Йетса =20,78; $df=1; p_1<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=4,76 $df=1; p_2=0,029$
II A стадия			
n=44		n=66	
5 чел. (11%)	39 чел. (89%) $\chi^2=18,76; df=1; p_1<0,001$	7 чел. (11%) $\chi^2=0,01; df=1; p_2=0,911$	59 чел. (89%) $\chi^2=29,34; df=1; p_1<0,001$ $\chi^2=0,001; df=1; p_2=0,976$
II Б+III стадия			
n=11		n=34	
2 чел. (18%)	9 чел. (82%) χ^2 с погр. Йетса =1,92; $df=1; p_1=0,165$	5 чел. (15%) χ^2 с погр. Йетса =0,06; $df=1; p_2=0,815$	29 (85%) $\chi^2=11,96; df=1; p_1<0,001$ $\chi^2=0,1 df=1; p_2=0,936$

Примечание: чел. — человек, p_1 — уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с генотипом $4b/4b$ в подгруппе больных соответствующей стадии, p_2 — уровень статистической значимости различий с группой больных с сохФВ в соответствующих подгруппах.

полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали следующие показатели: абсолютного и относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и доверительный интервала (ДИ). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга критерием χ^2 .

Результаты

Распределение изучаемых генотипов у больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболева-

ния представлено в таблице 3. Были получены следующие закономерности: генотип $4b/4b$ был определен у 68 пациентов I стадии с сохФВ, а генотип $4a/4b$ встречался статистически значимо реже — у 25 пациентов. У больных I стадии со снФВ частота генотипа $4b/4b$ была сопоставима с распространенностью этого генотипа в группе больных I стадии с сохФВ ЛЖ. Генотип $4a/4b$ в группе больных с I стадией со снФВ был определен у 1 пациента, что статистически значимо реже как по сравнению

Таблица 4

Частота распространения ХСН различных стадий у носителей генотипов *4b/4b* и *4a/4b*

Стадия ХСН/Ген	I	IIA	IIБ+III ст.
		С сохФВ n=148	
<i>4b/4b</i> (n=75)	68 чел. (91%) $\chi^2=11,92$; df=1; $p_3=0,001$	5 чел. (7%) $\chi^2=39,74$; df=1; $p_1<0,001$	2 чел. (2%) $\chi^2=46,62$; df=1; $p_1<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=0,52; df=1; $p_2=0,47$
<i>4a/4b</i> (n=73)	25 чел. (34%) $\chi^2=11,92$; df=1; $p_3=0,001$	39 чел. (53%) $\chi^2=2,14$; df=1; $p_1=0,144$ $\chi^2=21,57$; df=1; $p_3<0,001$	9 чел. (13%) $\chi^2=6,16$; df=1; $p_1=0,013$ $\chi^2=14,46$; df=1; $p_2<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=3,13; df=1; $p_3=0,08$
		Со снФВ n=132	
<i>4b/4b</i> (n=43)	31 чел. (72%) χ^2 с погр. Йетса =40,45; df=1; $p_3=0,001$	7 чел. (16%) $\chi^2=10,92$; df=1; $p_1<0,001$	5 чел. (12%) $\chi^2=13,87$; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,29$; df=1; $p_2=0,589$
<i>4a/4b</i> (n=89)	1 чел. (1%) χ^2 с погр. Йетса =40,45; df=1; $p_3=0,001$	59 (67%) χ^2 с погр. Йетса =42,58; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=11,25$; df=1; $p_3<0,001$	29 (32%) χ^2 с погр. Йетса =20,92; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=6,93$; df=1; $p_2=0,009$ $\chi^2=4,2$; df=1; $p_3=0,04$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с группой больных I стадии в соответствующих подгруппах, p_2 — уровень статистической значимости различий с группой больных IIA стадии в соответствующих подгруппах, p_3 — уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с генотипом *4b/4b* в соответствующей группе.

Таблица 5

Результаты анализа ассоциации носительства генотипа *4a/4b*
IIБ-III стадии относительно больных носителей генотипа *4b/4b*

Показатель/группа больных	С сохФВ с генотипом <i>4a/4b</i> относительно генотипа <i>4b/4b</i>	Со снФВ с генотипа <i>4a/4b</i> относительно генотипа <i>4b/4b</i>
Абсолютный риск развития	0,66 (66%) против 0,09 (9%) ДИ (0,43; 0,7)	0,99 (99%) против 0,27 (27%) ДИ (0,57; 0,85)
ОШ	18,65 ДИ (11,99; 21,5)	227 ДИ (23,11; 262)
ОР	7,05 ДИ (6,18; 9,5)	3,54 ДИ (3,08; 4,01)

Примечание: значение 95% доверительного интервала (ДИ) не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми; ОР — относительный риск.

с частотой распространения генотипа *4b/4b* в данной группе, так и по сравнению с частотой генотипа *4a/4b* в группе больных с I стадией с сохФВ.

У больных с II A стадией со снФВ частота генотипа *4b/4b* была сопоставима с частотой этого генотипа в группе больных со II A стадией с сохФВ. Генотип *4a/4b* в группе больных со II A стадией со снФВ был определен у 59 пациентов, что статистически значимо чаще по сравнению с частотой наличия генотипа *4b/4b* в этой группе, но сопоставимо с частотой распространения генотипа *4a/4b* в группе больных со II A стадией с сохФВ. В группе больных со IIБ+III стадией с сохФВ ЛЖ распространенность генотипов *4b/4b* и *4a/4b* были сопоставимы: 2 пациента vs 9. У больных со IIБ+III стадией со снФВ ЛЖ генотип *4b/4b* был определен у 5, что было сопоставимо с частотой этого генотипа в группе больных со IIБ+III стадией с сохФВ ЛЖ. Генотип *4a/4b* в группе больных IIБ+III стадий со снФВ ЛЖ был определен у 29, что статистически значимо чаще по сравнению с частотой *4b/4b* генотипа в этой группе и сопоставимо с распространен-

ностью генотипа *4a/4b* в группе больных с II Б+III стадией с сохФВ ЛЖ.

Далее была проанализирована распространенность ХСН различных стадий у носителей генотипов (таблица 4). Было установлено, что в группе больных с сохФВ у носителей генотипа *4b/4b* статистически значимо реже определяли II A стадию по сравнению с I стадией. Частота IIБ-III стадий в группе больных с сохФВ носителей генотипа *4b/4b* была статистически значимо меньше по сравнению с I стадией и сопоставима с частотой II A стадии. В группе больных с сохФВ носителей генотипа *4a/4b* распространенность II A стадии была сопоставима с частотой I стадии. Частота распространения IIБ-III стадий была статистически значимо меньше как по сравнению с I стадией, так и с частотой II A стадии.

У носителей генотипа *4b/4b* в группе больных со снФВ ЛЖ II A стадия выявлялась статистически значимо реже по сравнению с I стадией. Частота IIБ-III стадий в группе больных со снФВ носителей генотипа *4b/4b* была статистически значимо меньше

по сравнению с I стадией и сопоставима с частотой ПА стадии. В группе больных со снФВ носителей генотипа *4a/4b* ПА стадия встречалась статистически значимо чаще, чем I стадия. Распространенность ПБ-III стадий в группе больных со снФВ ЛЖ носителей генотипа *4a/4b* была статистически значимо больше по сравнению с I стадией, но статистически значимо меньше по сравнению с частотой ПА стадии.

При корреляционном анализе как в группе больных с сохФВ, так и в группе со снФВ были выявлены взаимосвязи между наличием полиморфного генотипа *4a/4b* гена eNOS и стадией ХСН ($r=0,41$, $p<0,001$ и $r=0,48$, $p<0,001$, соответственно).

На последнем этапе работы проведен анализ ассоциации носительства генотипа *4a/4b* у больных с ПБ-III стадией с сохФВ и со снФВ относительно носителей генотипа *4b/4b*, полученные данные представлены в таблице 5.

По результатам анализа установлено повышение абсолютного риска и ОШ носительства генотипа *4a/4b* относительно больных носителей генотипа *4b/4b* в группе больных с сохФВ и со снФВ. ОР развития стадии ПБ-III в группе больных с сохФВ и со снФВ носителей генотипа *4a/4b* относительно генотипа *4b/4b* был $>2,5$ это позволяет расценить его как высокий.

Обсуждение

Среди исследований, посвященных роли полиморфизма VNTR интрона 4 при ССЗ, в настоящее время представлено недостаточное количество работ по изучению распространенности этого полиморфизма у больных с ХСН, а также имеются единичные работы по изучению ассоциации изучаемого полиморфизма с особенностями течения ХСН, ассоциацией с ФВ ЛЖ и стадиями заболевания.

Ряд авторов в своих исследованиях не обнаружили статистически значимых различий по распространенности генотипов и аллелей VNTR инtron 4 у больных с ХСН и группой контроля [9]. Не обнаружив статистически значимой ассоциации, отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца с ХСН аллель *4b* встречался чаще аллеля *4a* [10]. В работе [11] указывается на наличие прогностической роли аллеля *4b* у больных с ХСН со снФВ ЛЖ.

По результатам анализа данных литературы по наличию ассоциации VNTR-полиморфизма инtron 4 с ССЗ, исходом которых является ХСН выявлено наличие ассоциации VNTR-полиморфизма инtron 4 с развитием артериальной гипертензии [12], острым коронарным синдромом [13], с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца [14, 15]. В этих исследованиях подтверждается наличие ассоциации как генотипов, так и аллелей VNTR инtron 4 с развитием ССЗ. Следует отметить, что есть ряд работ, опровергаю-

щих ассоциацию VNTR-полиморфизма инtron 4 с развитием ССЗ.

Установлена взаимосвязь изучаемого полиморфизма с развитием ЭД и изменением уровня NO [16]. Такие патологические изменения лежат в основе развития ССЗ, приводящих к развитию и прогрессированию ХСН.

В результате выполненного анализа было выявлено несколько закономерностей по распределению носительства *4a/4b* и *4b/4b* полиморфизма гена eNOS среди больных ХСН в зависимости от стадии заболевания. У больных I стадии как с сохФВ, так и со снФВ преобладал генотип *4b/4b*, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4a/4b*. Однако частота генотипа *4a/4b* у больных с I стадией со снФВ была статистически значимо больше, чем у больных с I стадией с сохФВ. У больных II A стадии как с сохФВ, так и со снФВ преобладающим был генотип *4a/4b*, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4b/4b*. У больных со II A стадией со снФВ и с сохФВ частота выявления генотипа *4a/4b* была сопоставима. В группе больных с ПБ+III стадией с сохФВ частота выявления генотипов *4b/4b* и *4a/4b* была сопоставимой. При этом у больных с ПБ+III стадией со снФВ преобладающим был генотип *4a/4b*, определявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4b/4b*. В то же время у больных со II B+III стадий со снФВ и с сохФВ частота выявления генотипа *4a/4b* была сопоставима.

При анализе частоты распространения ХСН I-III стадий у носителей генотипов *4b/4b* и *4a/4b* во всех группах было установлено, что среди больных с сохФВ — носителей генотипа *4b/4b*, преобладали пациенты с I стадией, а среди больных — носителей генотипа *4a/4b*, сопоставимо часто встречались пациенты как с I стадией, так с ПА стадией. Стадии ПБ-III в группе больных с сохФВ — носителей генотипа *4a/4b*, определяли статистически значимо реже. В группе больных со снФВ среди носителей генотипа *4b/4b* преобладали пациенты с I стадией, а среди больных — носителей генотипа *4a/4b*, преобладали пациенты с ПА стадией. Стадии ПБ-III в группе больных со снФВ — носителей генотипа *4a/4b*, диагностировали статистически значимо реже по сравнению со ПА стадией, но статистически значимо чаще, чем I стадией.

Из полученных закономерностей следует, что как у больных с сохФВ, так и у больных со снФВ носительство генотипа *4b/4b* было ассоциировано с развитием более легкой стадии (I стадии), т.е., возможно, является протективным относительно тяжести заболевания. Носительство генотипа *4a/4b*, напротив, было ассоциировано с развитием более тяжелой ХСН: в группе больных с сохФВ — с ПА стадией, а в группе больных со снФВ — с ПА и ПБ-III стадий, т.е. носительство этого полиморфизма

являлось неблагоприятным относительно тяжести заболевания. Это подтверждают результаты корреляционного анализа, которые свидетельствуют об ассоциации носительства генотипа *4a/4b* с увеличением выраженности клинических признаков ХСН, и результаты анализа ассоциации выявления полиморфного генотипа *4a/4b* и развития ПБ-III стадии, в котором было установлено увеличение распространенности, а также ОР, абсолютного рисков и ОШ развития ХСН ПБ-III стадии в группе больных с сохФВ и со снФВ — носителей генотипа *4a/4b* относительно носителей генотипа *4b/4b*.

Заключение

ХСН — мультифакторное заболевание, на развитие и прогрессирование которого могут оказывать влияние целый ряд этиологических, клинических,

генетических и других аспектов. По результатам представленного исследования VNTR-полиморфизм intron 4 гена eNOS можно обозначить как “модифицирующий” и, возможно, главным механизмом модификации является нарушение уровня NO, который отвечает за нормальное функционирование многих физиологических систем организма и в первую очередь за состояние сосудистого эндотелия. Результаты исследования свидетельствуют об ассоциации предрасположенности к прогрессированию ХСН, или возможно ССЗ, приводящих к ХСН, с носительством *4a/4b*, а носительство *4b/4b* полиморфизма, напротив, является протективным относительно прогрессирования заболевания. Полученные данные подтверждают наличие ассоциации VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS с развитием и прогрессированием ХСН.

Литература

- Mareev WU, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Of Cardiac Failure* 2013; 14 (7): 379-472. (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). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Lopushkova YuE, Shilina NN. The features of endothelial function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik of Volgograd state medical University* 2017; 62 (2): 74-7. (in Russ.) Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Особенности эндотелиальной функции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник ВолГМУ* 2017; 62 (2): 74-7. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-74-77.
- Akhmineeva AKh, Polunina OS, Sevostyanova IV, et al. Features of microvascular reactivity in patients with bronchial asthma combined with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Medical Bulletin of North Caucasus* 2017; 12 (1): 13-7. (in Russ.) Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В. и др. Особенности микрососудистой реактивности у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 12 (1): 13-7. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12004.
- Azzam N, Zafir B, Fares F, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients. *Nitric Oxide* 2015; 47: 91-6. DOI: 10.1016/j.niox.2015.04.004.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104 (4): 545-56.
- Minushkina LO, Brazhnik VA, Nikitin AG, et al. Impaired regulation of genome stability may be a key mechanism for the development of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *International Journal of heart and vascular diseases* 2016; 4 (9): 37-47. (in Russ.) Минушкина Л.О., Бразжник В.А., Никитин А.Г. и др. Нарушение регуляции стабильности генома может быть ключевым механизмом развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2016; 4 (9): 37-47.
- Ekmekci A, Ozcan KS, Güngör B, et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2013; 68 (5): 464-8. DOI: 10.1080/AC.68.5.2994468.
- Lima JJ, Feng H, Duckworth L, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56 (6): 757-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.007.
- Yakovleva NF, Mayanskaya SD, Yakovlev AV, et al. The impact of polymorphic gene variants of endothelial nitric oxide synthase on the development and course of chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (5): 56-61. (in Russ.) Яковлева Н.Ф., Маянская С.Д., Яковлев А.В. и др. Влияние полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота на развитие и течение хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (5): 56-61.
- Berezikova EN, Popova AA, Teplyakov AT, et al. Genetic predictors of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure. *Siberian medical review* 2010; 4 (64): 26-9. (in Russ.) Березикова Е.Н., Попова А.А., Тепляков А.Т. и др. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 4 (64): 26-9.
- Martinelli NC, Santos KG, Biolo A, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: a haplotype analysis. *Nitric Oxide* 2012; 26 (3): 141-7. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.003.
- Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24266. DOI: 10.1371/journal.pone.0024266.
- Fatini C, Sofi F, Sticchi E, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786 C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Am Heart* 2004; 147(3): 516-21.
- Vizitenko SI, Ogorodova LM, Rukin KYu, et al. Association of polymorphism of endothelial no-synthase with risk of development and progression of coronary heart disease. *Diary of the Kazan medical school* 2017; 1 (15): 40-4. (in Russ.) Визитенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. *Дневник Казанской медицинской школы* 2017; 1 (15): 40-4.
- Sivri N, Unlu A, Palabiyik O, et al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in coronary artery disease in Thrace region of Turkey. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014; 28 (6): 1115-20. DOI: 10.1080/13102818.2014.980030.
- Ekmekci A, Güngör B, Ozcan KS, et al. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (6): 461-7. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328363258c.

Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции

Малютина С. К.¹, Шапкина М. Ю.¹, Рябиков А. Н.¹, Маздорова Е. В.¹, Авдеева Е. М.¹, Щербакова Л. В.¹, Bobak M.², Hubacek J. A.³, Никитин Ю. П.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». Новосибирск, Россия; ²Университетский колледж Лондона. Лондон, Великобритания; ³Институт клинической и экспериментальной медицины. Прага, Чешская Республика

В течение последних лет фибрилляция предсердий (ФП) сохраняет свои лидирующие позиции среди аритмий. Несмотря на значительный прогресс в лечении, это нарушение ритма сердца до сих пор остается одной из основных причин мозгового инсульта (МИ) и сердечной недостаточности. Очевидно, это требует дополнительных мероприятий по контролю диагностики и качества лечения ФП.

Цель. Оценить частоту и основные группы медикаментозной терапии у лиц с ФП в российской популяционной выборке среднего, пожилого и старческого возраста в кросс-секционном исследовании 2015-2016гг.

Материал и методы. Случайная городская популяционная выборка мужчин и женщин 58-82 лет (n=2339) обследована в 2015-2016гг в Новосибирске. Сплошная подвыборка лиц с ФП составила 76 (3,2%) человек. Наличие ФП устанавливали по данным ЭКГ с оценкой по Миннесотскому коду. Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска оценивали стандартными эпидемиологическими методами. Учитывали регулярный прием лекарственных средств в течение 2-х последних нед. с последующим кодированием по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе. Использовали ANOVA и методы непараметрической статистики.

Результаты. В исследуемой сплошной подвыборке лиц с ФП 58-82 лет средняя оценка риска МИ по CHA₂DS₂VASc составила 4,7 балла у женщин и 3,2 балла у мужчин. Бета-блокаторы принимали 43,4% обследованных, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермен-

та (ИАПФ) — 38,2%, сердечные гликозиды — 25,0%, липид-снижающие препараты ~33% и гипогликемические — 14,5%. Антикоагулянты и антиагреганты — 42,1%, наиболее частым был аспирин (АСК) — 25%, прямые ингибиторы тромбина принимали 4% лиц с ФП. Около 16% не принимали никакие лекарственные препараты. В целом, частота приема анализируемых групп медикаментозной терапии в популяционной выборке была выше у женщин, чем у мужчин.

Заключение. В 2015-2016гг основной спектр принимаемой терапии у лиц с ФП в российской популяционной выборке 58-82 лет соответствует рекомендациям и стандартам лечения ФП, но частота терапии основными классами недостаточна (~40%). Наиболее распространенными были бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, гиполипидемические средства, АСК и дигоксин. Каждый 4-й обследуемый с ФП для профилактики тромбоэмболий принимает АСК, и только 4% — прямые ингибиторы тромбина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, лечение, кросс-секционное исследование, когорта НАPIEE.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 43–48
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-43-48>

Поступила 27/09-2017

Принята к публикации 25/01-2018

Characteristics of main drug therapy types in subjects with atrial fibrillation in population

Malyutina S. K.¹, Shapkina M. Yu.¹, Ryabikov A. N.¹, Mazdorova E. V.¹, Avdeeva E. M.¹, Shcherbakova L. V.¹, Bobak M.², Hubacek J. A.³, Nikitin Yu. P.¹
¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FRC Institute of Cytology and Genetics of SD RAS. Novosibirsk, Russia; ²University College London. London, United Kingdom; ³Institute of Clinical and Experimental Medicine. Prague, Czech Republic

Nowadays atrial fibrillation (AF) retains its leading position among arrhythmias in the world. Despite significant progress in treatment, this rhythm disturbance remains one of the leading causes of stroke (Str) and heart failure. Obviously, more action is needed on the ascertainment and the quality control of treatment of AF.

Aim. To assess the frequency and main groups of drug therapy in patients with AF in the Russian population sample of middle, elderly and senile age in cross-sectional study, 2015-2016.

Material and methods. The random urban population sample of men and women of 58-82 y.o. (n=2339) was examined in 2015-2016 in

Novosibirsk. The entire subsample with AF included 76 people (3,2%). The presence of AF was defined by ECG with Minnesota coding. Cardiovascular diseases and their risk factors were assessed by standard epidemiological methods. We took into account the regular intake of drugs during the last two weeks, followed by coding with Anatomical therapeutic chemical classification system. ANOVA and nonparametric statistical methods were used.

Results. In studied entire subsample of subjects with AF aged 58-82 y.o., the average CHA₂DS₂VASc estimate of Str risk was of 4,7 in women and of 3,2 in men. Those with AF received beta-blockers (BB) in 43,4%

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (965) 990-73-31, +7 (383) 264-25-16

e-mail: marina-shapkina@bk.ru

[Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний, Шапкина М. Ю.* — м.н.с. лаборатории эпипатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории эпипатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Маздорова Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпипатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Авдеева Е. М. — м.н.с. лаборатории эпипатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Щербакова Л. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Bobak M. — доктор философии, профессор, зам. зав. отделом эпидемиологии и общественного здоровья, Hubacek J. A. — доктор философии, Центр экспериментальной медицины, Никитин Ю. П. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., рук. сектора лаборатории эпипатогенеза и клиники внутренних заболеваний].

of, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEi) — in 38,2%, cardiac glycosides — in 25,0%, anti-atherosclerotic drugs — about 33% and antidiabetic — 14,5%. Anticoagulants and antiplatelet were received in 42,1%, the aspirin was most frequent (25%), direct inhibitors of thrombin (NOAC) were received in 4% of subjects with AF. About 16% were in a drug-free state. Overall, the frequency of the medication taking of the drug treatment groups analyzed in the population sample was higher in women than in men.

Conclusion. In 2015-2016, the general spectrum of drug treatment in subjects with AF in Russian population sample aged 58-82 was in line

with the recommended standards for AF treatment, but the coverage of treatment with main drug classes is insufficient (about 40%). The most common were BB, ACEi, lipid-lowering drugs, aspirin and digoxin. Every 4th subject with AF took an aspirin for the prevention of thromboembolism, and only 4% received NOAC.

Key words: atrial fibrillation, treatment, cross-sectional study, HAPIEE cohort.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-43-48>

ABK — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антиагрегантная терапия, АКТ — антикоагулянтная терапия, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, ВНОА — Всероссийское научное общество аритмологов, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГТП — гамма-глутамил-транспептидаза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МИ — мозговой инсульт, МК — Миннесотский код, МОАГ — Международное общество артериальной гипертензии, НПОАК — прямые ингибиторы тромбина, ОХС — общий холестерин, РКО — Российское кардиологическое общество, САД — систолическое артериальное давление, СГ — сердечные гликозиды, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоземболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий), GFR — Graded Frequency Questionnaire, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Введение

В течение последних лет распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет ~2% и сохраняет свои лидирующие позиции среди аритмий в мире, в т.ч. в России. К 2030г в странах Евросоюза ожидается увеличения количества пациентов с ФП до 14-17 млн, и до 120-215 тыс. пациентов в год с впервые диагностированной ФП [1, 2].

Современная терапия ФП в России достаточно четко определена рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016г [3] и национальными рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) 2012г [4]. Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с ФП, эта аритмия до сих пор остается одной из основных причин мозгового инсульта (МИ) [5], сосудистой деменции [6], сердечной недостаточности [7], внезапной сердечной и общей смертности [8, 9].

Очевидно, это требует дополнительных мероприятий, в частности, по контролю выявления и качества лечения у лиц с ФП в общей популяции.

Цель — оценить частоту и основные группы медикаментозной терапии у пациентов с ФП в российской популяционной выборке среднего, пожилого и старческого возрастов по данным кросс-секционного исследования 2015-2016гг.

Материал и методы

Дизайн работы — кросс-секционное исследование.

Объектом исследования является случайная популяционная выборка мужчин и женщин 58-82 лет, обследованная в г. Новосибирске в 2015-2016гг, в рамках третьего скрининга международного проекта “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование” (проект HAPIEE); n=2339 человек. Из данной популяционной выборки отобраны все лица с ФП на момент обследования по данным ЭКГ покоя — сплошная подвыборка с ФП составила 76 (3,2%)

человек. В этой подвыборке проанализирована частота принимаемой терапии для включенных в анализ классов препаратов.

Протокол исследования включал эпидемиологическую оценку сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска [10] с использованием стандартизованных опросников — медицинская история артериальной гипертензии (АГ), ССЗ, сахарного диабета (СД) и других хронических заболеваний, самооценка здоровья, привычки курения, потребление алкоголя, социально-демографические характеристики, и объективных измерений — антропометрия, измерение артериального давления, электрокардиография (ЭКГ), биохимические параметры.

ЭКГ в покое была выполнена в 12-ти стандартных отведениях на цифровом электрокардиографе Cardiac (Венгрия). Изменения ЭКГ оценивали по Миннесотскому коду (МК) [11] двумя кодировщиками. Наличие ФП устанавливали при МК 8-3-1, 8-3-2.

Принимаемую терапию оценивали по регулярному приему лекарственных средств в течение 2-х последних нед. без учета дозировки лекарственного вещества. Кодирование лекарственных средств проводили по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС) [12]. Использовали три уровня этой классификации, где уровень 1 указывает на анатомический орган или систему органов (коды А-V), уровень 2 — подгруппа по терапевтическому эффекту, уровень 3 — фармакологическая подгруппа. В анализ включали классы препаратов, ограниченные интересами исследования, — кардиоваскулярные препараты с классами: антиаритмические, кардиотонические, влияющие на систему гемостаза, антигипертензивные, в т.ч. диуретики, и гипополидемии. Также учитывали гипогликемические, тиреоидные средства, восполняющие дефицит калия и магния и ингибиторы протонного насоса. Рассчитывали частоту приема каждого класса изучаемых лекарственных препаратов в подвыборке с ФП.

Артериальное давление измеряли трехкратно тонометром Omron M-5. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Куращим считали человека, выкуривающего хотя бы 1 сигарету в сут.

Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты “Graded Frequency

Таблица 1

Характеристика изучаемой популяционной подвыборки с ФП (мужчины, женщины 58-82 лет, n=76)

Факторы	Мужчины, n=47	Женщины, n=29	p*
	Mean (SD)/n (%)		
Возраст, лет	72,0 (6,23)	74,5 (5,01)	0,126
САД, мм рт.ст.	145,9 (20,44)	153,1 (24,07)	0,321
ДАД, мм рт.ст.	90,1 (12,90)	91,1 (10,84)	0,630
ЧСС, уд./мин	78,4 (15,20)	83,6 (9,59)	0,036
ИМТ, кг/м ²	28,8 (4,94)	32,4 (7,08)	0,017
ОХС, ммоль/л	4,6 (0,96)	4,8 (1,34)	0,807
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 (0,80)	2,9 (1,14)	0,862
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (0,26)	1,3 (0,32)	0,126
ТГ, ммоль/л	1,3 (0,77)	1,3 (0,79)	0,671
Глюкоза плазмы, ммоль/л	7,0 (2,45)	7,0 (1,77)	0,748
ГТПП, ед./л	50,1 (34,27)	50,4 (38,68)	0,935
АГ, %	38 (82,6)	26 (92,9)	0,186
ИБС, %	36 (48,1)	19 (65,0)	0,251
СД, %	15 (32,6)	11 (37,9)	0,410
МИ, %	4 (8,7)	2 (7,1)	0,957
Курение			<0,001
Курящие, %	6 (13,3)	0,0	
Бывшие курильщики, %	23 (51,1)	3 (10,7)	
Некурящие, %	16 (35,6)	25 (89,3)	
Алкоголь, %			0,426
≥5 раза/нед.	2 (4,5)	1 (3,6)	
1-4 раза/нед.	3 (6,8)	0,0	
1-3 раза/мес.	13 (29,5)	5 (17,9)	
<1 раза/мес.	13 (29,5)	11 (39,3)	
Непьющие	13 (29,5)	11 (39,3)	
Оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,2 (1,3)	4,7 (1,0)	0,001
Самооценка здоровья			0,132
Хорошее	6 (13,0)	0,0	
Среднее	34 (73,9)	22 (78,6)	
Плохое	6 (13,0)	6 (21,5)	

Примечание: * — p для средних показателей — непараметрический критерий Манна-Уитни, для относительных — значение χ^2 .

Questionnaire” (GFR) [13]. По данным GFR формировали несколько вариантов категоризации потребления алкоголя. В настоящем исследовании выделяли 5 групп по частоте потребления алкоголя: непьющие, <1 раз в мес., 1-3 раз в мес., 1-4 раз в нед., ≥5 раз в нед.

Анализировали уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), гамма-глутамил-транспептидазы (ГТПП) сыворотки крови и глюкозы плазмы крови; измерения проводили на анализаторе LabSystems (Финляндия). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) по эпидемиологическим критериям устанавливали на скрининге при наличии одного из нижеперечисленных критериев:

- положительный ответ на опросник Rose на выявление стенокардии напряжения и/или
- изменения на ЭКГ ишемического характера по классам Миннесотского кода (МК 1-1 — 1-2-7; МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 при отсутствии 3-1, 3-3; МК 1-2-8 — 1-3; МК 4-3, 5-3; МК 6-1, 6-2, 7-1, 8-3 при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза для последнего; МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 в присутствии 3-1, 3-3) [11] и/или

- медицинская история инфаркта миокарда, или острого коронарного синдрома, или аортокоронарного шунтирования, или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (подтвержденных госпитализацией). Наличие МИ устанавливали по данным медицинской истории (подтвержденное госпитализованное событие). СД определяли при указании на историю СД с лечением и/или при уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥7 ммоль/л. АГ — по критериям ВОЗ (МОАГ, 2003) при уровнях систолического (САД) или диастолического (ДАД) артериального давления ≥140/90 мм рт.ст. и/или при приеме антигипертензивных препаратов в течение 2-х последних нед.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью пакета SPSS v.13.0. Использовали ANOVA и непараметрические критерии сравнения выборок. Проверку гипотез считали статистически значимой при p<0,05.

Результаты

В российской популяционной выборке 58-82 лет распространенность ФП составила 3,2% (n=76), 2,5% для женщин и 4,0% для мужчин (p<0,001). Эти

участники вошли в сплошную подвыборку ФП для анализа. При характеристике изучаемой сплошной подвыборки с ФП (таблица 1) выявлено, что женщины с ФП имели более высокие значения ИМТ ($p=0,017$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p=0,036$), чем мужчины. Частота МИ была близка



Рис. 1 Количество принимаемых препаратов у лиц с ФП в популяционной выборке 58-82 лет (сплошная подвыборка, $n=76$).

у мужчин и женщин — 8,7 и 7,1%, соответственно. Средняя оценка риска МИ по шкале CHA_2DS_2-VASc (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП) у женщин составила 4,7 балла и была выше, чем у мужчин с ФП — 3,2 балла ($p=0,001$).

Среди лиц с ФП только 13% мужчин оценили состояние своего здоровья как хорошее, 74% мужчин и ~80% женщин — как среднее, и 13% мужчин и 20% женщин — как плохое.

Не получали какой-либо медикаментозной коррекции ~16%. Максимальное количество принимаемых препаратов составило 6 для женщин (3,4%) и 5 для мужчин (8,5%) (рисунок 1).

Что касается спектра принимаемой терапии, антикоагулянтную (АКТ) и антиагрегантную (АГТ) терапию получали 42,1%, антигипертензивную — 72,4%, сердечные гликозиды (СГ) — 25,0%, липидснижающую — 32,9% и гипогликемическую — 14,5% обследованных. Тиреоидные препараты (по показаниям) были отмечены только у женщин (10,3%) с ФП. В целом, частота приема анализируемых групп медикаментозной терапии в популяци-

Таблица 2

Частота основных классов медикаментозной терапии у лиц с ФП в популяционной выборке 58-82 лет (сплошная подвыборка, $n=76$)

Подгруппа препарата	Мужчины	Женщины	Всего	p*
Сердечные гликозиды	10 (21,3)	9 (31,0)	19 (25,0)	0,246
Антикоагулянты/антиагреганты	20 (42,6)	12 (41,4)	32 (42,1)	0,556
АВК	5 (10,6)	5 (17,2)	10 (13,2)	0,311
НПОАК	2 (4,3)	1 (3,4)	3 (3,9)	0,677
АСК	12 (25,5)	7 (24,1)	19 (25,0)	0,558
дипиридамола	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,3)	-
Антигипертензивные	33 (70,2)	22 (75,9)	55 (72,4)	0,397
β-АБ	20 (42,6)	13 (44,8)	33 (43,4)	0,516
блокаторы Са-каналов	4 (8,5)	3 (10,3)	7 (9,2)	0,544
ИАПФ	19 (40,4)	10 (34,5)	29 (38,2)	0,393
АРА-II	4 (8,5)	8 (27,6)	12 (15,8)	0,031
диуретики:	7 (14,9)	9 (31,0)	16 (21,1)	0,084
тиазидные/тиазидоподобные	2 (4,3)	6 (20,7)	8 (10,5)	0,031
петлевые	2 (4,3)	1 (3,4)	3 (3,9)	0,677
калийсберегающие	4 (8,5)	3 (10,3)	7 (9,2)	0,544
Корректоры микроциркуляции	3 (6,4)	1 (3,4)	4 (5,3)	0,506
Гипогликемические	7 (14,9)	4 (13,8)	11 (14,5)	0,587
Гиполипидемические	12 (25,5)	13 (44,8)	25 (32,9)	0,069
статины	7 (14,9)	7 (24,1)	14 (18,4)	0,238
недифференцированная терапия	5 (10,6)	6 (20,7)	11 (14,5)	0,190
Тиреоидные средства	0,0	3 (10,3)	3 (3,9)	-
Восполняющие дефицит К и Mg	1 (2,1)	4 (13,8)	5 (6,6)	0,067
Ингибиторы протонного насоса	2 (4,3)	1 (3,4)	3 (3,9)	0,677
Противосудорожные	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,3)	-
Без медикаментозной терапии	9 (19,1)	3 (10,3)	12 (15,8)	0,246

Примечание: * — p по значению χ^2 . АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II.

онной выборке была выше у женщин, чем у мужчин (таблица 2).

Антигипертензивная терапия включала преимущественно бета-адреноблокаторы (β -АБ) — 43,4%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 38,2% и диуретики — 21,1%. Из диуретических препаратов наиболее распространенными (10,5%) были тиазидные и тиазидоподобные, при этом частота их применения была выше у женщин ($p=0,031$).

Среди АКТ и АГТ у лиц с ФП наиболее частой была ацетилсалициловая кислота (АСК) — 25,0%, ~13% принимали антагонисты витамина К (АВК), 4% — прямые ингибиторы тромбина (НПОАК) и 2,1% — дипиридамол. При этом только одна треть обследованных с ФП и историей МИ принимали АВК и одна треть — АСК. Комбинированная терапия из АСК и АВК имела место у 1,3% обследованных.

Гиполипидемическая терапия у 18,4% лиц с ФП представлена статинами и 14,5% респондентов не указали конкретного препарата. Целевые значения для ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л [14] были достигнуты у 58% мужчин и 53% женщин, из них ~72% имели, в т.ч., рекомендованные показатели для ХС ЛВП и ТГ.

Обсуждение

На территории РФ наблюдение и лечение пациентов с ФП регламентируется согласно европейским и национальным рекомендациям с учетом стандарта специализированной медицинской помощи при ФП (приказ Минздрава России № 1622н от 2012г). По данным настоящего кросс-секционного исследования спектр принимаемой терапии у лиц популяционной подвыборки с ФП в возрасте 58-82 лет включает перечень рекомендованных препаратов, но частота терапии основными классами недостаточна. Можно считать, что только прием β -АБ ($>40\%$) приближается к уровню рекомендаций, в качестве основной терапии для стабилизации гемодинамики и контроля ЧСС.

Антигипертензивная терапия среди лиц с ФП была самой распространенной (72%). Но и она требует коррекции, т.к. целевые значения САД и ДАД $<140/90$ мм рт.ст. [15] были достигнуты только у 17% мужчин и 14% женщин с ФП.

Из современной АКТ/АГТ в рекомендациях предпочтение отдается НПОАК, как основному препарату для профилактики тромбоэмболических

осложнений всем мужчинам с ≥ 2 баллами и женщинам с ≥ 3 баллами по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (класс рекомендаций 1А).

В исследованной выборке НПОАК принимали только 4% лиц с ФП, в то время как по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ~40% мужчин имели >2 и 95% женщин >3 баллов, а лидирующие позиции среди АКТ/АГТ занимали препараты группы АСК — каждый 4-й обследуемый с ФП.

Вопрос о применении статинов у лиц с ФП нуждается в дальнейшем рассмотрении. Например, в исследуемой выборке и по данным раннего кросс-секционного, популяционного исследования в Новосибирске (2003-2005гг) у лиц с ФП средние уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ были в пределах рекомендованных нормативов [16]. Однако целевые значения для ХС ЛНП $<2,6$ ммоль чаще встречались на фоне приема липидснижающей терапии ($p=0,026$).

Заключение

Распространенность ФП в российской популяционной выборке 58-82 лет составила 3,2% и была выше у мужчин (4,0%), чем у женщин (2,5%) ($p<0,001$). Средняя оценка риска МИ по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ составила 3,2 балла для мужчин с ФП, и была выше у женщин с ФП — 4,7 балла ($p=0,001$).

Оценена частота основных классов медикаментозной терапии у лиц с ФП в российской популяционной выборке в период 2015-2016гг.

Среди лиц с ФП наиболее распространенными были β -АБ (40%), ИАПФ (38%), гиполипидемические препараты (33%), АСК и СГ (по 25%) и диуретики (20%).

Частота лечения АКТ/АГТ среди лиц с ФП в исследуемой популяции недостаточна. Основным препаратом для профилактики тромбоэмболических осложнений остается АСК, принимает каждый 4-й обследуемый, а НПОАК принимают только ~4% лиц с ФП.

Благодарности. Исследование поддержано грантом РНФ (14-45-00030).

Авторы выражают благодарность с.н.с. Вережкину Е. Г. за участие в формировании базы данных, а также Dr. Pikhart H., Dr. Peasey A., Dr. Holmes M. V., Dr. Stefler D., Dr. Tillaman T. за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи.

Литература

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J 2013; 34: 2746-51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz280.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014; 6: 213-20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385.
3. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Sulimov VA, Yavelov IS, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, VNOA, RACVS. Russian Journal of Cardiology

- 2013; 4, Suppl. 3: 1-100. (in Russ.) Сулимов В.А., Явелов И.С., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Российский кардиологический журнал 2013; 4, Приложение 3: 1-100.
5. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-9. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
6. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316-21. DOI: 10.1161/01.STR.28.2.316.
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01236-6.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *JACC* 2007; 49: 986-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.062.
10. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health* 2006; 6: 255-65. DOI: 10.1186/1471-2458-6-255.
11. Rose GA, Blackburn H, Gillim RF, et al. *Cardiovascular Survey Methods*. 2th ed. Geneva: WHO, 1984. p. 223. ISBN: 9242400564.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017. Oslo, 2016. p. 291. [Internet] https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/ (21.04.2017).
13. Rehm J. Measuring quantity, frequency, and volume of drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1998; 2: 4-14. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb04368.x.
14. Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2016; 253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
16. Shapkina MYu, Ryabikov AN, Voronina EV, et al. Atrial fibrillation: prevalence and cross-sectional determinants in Novosibirsk population (HAPIEE cohort). *Atherosclerosis* 2016; 3: 22-7. (in Russ.) Шапкина М.Ю., Рябиков А.Н., Воронина Е.В. и др. Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяции Новосибирска (когорта HAPIEE). *Атеросклероз* 2016; 3: 22-7.

Взаимосвязь скрытого висцерального ожирения и проявлений субклинического атеросклероза в группе мужчин с сахарным диабетом второго типа

Филиппов А. Е.¹, Серговецев А. А.², Помогайбо Б. В.³

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет. Санкт-Петербург; ²ФКУ Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации. Москва; ³ФГБУ 413 военный госпиталь Министерства обороны Российской Федерации. Волгоград, Россия

Цель. Изучить частоту скрытого висцерального ожирения (СВО) в группе мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), и оценить его взаимосвязь с субклиническим атеросклерозом и нарушениями пищевого поведения.

Материал и методы. В исследование включены 72 мужчины среднего возраста (54,1±0,7 лет). Средняя длительность течения СД-2 — 5,1±1,1 года, у 28 пациентов СД-2 был выявлен впервые при обследовании. Лица с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² и окружностью талии >102 см в исследовании не участвовали. Всем больным выполнены стандартное клиническое обследование и дополнительное определение уровня лептина в сыворотке крови, содержания жировой ткани в области живота методом биоэлектрического импеданса, дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий и анкетирование с использованием опросника EAT-26.

Результаты. В группе обследованных мужчин частота СВО составила 31%. В этой группе пациентов отмечали значимо более высокие значения ИМТ, окружности талии, уровня липопротеидов низ-

кой плотности и лептина, а при оценке признаков атеросклероза сонных и бедренных артерий СВО ассоциировалось с их более частым и многофокусным поражением. При регрессионном анализе сумма атеросклеротических бляшек в исследованных артериальных бассейнах ассоциировалась с возрастом, ИМТ, систолическим артериальным давлением, уровнем липопротеидов низкой плотности.

Заключение. СВО может иметь значение в увеличении сердечно-сосудистого риска у мужчин среднего возраста с нормальным ИМТ или не страдающих ожирением.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, атеросклероз, пищевое поведение, сахарный диабет 2 типа.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 49–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-49-53>

Поступила 13/10-2017

Принята к публикации 26/01-2018

Relation of covert visceral adiposity and subclinical atherosclerosis presentation in type 2 diabetes male patients

Filippov A. E.¹, Sergoventsev A. A.², Pomogaibo B. V.³

¹Saint-Petersburg State University. Saint-Petersburg; ²P. V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense. Moscow; ³413 Military Hospital of the Ministry of Defense. Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the prevalence of covert visceral adiposity (CVA) in males with type 2 diabetes (DM2) and to assess its relation with subclinical atherosclerosis and food-related behavior.

Material and methods. To the study, 72 middle age males included (54,1±0,7 y.o.). Mean duration of DM2 5,1±1,1 years. In 28 patients DM2 had been diagnosed first time in the study. Those with body mass index (BMI) >30 kg/m² and waist circumference >102 cm were excluded. All patients underwent standard clinical investigations and additionally, leptin levels measurement in blood serum, with bioelectrical impedance measurement of adipous tissue amount, duplex scan of carotid and femoral arteries; the EAT-26 questionnaire was applied.

Results. In the group of participants, CVA prevalence was 31%. In this group of patients there were significantly higher BMI, waist circumference

low density lipoproteides levels and leptin. At atherosclerosis assessment in carotid and femoral arteries, CVA associated with more significant and multifocal lesion. In regression analysis, the sum of plaques number correlated with the age, BMI, systolic blood pressure, low density lipoproteides levels.

Conclusion. CVA might have significance in the increase of cardiovascular risk in middle aged males with normal BMI and with no obesity.

Key words: abdominal obesity, atherosclerosis, food related behavior, type 2 diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 49–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-49-53>

АО — абдоминальное ожирение, АС — атеросклеротический счет, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВО — висцеральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОЖМТ — относительная жировая масса тела, ОТ — окружность талии, ПП — пищевое поведение, САД — систолическое артериальное давление, СВО — скрытое висцеральное ожирение, СД — сахарный диабет, EAT-26 — опросник the Eating Attitudes test.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8442) 36-73-37, доб. 270, +7 (961) 683-05-05

e-mail: to413vg@yandex.ru

[Филиппов А. Е. — профессор кафедры госпитальной терапии, Серговецев А. А. — заместитель начальника госпиталя по медицинской части, Помогайбо Б. В.* — начальник терапевтического отделения].

По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2016г распространение абдоминального ожирения (АО) среди взрослого населения составило ~40% [1], при этом темп его роста, трехкратное увеличение за период с 1975г, носят чрезвычайный характер, а его взаимосвязь с развитием сахарного диабета 2 типа (СД-2) и атеросклероза представляет собой значительную социально-медицинскую проблему [2, 3]. Одним из путей ее решения является оптимизация превентивных мероприятий посредством совершенствования ранней диагностики АО [4]. Для этого в арсенале врача имеются рутинные инструменты оценки ожирения: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) [5], а в ряде случаев возможна дополнительная оценка АО по соотношению ОТ к окружности бедер [5] и сагиттальному размеру живота [6]. Каждый из этих антропометрических параметров может указывать как на наличие АО, так и на повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у клинически здоровых лиц [4-7].

Одновременно, в ряде исследований [8-9] было показано, что у значительной части лиц с нормальной массой тела при дополнительном обследовании могут выявляться признаки повышенного содержания жировой ткани в брюшной полости, а риск развития метаболического синдрома и сопутствующих осложнений в такой группе пациентов может значимо повышаться, так называемая, группа NOW — “normal weight obesity” [10]. Условно назовем ее — скрытое висцеральное ожирение (СВО).

Согласно результатам исследования [8], включившего >6 тыс. случаев наблюдений в течение 8 лет, в 2010г было показано, что мужчины с нормальным ИМТ, но повышенным содержанием жировой ткани, определенном с помощью биоимпеданса (верхний квартиль), имеют в 4 раза повышенный риск развития метаболического синдрома и значимо большую распространенность дислипидемии, СД-2 и артериальной гипертензии по сравнению с нижним квартилем. Кроме того, выраженное висцеральное ожирение (ВО) ассоциировалось с неблагоприятным профилем цитокиновой панели, уровнем адипокинов, ускоренным развитием атеросклероза и определяло повышенный риск сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, представляется актуальной целью настоящего исследования: изучить частоту СВО у больных СД-2 мужчин среднего возраста с нормальной массой тела и оценить взаимосвязь ВО с субклиническими проявлениями атеросклероза и нарушением пищевого поведения (ПП).

Материал и методы

В исследование были включены 72 мужчины, находившихся на стационарном обследовании и лечении в терапевтическом отделении ФГКУ “413 военный госпиталь” Минобороны России (г. Волгоград). Средний воз-

раст составил $54,1 \pm 0,7$ лет. Средняя длительность течения СД-2 — $5,1 \pm 1,1$ года, у 28 пациентов СД-2 был выявлен впервые при обследовании. Лиц с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ и ОТ >102 см в исследование не включали.

Письменное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента после информирования о целях и возможных осложнениях.

Всем больным выполняли единое комплексное обследование, включившее общеклинические анализы крови и мочи, биохимическую панель, электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, определение уровня гликированного гемоглобина, тиреотропного гормона, С-реактивного белка высокочувствительным методом. В дополнение к стандартному обследованию оценивали уровень лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, определяли процентное содержание жировой ткани в области живота методом биоэлектрического импеданса (аппарат Omron BF-508) и оценивали наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных и бедренных артериях при стандартизированном ультразвуковом дуплексном сканировании. Для определения нарушений ПП использовали анкету the Eating Attitudes test (EAT-26) [11], выбор которой был проведен с учетом представленных в литературе данных о взаимосвязи нарушений ПП и ВО [12].

Статистическую обработку полученного массива переменных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты

По результатам биоимпедансометрии все больные были разделены на 2 группы: СВО ($n=23$) и без ВО ($n=49$), при этом разделяющим значением относительной жировой массы тела (ОЖМТ) индивидуума в соответствии с технической документацией биоимпедансомера было 22% у мужчин <60 лет и 25% у мужчин >60 лет.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика двух сформированных по признаку наличия СВО групп мужчин с СД-2. Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных показал, что значимо в группах пациентов отличались такие антропометрические и лабораторные параметры, как ИМТ — $27,1 \text{ кг/м}^2$ vs $25,2$ ($p<0,05$), ОТ — $99,8 \text{ см}$ vs $96,2$ ($p<0,05$), уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — $3,6 \text{ ммоль/л}$ vs $2,8$ ($p<0,05$). Оценка уровня лептина показала его достоверное увеличение в группе СВО — $8,2 \text{ нг/мл}$ vs $4,8$ ($p<0,05$). Причем группа мужчин с СВО характеризовалась менее благоприятными значениями лабораторных показателей. Анализ частоты развития осложнений СД-2 показал, что частоты диабетической нефропатии — 9% и 6% ($p>0,05$) и диабетической ретинопатии — 4% и 2% ($p>0,05$) в двух сравниваемых группах значимо не различались. Длительность СД-2 и лабораторные показатели гликемии достоверно не отличались.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических показателей групп пациентов с СД-2 в зависимости от наличия ВО

Показатель	Группа СВО (n=23)	Группа без ВО (n=49)	Значимость различий, p
Возраст, год	55,4±1,3	53,5±0,8	нд
ИМТ, кг/м ²	27,1±0,4	25,2±0,3	<0,05
ОТ, см	99,8±0,8	96,2±0,5	<0,05
Сагиттальный размер живота, см	25,1±0,3	24,6±0,3	нд
Длительность СД, лет	4,5±1,2	5,5±0,8	нд
САД, мм рт.ст.	139,4±2,6	135,1±1,9	нд
ДАД, мм рт.ст.	88,2±1,9	86,1±1,3	нд
Общий холестерин, ммоль/л	6,1±0,3	5,8±0,2	нд
ЛНП, ммоль/л	3,6±0,3	2,8±0,2	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,3	2,3±0,2	нд
Глюкоза, ммоль/л	7,3±0,4	7,7±0,2	нд
Гликированный гемоглобин, %	7,1±0,3	7,4±0,4	нд
С-реактивный белок, мг/л	0,91±0,33	0,97±0,25	нд
Лептин, нг/мл	8,2±1,3	4,8±0,4	<0,05

Примечание: М±м — средние значения и стандартная ошибка. ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Сравнительная характеристика предшествующей лекарственной терапии в группах пациентов с СД-2 в зависимости от наличия ВО

Предшествующий прием сахароснижающих препаратов у пациентов с СД в анамнезе:	Группа СВО (n=23)	Группа без ВО (n=49)
Монотерапия метформин, %	35%	27%
Метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4, %	22%	27%
Метформин + производное сульфонилмочевины, %	4%	8%
Предшествующий прием ИАПФ/сартанов у всех пациентов, %	30%	27%
Предшествующий прием статинов у всех пациентов, %	13%	22%

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Анализ лекарственной терапии, предшествующей госпитализации, в сравниваемых группах пациентов с СД-2 в зависимости от наличия СВО представлен в таблице 2. Метформин применялся чаще (57%) других препаратов. В тоже время в сравниваемых группах больных СД-2 значимых различий частоты приема как сахароснижающих препаратов, так и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не выявлено. Однако обращает внимание факт невысокой частоты сопутствующей терапии статинами, в среднем <20%.

На рисунке 1 показаны результаты дуплексного сканирования магистральных артерий — общее количество выявленных гемодинамически незначимых АСБ (толщина комплекса “интима-медиа” >1 мм) при исследовании доступных участков бассейна общих сонных артерий и бедренных артерий стандартной методикой. Атеросклеротический счет (АС) — сумма выявленных АСБ — в группах больных имел значимые различия: частота атеросклеротического поражения магистральных артерий в группе больных СД-2 со СВО была значимо выше — 43% vs 23% (p<0,05). На рисунке 2 показан сравнительный анализ частоты распространения

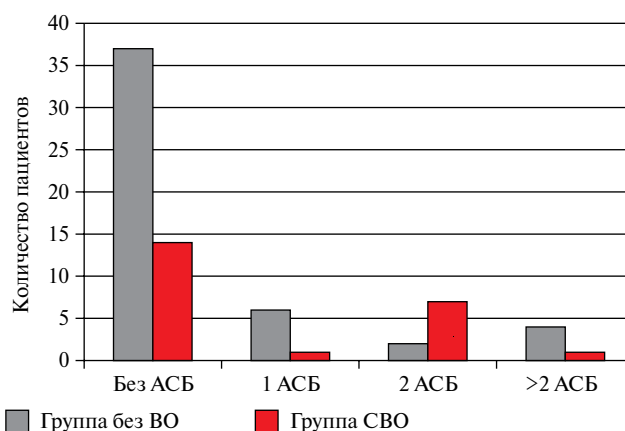


Рис. 1 Распределение пациентов в сравниваемых группах по количеству АСБ.

многофокусного поражения сонных артерий (>2 АСБ) при дуплексном сканировании. Многофокусное поражение сонных артерий наблюдалось в группе пациентов с СВО значительно чаще — 35% vs 12% (p<0,05).

При анкетировании ЕАТ-26 значимых различий полученной суммы баллов в исследуемых груп-

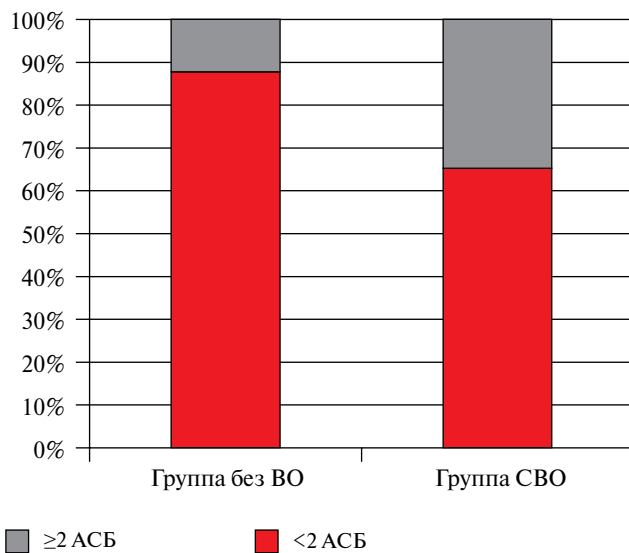


Рис. 2 Отношение выраженности субклинического атеросклероза в сравниваемых группах пациентов.

пах выявить не удалось. Каждый пациент набрал сумму баллов меньше разделяющего значения (26 баллов), что исключало наличие нарушений ПП.

Учитывая значимые различия АС в группах мужчин, различных по признаку СВО, проанализирована его ассоциация с показателями клинического обследования больного. Для анализа использовали метод пошагового регрессионного анализа. Вначале прямая связь АС в корреляционной матрице была установлена для возраста, ИМТ, ОЖМТ, систолического артериального давления (САД), ЛНП и триглицеридов. В окончательную модель прогноза АС пошагово были включены такие известные факторы риска развития атеросклероза: возраст, ИМТ, САД, ЛНП. Следует отметить, что в эту модель, обладающую средним значением информационной способности, не удалось включить такой показатель как ОЖМТ. Это может быть связано с ограниченным объемом выборки. Исследование показателя ОЖМТ представляется актуальным в больших группах больных.

Обсуждение

В представленном исследовании в группе мужчин с СД-2 и СВО имелось достоверное увеличение ИМТ, ОТ, уровня ЛНП и лептина. Ассоциация СВО с дислипидемией подтверждалась результатами более крупного исследования, в котором для пациентов СВО было характерно достоверное увеличение уровня не только ЛНП, но и общего холестерина, триглицеридов, при значимо меньшем уровне липопротеидов высокой плотности. Полученные результаты о значимых различиях уровня лептина в группах больных СД-2 в зависимости от наличия

СВО соответствуют результатам исследования, в котором у больных СД-2 с избыточной массой тела лептин также оказался значимо более высоким и ассоциировался с эндотелиальной дисфункцией [13]. Совокупность полученных результатов также соответствует концепции, представляющей ВО эндокринным органом, синтезирующим неблагоприятный профиль адипокинов и цитокинов и раннее развитие атеросклероза [2, 14]. Это отражается в опережающем атеросклеротическом поражении сонных и бедренных артерий: в настоящей работе частота диагностики АСБ у больных СД-2 со СВО была значимо выше. В более крупных исследованиях также установлена ассоциация СВО с субклиническим атеросклерозом [12]. СВО может приводить к недооценке как общего, так и сердечно-сосудистого риска, о чем свидетельствуют результаты исследования, где риск общей смертности был выше на 87% у мужчин с нормальным ИМТ и центральным ожирением, чем у мужчин с повышенным ИМТ до 30 кг/м² без признаков центрального ожирения [15].

Известно, что наибольшей точностью определения наличия избытка висцерального жира обладают лучевые методики компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, являющиеся “золотым” стандартом диагностики ВО [14]. Однако их практическое применение существенно ограничено затратами времени, стоимостью и лучевой нагрузкой [16]. Метод биоимпедансометрии может быть полезным для дополнительной диагностики избытка висцерального жира, поскольку выстроенная на его основе модель диагностики АО коррелирует с результатами томографической диагностики с высокой силой. Комфортное практическое использование биоимпедансометрии и минимизация субъективного воздействия на оцениваемый результат предполагают технологическую универсальность [17]. Также важной является простота восприятия результатов теста пациентом, что может помочь в увеличении комплаентности, а также в объективной динамической оценке эффективности изменений образа жизни и лечения [16, 17].

Заключение

В группе больных СД-2 мужчин среднего возраста с нормальной массой тела частота СВО может достигать 30%.

У мужчин с СД-2 СВО ассоциируется с дислипидемией и гиперлептинемией, а также коррелирует со средней силой с более частым выявлением АСБ при дуплексном сканировании сонных и бедренных артерий.

Биоимпедансометрия может быть рекомендована для диагностики СВО в группе пациентов с нормальным ИМТ.

Литература

- World Health Organization. Obesity and overweight. WHO Fact Sheet. 2013; 301 (update April 2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (10 May 2017).
- Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012; 308: 581-90. DOI: 10.1001/jama.2012.9282.
- Annand S, Yusuf S, Hawken S, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART Study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn018.
- Recommendations of the experts of Russian Scientific Society of Cardiologists of diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Prev Med* 2010; 5: 83-101. (in Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Профилактическая медицина* 2010; 5: 83-101.
- Mi S, Yin P, Hu N, et al. BMI, WC, WHtR, VFI and BFI: which indicator is the most efficient screening index in type 2 diabetes in Chinese community population. *Biomed Environ Sci* 2013; 26: 485-91. DOI: 10.3967/0895-3988.2013.06.009.
- Pimentel J, Moreto F, Takahashi M, et al. Sagittal abdominal diameter, but not waist circumference is strongly associated with glycemia, triacylglycerols and HDL-C levels in overweight adults. *Eur J Nutr Hosp* 2011; 26: 1125-9. DOI: 10.1590/S0212-16112011000500031.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80. DOI: 10.1038/nature05487.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; 31: 737-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp487.
- Beck E, Scheen A. Metabolically obese with normal weight individuals: an intriguing phenotype. *Rev Med Liege* 2009; 64: 16-24.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, et al. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 426-33. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
- Rivas T, Bersabe R, Jimenez M, et al. The Eating Attitudes Test (EAT-26): reliability and validity in Spanish female samples. *Span J Psychol* 2010; 13: 1044-56.
- Facuda S, Hirata A, Nashizawa H, et al. Systemic arteriosclerosis and eating behavior in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. *Cardiovascular Diabetology* 2015; 14: 8. DOI: 10.1186/s12933-015-0174-7.
- Kim S, Kyung C, Park JS, et al. Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology* 2015; 14: 58. DOI: 10.1186/s12933-015-0220-5.
- Browning LM, Muqridqe O, Dixon A, et al. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts* 2011; 4: 9-15. DOI: 10.1159/000324546.
- Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015; 163: 827-35. DOI: 10.7326/M14-2525.
- Cornier MA, Despres JP, Davis N, et al. Assessing adiposity. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124: 1996-2019. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
- Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 457-72. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000223.

Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда

Попович М. И.¹, Чебан Л. М.¹, Таку Л. А.², Иванов В. М.¹, Попович И. М.¹, Иванов М. В.², Ротару В. А.², Михалчан Л. С.², Кобец В. А.²

¹Институт кардиологии. Кишинев; ²Государственный университет медицины и фармации “Н. Тестемицану”. Кишинев, Республика Молдова

Доксорубин (ДОКС) — препарат первой линии в лечении неопластических процессов; однако он обладал высокой кардиотоксичностью даже в средних дозах. Высокая смертность онкобольных от кардиомиопатической сердечной недостаточности при лечении ДОКС — серьезная проблема онкологии и кардиологии. Среди факторов кардиотоксичности ДОКС выделяют активацию воспалительной реакции и способность препарата увеличить экспрессию фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) в миокарде и коронарных артериях.

Цель. Изучить в экспериментальных условиях возможности кардиопротекции при действии ДОКС, применяя антагонист TNF- α .

Материал и методы. Доксорубициновое повреждение миокарда (ДМП) было воспроизведено на белых крысах путем внутрибрюшинного введения ДОКС в кумулятивной дозе 16 мг/кг за 2 нед. В другой серии животным параллельно с ДОКС ежедневно на протяжении 2 нед. внутрибрюшинно вводили антагонист TNF- α — моноклональное антитело (ma-TNF- α) в дозе 5,0 мг/кг. Кардиопротективный эффект ma-TNF- α определяли на модели перфузии изолированного сердца в ходе, которой оценивали: (1) инотропный ответ миокарда на стимуляцию норадреналином и эндотелином-1 (ЭТ-1); (2) коронарный функциональный резерв на воздействие ацетилхолина, аденозина, брадикинина и перекиси водорода в разных концентрациях; (3) динамику конечного диастолического давления (КДД) левого желудочка (ЛЖ) при синдроме ишемия-реперфузия.

Результаты. При ДМП достоверно нарушались показатели диастолы, систолы и насосной функции сердца уже при физиологических значениях давления наполнения и сопротивления. Действие ma-TNF- α сопровождалось достоверным увеличением минутного объема сердца (МОС), максимальной скорости изоволюмического сокращения и расслабления на 14,2-26,3%, а также достоверным снижением КДД на 30,1%. При действии ЭТ-1 на сердце

с ДМП имел место отрицательный инотропный эффект, опосредованный через снижение систолического давления (СД) в ЛЖ на 9,1% по сравнению с исходным, в то время как ma-TNF- α обеспечивал аналогично контролю положительный инотропный эффект (СД в ЛЖ возросло на 8,5%) и прирост МОС на 14,3%. Кардиопротекторный эффект ma-TNF- α сопровождался достоверным повышением коронарного функционального резерва. Примечательно, что коронарная реактивность, свойственная действию перекиси водорода, опосредованная механизмом гиперполяризации, не изменилась при ДМП. Применение ma-TNF- α улучшило резистентность сердца к ишемии и реперфузии, т.к. определяемые значения КДД в разные временные периоды были достоверно ниже показателей при ДМП, а уровень СД в ЛЖ — достоверно выше.

Заключение. Применение антагониста TNF- α при ДМП оказало кардиопротективный эффект: достоверное увеличение МОС, СД, максимальной скорости изоволюмического сокращения и расслабления, достоверное снижение КДД, появление положительного инотропного ответа сердца на действие ЭТ-1, а также улучшение эндотелий-зависимой коронародилатации. Действие ma-TNF- α сопровождалось также уменьшением ишемической контрактуры сердца и достоверно лучшим восстановлением СД и КДД в период реперфузии.

Ключевые слова: доксорубин, кардиотоксичность, антагонист TNF- α , изолированное сердце, кардиопротекция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 54–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-54-60>

Поступила 02/10-2017

Принята к публикации 04/12-2017

Cardioprotective effect of tumor necrosis factor alpha antagonist in doxorubicin myocard toxicity

Popovich M. I.¹, Cheban L. M.¹, Taku L. A.², Ivanov V. M.¹, Popovich I. M.¹, Ivanov M. V.², Rotaru V. A.², Mihalchan L. S.², Kobets V. A.²

¹Institute of Cardiology, Cisinou; ²N. Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Cisinou, Republic of Moldova

Doxorubicin (Dox) is a first line drug in neoplasia treatment. It is however cardiotoxic even in moderate dosages. High mortality of oncological patients from cardiomyopathic heart failure on Dox treatment is a serious problem of oncology and cardiology. Among the cardiotoxicity factors of Dox are activation of inflammatory reaction and ability of the drug to increase expression of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in myocardium and coronary arteries.

Aim. To study in laboratory conditions the opportunities for cardioprotection from Dox with TNF- α antagonist.

Material and methods. Doxorubicin myocardial damage (DMD) was simulated on the white rats by intraabdominal load of Dox in cumulative dosage 16 mg/kg within 2 weeks. In other series, to the animals together with Dox every day during 2 weeks intraabdominally the TNF- α antagonist was loaded — monoclonal antibody (ma-TNF- α) dosage 5,0

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (373-022) 72-75-11

e-mail: popovicim@gmail.com

[Попович М. И. — д.м.н., профессор, академик, зав. отделом интервенционной кардиологии, Чебан Л. М. — д.м.н., с.н.с. отдела интервенционной кардиологии, Таку Л. А. — ассистент кафедры патофизиологии, Иванов В. М. — д.м.н., профессор, зав. отделом недостаточности сердца, Попович И. М. — д.м.н., с.н.с. отдела интервенционной кардиологии, Иванов М. В. — резидент кардиолог, Ротару В. А. — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, Михалчан Л. С. — к.м.н., доцент клинического департамента, Кобец В. А. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии].

mg/kg. Cardioprotective effect ma-TNF- α was evaluated on the perfusion model of the isolated heart with assessment of: (1) inotropic response of myocardium on stimulation by noradrenalin and endothelin-1 (ET-1); (2) coronary functional reserve on acetylcholine, adenosine, bradikinin and hydrogen peroxide influence; (3) dynamics of end diastolic pressure (EDP) of the left ventricle in the ischemia-reperfusion syndrome.

Results. In DMD, there was significant disorder of the diastole, systole and pumping function of the heart even in physiological values of filling and resistance. Action ma-TNF- α was followed by a significant increase of cardiac output, maximum velocity of isovolumetric contraction and relaxation by 14,2-26,3%, and significant decrease of EDP by 30,1%. With action of ET-1 on the heart with DMD there was negative inotropic effect, mediated by the decrease of systolic pressure (SP) in LV by 9,1% comparing to the baseline, and when ma-TNF- α made analogically to control positive inotropic effect (SP in LV increased by 8,5%) and increase of cardiac output by 14,3%. Cardioprotective effect of ma-TNF- α followed by significant increase of coronary functional reserve. It is

notable that coronary reactivity, common for the action hydrogen peroxide and mediated by hyperpolarization, did not change in DMD. Usage of ma-TNF- α improved resistance of the heart to ischemia and reperfusion, as the measured EDP values measured at various time frames were significantly lower than EDP, and the level of SP in LV — significantly higher.

Conclusion. Usage of TNF- α antagonist in DMD made cardioprotective effect: significant increase of cardiac output, SP, maximum velocity of isovolumetric contraction and relaxation, significant decrease of EDP, appearance of positive inotropic response of the heart on ET-1, and improvement of endothelium-dependent coronary dilation. Action of ma-TNF- α was followed by decrease of ischemic cardiac contracture and significantly better recovery of SP and EDP during reperfusion.

Key words: doxorubicin, cardiotoxicity, antagonist TNF- α , isolated heart, cardioprotection.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 54–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-54-60>

ДОКС — доксорубин, доксорубиновая, ДПМ — доксорубиновое поражение миокарда, КДД — конечное диастолическое давление ЛЖ, КП — коронарный поток, КФР — коронарный функциональный резерв сердца, ЛЖ — левый желудочек, ма-TNF- α — моноклональное антитело фактора некроза опухолей α , МОС — минутный объем сердца, НА — норадреналин, СД — систолическое давление ЛЖ, ЭТ-1 — эндотелин 1, TNF- α — фактор некроза опухолей альфа, +dP/dT max — максимальная скорость изоволюмического сокращения, -dP/dT max — максимальная скорость изоволюмического расслабления.

Введение

Доксорубин (ДОКС) является антибиотиком антрациклинового ряда с высокой антинеопластической активностью, применяемый на первой линии терапии лейкозов, лимфом, саркомы и опухоли молочной железы. Его противораковый эффект обусловлен в основном ингибированием топоизомеразы 2, в результате чего нарушается репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также удалением гистонов из ядерной структуры и расщеплением связей нуклеотидов свободными радикалами кислорода [1, 2].

Среди побочных эффектов ДОКС особенно выделяется его высокая кардиотоксичность, которая даже при средних дозах препарата (350–500 мг/м²) проявляется у 15–25% онкологических больных развитием сердечной недостаточности, обусловленной ДОКС кардиомиопатией.

Развитие поражения сердца доксорубином (ДПМ) может быть очень быстрым (уже на первом году применения препарата), тогда как в других случаях кардиомиопатическая сердечная недостаточность развивается спустя длительное время (до 10 лет) после прекращения его воздействия [3–5]. Быстрое развитие выраженной застойной сердечной недостаточности под воздействием ДОКС является причиной высокой смертности (до 50%) среди онкологических больных, принимавших этот препарат [6]. Опыт клинического применения ДОКС у больных с острым лейкозом показывает, что их смертность примерно в одинаковой мере обусловлена неопластическим процессом и ДОКС кардиомиопатией.

В ходе поиска путей кардиопротекции при использовании ДОКС привлекает внимание способность ДОКС запускать и стимулировать воспалительную реакцию.

ДОКС стимулирует высвобождение фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) макрофагами [7]; при этом было отмечено увеличение содержания TNF- α в миокарде крыс на 34% после 2-недельного воздействия ДОКС в кумулятивной дозе 16 мг/кг [8].

Важно отметить, что повышение экспрессии TNF- α при действии ДОКС имеет место не только в миокарде, но и в стенках коронарных артерий [9].

Следовательно, допустимо, что снижение количества TNF- α может оказать кардиопротекторный эффект при воздействии токсических доз ДОКС.

Этому предположению способствуют результаты, которые доказали положительный эффект — снижение фиброза миокарда и апоптоза сердечных клеток мышей, адипонектина, адипокина снижающих уровень TNF- α , при влиянии ДОКС в кумулятивной дозе 24 мг/кг в течение 6 нед. [10].

Цель исследования — изучение в экспериментальных условиях возможности кардиопротекции при действии ДОКС, используя антагонист TNF- α — моноклональное антитело TNF- α (ma-TNF- α).

Материал и методы

Модель ДПМ была воспроизведена на белых крысах путем внутрибрюшинного введения ДОКС (раствор 2%, Эбеве Фарма, Австрия) в кумулятивной дозе 16 мг/кг за 2 нед. (4 инъекции по 4,0 мг/кг). Такая кумулятивная

Таблица 1

Функциональные показатели изолированного сердца при оптимальной нагрузке

Показатели	Серии		
	Контроль (n=9)	ДОКС (n=9)	ДОКС+ма-TNF- α (n=9)
Аортальный выброс, мл/мин	21,5 \pm 1,4	12,8 \pm 0,8 p1<0,01	16,9 \pm 1,2 p1<0,05 p2<0,05
МОС, мл/мин	37,4 \pm 1,9	23,6 \pm 1,3 p1<0,01	29,8 \pm 1,4 p1<0,05 p2<0,05
СД, mm Hg	143,5 \pm 8,2	106,2 \pm 6,3 p1<0,05	129,3 \pm 6,9 p1<0,05
КДД ЛЖ, mm Hg	4,7 \pm 0,26	12,6 \pm 0,78 p1<0,01	7,8 \pm 0,46 p1<0,05 p2<0,05
ЧСС, уд./мин	289 \pm 13	245 \pm 11 p1<0,05	266 \pm 12
Показатель диастолической упругости ЛЖ, mm Hg/мл	29,8 \pm 1,7	62,5 \pm 4,4 p1<0,01	41,1 \pm 2,7 p1<0,05 p2<0,05
+dP/dT max, mm Hg/sec	8565 \pm 208	6320 \pm 165 p1<0,05	7220 \pm 182 p1<0,05 p2<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	6710 \pm 174	5045 \pm 120 p1<0,05	6280 \pm 150 P2<0,05

Примечание: p1 — достоверно по сравнению с контролем, p2 — достоверно по сравнению с ДОКС, ЧСС — частота сердечных сокращений.

доза вызвала в другом исследовании повышение содержания TNF- α в миокарде крыс на 34% по сравнению с контрольными животными [8].

В другой серии, животным параллельно с ДОКС ежедневно на протяжении 2 нед. внутривенно вводили ма-TNF- α в дозе 5,0 мг/кг. В качестве ма-TNF- α использовали лиофилизированный порошок препарата Ремикейд (инфликсимаб — 100 мг/флакон) предназначенный для инфузии больным в основном с аутоиммунными заболеваниями в дозе 5,0 мг/кг. Эта же доза ма-TNF- α была использована в эксперименте другими авторами, в частности при исследовании его действия на экспрессию коллагена и некоторых провоспалительных цитокинов на модели диабетической кардиомиопатии [11].

Контрольные крысы получали внутривенно физиологический раствор.

Для определения возможного кардиопротективного эффекта ма-TNF- α при ДПМ использовали модель изолированного сердца. Учитывая кумулятивный эффект ДОКС, функциональное исследование *in vitro* проводили спустя 2 нед. после последней инъекции ДОКС или ДОКС+ма-TNF- α .

Изолированное сердце крысы перфузировали классическим раствором Кребса в изоволюмическом режиме (метод Langendorff) без рециркуляции и в режиме насосной работы (метод Neely-Rovetto) при давлении наполнения и сопротивления левого желудочка (ЛЖ) — 15 см и 80 см H₂O столба, соответственно. Функциональные параметры ЛЖ были зарегистрированы с помощью автографа Linearcorder MARK WR3101 (Германия) и компьютерной системы регистрации результатов в реальном режиме времени Bio-Shell (Австралия).

Для оценки защитного действия ма-TNF- α на миокард при ДПМ были выполнены 3 нагрузочные пробы с целью определения:

- инотропного ответа изолированного сердца в режиме внешней работы на введение в перфузат норадреналина (НА) или эндотелина 1 (ЭТ-1) до конечной концентрации препаратов 10⁻⁷-10⁻⁶ М;

- коронарного функционального резерва (КФР) при введении в перфузат естественных вазорелаксирующих веществ, таких как ацетилхолин, аденозин, брадикинин и перекись водорода в диапазоне концентраций 10⁻⁷-10⁻⁵ М. Значение КФР рассчитывалось как относительный прирост коронарного потока (КП) при воздействии указанных факторов по сравнению с исходным показателем;

- толерантности сердца при синдроме ишемия-реперфузия путем мониторинга конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ ретроградно перфузируемого изолированного сердца в периодах ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин). Исходное диастолическое давление латексного баллончика, помещенного в полость ЛЖ, фиксировалось во всех 3 сериях на уровне 14 мм Hg. Также определяли характер восстановления систолического давления (СД) ЛЖ в периоде реперфузии.

Показатель диастолической упругости рассчитывали, как отношение прироста давления в ЛЖ за диастолу к ударному объему изолированного сердца.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Используя тест Колмогорова-Смирнова, был определен характер распределения переменной. При нормальном распределении (отклонение считалось незначительным или

Таблица 2

Функциональные показатели изолированного сердца на действие НА и ЭТ-1

Показатель/Серии	Инотропная стимуляция			
	Исходно	НА (10^{-7} М)	Исходно	ЭТ-1 (10^{-7} М)
СД в ЛЖ, mm Hg		186,8±8,5		177,3±8,6
Контроль	142,8±8,3	+30,8%	141,7±8,2	+25,1%
ДОКС	105,7±6,2*	109,7±6,4*	104,9±6,4*	95,4±6,6*
ДОКС+ма-TNF- α	128,8±6,8	+3,8%	127,7±6,7	-9,1%
		141,5±7,3**		138,5±8,5**
		+9,7%		+8,5%
ЧСС, уд./мин		309±14		297±15
Контроль	285±12	+8,4%	284±11	+4,6%
ДОКС	244±12*	272±13	243±10*	250±16*
ДОКС+ма-TNF- α	265±12	+11,5%	264±12	+2,9%
		279±13		275±14
		+5,3%		+4,2%
МОС, мл/мин		45,3±2,3		42,7±2,2
Контроль	36,7±1,9	+23,4%	36,9±1,9	+15,7%
ДОКС	22,7±1,3*	26,3±1,4*	23,6±1,3*	21,5±1,5*
ДОКС+ма-TNF- α	29,1±1,5**	+15,9%	28,7±1,6**	-9%
		38,5±1,5**		32,8±1,9**
		+32,3%		+14,3%

Примечание: * — достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, # — достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с ДОКС, % — относительное изменение показателя по сравнению с исходным, ЧСС — частота сердечных сокращений.

вероятность ошибки незначительная при $p > 0,05$) применяли параметрический тест с помощью t-критерия Стьюдента. При значении $p < 0,05$ разница признавалась статистически достоверной.

Результаты

Следует отметить, что уже при оптимальной нагрузке — физиологические уровни давления наполнения и сопротивления ЛЖ — 15 см и 80 см H_2O столба, соответственно, функциональные показатели изолированного сердца при ДПМ были достоверно хуже по сравнению с контролем (таблица 1).

Насосная функция изолированного сердца при ДПМ значительно нарушалась, о чем свидетельствует снижение аортального выброса и минутного объема сердца (МОС) на 40,5% и 36,9%, соответственно. Это сочетается с достоверно меньшим значением развиваемого СД ЛЖ на 30%, а также частоты сердечных сокращений на 15,2%.

Развитие ДПМ сопровождалось выраженным нарушением диастолы изолированного сердца. Значение КДД ЛЖ увеличилось в 2,7 раз, а показатель диастолической упругости сердца возрос в > 2 раза.

Сократительная и расслабляющая способность миокарда тесно коррелирует с качеством изоволюмических фаз сердца. В этом контексте следует отметить достоверное уменьшение максимальной изоволюмической скорости сокращения (+dP/dT max) и расслабления (-dP/dT max) миокарда при ДПМ в среднем на 24-26%.

Применение в ходе действия ДОКС на миокард ма-TNF- α значительным образом предупредило функциональные нарушения сердца (таблица 1).

Аортальный выброс и МОС достоверно повысились на 32% и 26,3%, соответственно, но в то же время остаются достоверно ниже контрольных показателей на 20,3%-21,4%.

СД ЛЖ достоверно повысилось на 23,1 mm Hg (21,7%), а частота сердечных сокращений увеличилась на ~9%, и оба показателя не отличались достоверно от таковых в контрольной серии.

Действие ма-TNF- α вызвало заметное улучшение диастолы сердца. Величина КДД ЛЖ уменьшилась на 62%, а показатель диастолической упругости сердца снизился на $> 34\%$. В этой связи следует отметить достоверное повышение значения -dP/dT max на 24,4%, в результате чего показатель не отличался достоверно от контрольного.

Значение +dP/dT max возросло в меньшей степени (14,2%) и остается достоверно ниже контрольного показателя.

Улучшение функциональных показателей изолированного сердца при действии ма-TNF- α сочеталось с оптимизацией инотропной реакции на воздействие НА и ЭТ-1 (таблица 2).

Отличительной особенностью реактивности изолированного сердца при ДПМ является отрицательный инотропный ответ на действие ЭТ-1. СД на пике воздействия олигопептида снизилось на 9,1% (9,5 mm Hg), тогда как в контрольной серии наблюдался положительный инотропный ответ: повышение СД на 25,1% (35,6 mm Hg). Результатом

Таблица 3

КП и КФР изолированного сердца при действии ацетилхолина

Серия	Показатель	Ацетилхолин (М)		
		10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Контроль (n=9)	КП, мл/мин	14,9±0,9	16,5±0,9	17,3±1,0
	КФР, %	11,19±0,8	23,13±1,58	29,1±1,82
ДОКС (n=9)	КП, мл/мин	13,2±0,8	14,2±0,8	14,8±0,9*
	КФР, %	3,94±0,14*	11,81±0,9*	16,54±1,34*
ДОКС+ма-TNF-α (n=10)	КП, мл/мин	14,3±0,8	15,4±0,9	15,9±1,33
	КФР, %	8,13±0,73**	18,25±1,16**	20,76±1,53**

Примечание: * — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, # — достоверно (p<0,05) по сравнению с ДОКС.

Таблица 4

Величина КФР (%) изолированного сердца при действии аденозина и брадикинина

Серия	Аденозин (М)		Брадикинин (М)	
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵
Контроль (n=9)	8,21±0,6	32,83±2,2	8,96±0,7	30,60±2,1
ДОКС (n=9)	5,51±0,4*	14,17±0,7*	6,30±0,4*	13,39±0,8*
ДОКС+ма-TNF-α (n=9)	7,64±0,5#	23,23±1,7**	8,14±0,6#	21,48±1,6**

Примечание: * — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, # — достоверно (p<0,05) по сравнению с ДОКС.

Таблица 5

КФР (%) изолированного сердца при действии H₂O₂

Серия	H ₂ O ₂ (М)	
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Контроль (n=9)	14,9±1,25	15,6±1,22
ДОКС, (n=9)	15,7±1,27	16,2±1,29
ДОКС+ма-TNF-α, (n=9)	15,6±1,29	16,3±1,32

Примечание: H₂O₂ — перекись водорода.

отрицательного инотропного ответа изолированного сердца на действие ЭТ-1 явилось уменьшение МОС на 9% (5,8 мл/мин). В контроле этот показатель возрос на высоте стимуляции на 15,7%.

Стимуляция изолированного сердца НА показала сохраненный хронотропный ответ при ДПМ, тогда как инотропный ответ был существенно сглажен: повышение СД в ЛЖ на 3,8% vs 30,8% в контроле. В результате прирост МОС оказался ниже, чем в контроле: 15,9% vs 23,4% мл/мин.

Введение животным ма-TNF-α на фоне действия ДОКС улучшило инотропную реакцию изолированного сердца.

Во-первых, следует отметить факт появления положительного инотропного ответа на действие ЭТ-1, что сопровождалось повышением СД ЛЖ на 8,5% и вследствие этого увеличением МОС на 14,3%. Таким образом, разница этих двух показателей с таковыми из серии ДОКС стала на высоте действия ЭТ-1 более существенной.

Во-вторых, при симпатической стимуляции изолированного сердца прирост СД ЛЖ и МОС стал

более значительным — 9,7% vs 3,8% и 32,3% vs 15,9%, соответственно.

В контексте улучшения инотропной способности миокарда при использовании ма-TNF-α на фоне действия ДОКС заслуживает внимания характер изменения КФР сердца.

Величина КП и соответствующего КФР сердца при воздействии ацетилхолина отражена в таблице 3.

ДПМ сопровождалось существенным снижением КФР сердца при парасимпатической стимуляции. Величина КФР при воздействии ацетилхолина во всех концентрациях составляла от 35,2% (10⁻⁷ М) до 56,8% (10⁻⁵ М) от контрольной величины.

В серии с применением ма-TNF-α КФР сердца увеличился на 25,5-106% при действии парасимпатического агониста. Тем не менее, КФР оставался достоверно ниже контрольного показателя.

Схожие результаты получили при действии аденозина и брадикинина (таблица 4).

Действие ма-TNF-α привело к повышению КФР изолированного сердца практически до контрольных величин в случае его стимуляции аденозином и брадикинином в концентрации 10⁻⁷ М.

При действии этих факторов в концентрации 10⁻⁵ М, КФР увеличился в среднем на 50% по сравнению с серией ДОКС, но оставался достоверно ниже контроля на 28-30%.

Интересно заметить, что при действии перекиси водорода на изолированное сердце величина КФР в серии ДОКС не отличалась от контрольной (таблица 5). Во всех 3-х исследуемых сериях значение КФР колебалось в пределах 15,6-16,3% при действии перекиси водорода в концентрации 10⁻⁵ М.

Таблица 6

Динамика КДД ЛЖ (исходное значение — 14 mm Hg)
в периодах ишемии и реперфузии изолированного изоволюмического сердца

Серия	Ишемия (мин)				Реперфузия (мин)			
	5	10	20	30	5	10	30	45
Контроль (n=9)	16,3±0,8	27,2±1,7	36,2±1,9	41,7±2,3	36,3±2,5	27,9±2,3	20,7±1,8	14,9±1,1
ДОКС (n=9)	21,5±1,4*	38,8±2,1*	55,6±3,6*	63,7±4,4*	58,2±4,3*	46,5±3,3*	30,6±2,5*	22,8±1,4*
ДОКС+ма-TNF-α (n=9)	18,8±1,2	30,1±1,9 [#]	44,7±2,5**	51,5±3,5**	44,1±3,2**	40,2±2,8*	22,7±1,6**	16,3±1,2 [#]

Примечание: * — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, [#] — достоверно (p<0,05) по сравнению с ДОКС.

Таблица 7

Динамика СД в ЛЖ в периоде реперфузии

Серии	Исходно (до ишемии)	Реперфузия (мин)			
		15	25	35	45
Контроль (n=9)	139±8,6	74±6,6	92±8,2	103±7,5	125±8,4
ДОКС (n=9)	96±5,9*	52±4,7*	61±5,5*	73±5,8*	81±6,3* p<0,05
ДОКС+ма-TNF-α (n=9)	111±7,4*	59±4,6*	72±6,1*	89±5,4* [#]	106±7,7* [#]

Примечание: * — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, [#] — достоверно (p<0,05) по сравнению с ДОКС, p — достоверность по сравнению с исходным.

Наряду с улучшением при ма-TNF-α эндотелий-зависимой коронарной реактивности наблюдалось и повышение резистентности миокарда в условиях ишемии и реперфузии, оцениваемое по характеру динамики КДД ЛЖ и восстановления СД в ЛЖ.

На протяжении 30 мин ишемии КДД увеличилось в серии ДОКС с 14 до 63,7 mm Hg, т.е. в 4,55 раз (таблица 6). В контрольной серии прирост показателя был менее чем в 3 раза. В конце периода ишемии величина КДД достоверно превышала контрольную на 52,8%.

Восстановление диастолической функции в период реперфузии было существенным образом нарушено при ДПМ. В конце реперфузии (45 мин) КДД ЛЖ на 62,9% превышало исходное (до ишемии) значение показателя. В контрольной серии КДД ЛЖ снизилось практически до исходного уровня.

Действие ма-TNF-α оказало положительный эффект и на восстановление сократительной способности изолированного сердца в периоде реперфузии (таблица 7).

В серии ДОКС величина СД в ЛЖ оставалась на 45-й мин реперфузии достоверно меньше на 15,6% по сравнению с исходной — контрольный показатель восстановился до исходного уровня.

Действие ма-TNF-α привело к улучшению восстановления СД ЛЖ, т.к. на 45-й мин реперфузии оно достоверно не отличалось от исходного значения и было достоверно выше на 30,9% показателя из серии ДОКС, но в то же время оставалось на 15,2% ниже контроля (p<0,05).

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что введение ДОКС в кумулятивной дозе 16 мг/кг в течение 2 нед. вызывает у крыс существенные нарушения функции изолированного сердца, проявляющиеся достоверным уменьшением параметров насосной функции ЛЖ и увеличением показателя диастолической упругости, снижением инотропной реакции и КФР, уменьшением толерантности миокарда к ишемии и реперфузии.

Введение животным ма-TNF-α на фоне действия ДОКС привело к значительному улучшению функционального статуса изолированного сердца, и это может свидетельствовать о роли воспаления в патогенезе ДПМ. В подтверждение этому следует отметить, что уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов статинами также оказало кардиопротекторный эффект при введении мышам ДОКС.

Положительный эффект раннего блокирования симпатoadренальной системы при ДОКС кардиомиопатии может быть в частности обусловлен ингибированием воспалительного ответа.

Аналог ма-TNF-α, инфликсимаб, равно как и растворимый рецептор TNF-α, этанерцепт, доказали свои положительные качества относительно сердечно-сосудистой системы у больных с аутоиммунными заболеваниями, характеризующимися повышенной активностью системного воспаления. Их применение достоверно уменьшает риск развития сердечной недостаточности и сосудистых осложнений (инфаркт миокарда и инсульт головного мозга).

Важно отметить наличие общих мишеней действия ДОКС и ма-TNF- α .

- ДОКС увеличивает синтез свободных радикалов кислорода и азота. Есть доказательства, что уровень супероксида аниона, одного из агрессивных свободных радикалов кислорода, увеличивается в крови уже спустя 30 мин после введения ДОКС. С другой стороны, есть сведения о способности TNF- α стимулировать синтез свободных радикалов кислорода в миокарде больных с сердечной недостаточностью [12].

- ДОКС снижает экспрессию тетрагидробиоптерина, кофактора синтеза окиси азота, а уменьшение содержания TNF- α активирует образование окиси азота и повышает расслабляющую способность сосудов, в т.ч. коронарных.

- ДОКС индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных сосудов, в частности из-за последствий экспрессии ядерного фактора карраВ, стимулирующего синтез TNF- α , что может быть причиной снижения сократительной способности сердца [13]. Действие ма-TNF- α ограничивает воспалительную реакцию и улучшило в представленном исследовании инотропную функцию миокарда.

- ДОКС стимулирует синтез ЭТ-1 [14]. В настоящем исследовании этот олигопептид вызвал отрицательный инотропный ответ изолирован-

ного сердца, а применение ма-TNF- α привело к появлению положительной инотропной реакции и к повышению МОС. Аналогичные положительные результаты были получены и при ингибировании фермента синтеза ЭТ-1 или блокирования его рецепторов типа А и В бозентаном при ДОКС кардиомапии [15].

Таким образом, антагонист TNF- α обладает кардиопротекторным эффектом при действии ДОКС, и может быть препаратом перспективного выбора при первичной и вторичной профилактике повреждения миокарда ДОКС.

Заключение

Кардиотоксичность ДОКС проявилась в представленном экспериментальном исследовании снижением показателей насосной функции изолированного сердца, отрицательным инотропным ответом на действие ЭТ-1, нарушением эндотелий-зависимой коронародилатации и сниженной толерантностью миокарда к ишемии и реперфузии.

Применение ма-TNF- α на фоне действия ДОКС оказало значительный кардиопротекторный эффект, что сопровождалось достоверным повышением МОС на >26%, увеличением КФР, положительным инотропным ответом на действие ЭТ-1 и улучшением восстановления КДД и СД в ЛЖ в периоде реперфузии.

Литература

- Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 10: 17-24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.
- Pang B, Qiao X, Janssen L, et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nature Communications* 2013; 4: 1908-10. DOI: 10.1038/ncomms2921.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- Salvatorelli E, Menna P, Minotti G. Managing anthracycline-induced cardiotoxicity: beginning with the end in mind. *Future Cardiol* 2015; 11: 363-6. DOI: 10.2217/FCA.15.35.
- Kumar S, Marfatia R, Tannenbaum S, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy. *Tex Heart Inst J* 2012; 39 (3): 424-7.
- Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010; 115 (2): 155-62. DOI: 10.1159/000265166.
- Aluise CD, Miriyala S, Noel T, et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 50 (1): 1630-8. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.009.
- Argun M, Uzum K, Sonmez M, et al. Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 234-41. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.18505.
- Pecoraro M, Del pizzo M, Marzocco S, et al. Inflammatory mediators in a short-time mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 293: 44-52. DOI: 10.1016/j.taap.2016.01.006.
- Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, et al. Adiponectin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK up-regulation. *Cardiovascular Research* 2011; 89: 309-19. DOI: 10.1093/cvr/cvq335.
- Westermann D, Van Linhtout S, Dhayat S, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2007; 102 (6): 500-7. DOI: 10.1007/s00395-007-0673-0.
- Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 485-92. DOI: 10.1007/s12265-013-9467-y.
- Mistiaen WP. Effect of doxorubicin on cardiac myocytes: update of the role of apoptosis, autophagy and other proteolytic pathways. *Gavin J Oncol Res Ther* 2016; 14-23.
- El-Boghdady NA. Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity. *Ind J Biochem Biophys* 2013; 50: 202-9.
- Bien-Moller. The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cancer Research* 2013; 67 (21): 10428-35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1344.

Мониторинг качества жизни, психологического статуса и приверженности лечению у пациентов при проведении профилактических мероприятий в территориальной поликлинике

Индукаева Е. В., Макаров С. А., Жилыева Т. П., Груздева О. В.

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

Цель. Провести сравнительный анализ качества жизни (КЖ), психологического статуса, приверженности лечению у пациентов до и после проведения профилактических мероприятий в территориальной поликлинике.

Материал и методы. В исследовании приняли участие лица ($n=1082$) обоего пола в возрасте $\geq 21-70$ лет, находящиеся на диспансерном учете в поликлинике МБУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр» г. Кемерово. В течение 6 мес. наблюдались две группы пациентов, сопоставимые по среднему уровню основных показателей модифицируемых факторов риска. Пациенты основной группы прошли первичную рискметрию и последующее диспансерное наблюдение с применением инновационного подхода к медицинской профилактике, основанного на дифференцированном групповом обучении. У всех участников исследования до и после профилактических мероприятий проведена оценка КЖ, психологического статуса, приверженности лечению.

Результаты. У пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению в территориальной поликлинике, выявлены: преобладание среднего уровня физического компонента и низкого уровня психологического компонента КЖ; высокие уровни хронического психоэмоционального стресса, тревоги и депрессии; высокий уровень приверженности лечению. Показана эффективность проводимых профилактических мероприятий. В группе вмешательства выявлена статистически значимая положительная динамика практически по всем шкалам опросника SF-36. Возросла оценка своего состояния здоровья и перспектив лечения — GH

($p=0,0001$), улучшились психоэмоциональный фон — RE ($p=0,0001$), социальная — SF ($p=0,001$) и жизненная активность — VT ($p=0,0089$), снизились уровни ситуационной и личностной тревожности ($p=0,001$ и $p=0,0047$, соответственно), улучшилась приверженность лечению ($p=0,00043$).

Заключение. По результатам наблюдения выявлены различия в динамике показателей КЖ, психоэмоционального статуса и приверженности лечению у пациентов основной группы, к ведению которых был применен инновационный клиничко-организационный подход, и группы сравнения. КЖ пациентов основной группы по всем шкалам опросника SF-36 значимо улучшилось, снизился уровень психоэмоционального стресса, тревоги и депрессии. Инновационные методы профилактической работы в территориальной поликлинике способствуют повышению уровня КЖ, ответственности пациента за сохранение своего здоровья; формируют рациональное и активное отношение пациента к заболеванию, мотивацию к оздоровлению, приверженности лечению и выполнению рекомендаций врача.

Ключевые слова: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, качество жизни, приверженность лечению, диспансеризация.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 61–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-61-68>

Поступила 01/11-2017

Принята к публикации 29/12-2017

Monitoring of life quality, psychological status and treatment adherence at prevention events in local polyclinics

Indukaeva E. V., Makarov S. A., Zhilyaeva T. P., Gruzdeva O. V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. Comparative analysis of life quality (LQ), psychological status and treatment adherence in patients before and after prevention events in local polyclinics.

Material and methods. In the study, both gender persons participated ($n=1082$), age 21–70 y.o., registered as dispensary in the polyclinics of MBHI “Clinical Consulting-Diagnostic Center” of Kemerovo. During 6 months, two groups were followed up, comparable by the mean level of the main modifiable risk factors. Main group patients underwent primary risk measurement and further investigation with innovative approach to medical prevention, based on differential group training. All participants, before and after the

prevention events were assessed for LQ, psychological status, treatment adherence.

Results. In patients under dispensary follow up in local polyclinics, there were revealed: predominance of middle level of physical component and low level of psychological component of LQ; high level of chronic psychoemotional stress, anxiety and depression; high level of treatment adherence. The efficacy shown, of the performed prevention events. In intervention group there was significant positive dynamics almost in all scales of SF-36. Self-rating increased for the health self-evaluation and for treatment perspectives — GH ($p=0,0001$), psychoemotional background improved — RE ($p=0,0001$), social — SF ($p=0,001$) and life

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (384) 2-643471, +7 (905) 960-25-06

e-mail: indelen@mail.ru

[Индукаева Е. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Макаров С. А. — д.м.н., зав. лабораторией моделирования управленческих технологий, Жилыева Т. П. — м.н.с. лаборатории моделирования управленческих технологий, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза].

activity — VT ($p=0,0089$), the levels of situational and trait anxiety decreased ($p=0,001$ and $p=0,0047$ respectively), treatment adherence increased ($p=0,00043$).

Conclusion. By the results of the study, the differences revealed in LQ, psychoemotional status and treatment adherence in the main patients group, who were managed with an innovative clinical organizational approach, and in comparison group. LQ of the main group patients by all SF-36 scales significantly improved, levels decreased of psychoemotional stress, anxiety and depression. Innovative methods of prevention work in

local polyclinics facilitate improvement of LQ, patient's responsibility for self-health care; shape rational and active attitude towards the disease, motivation to be healthier, treatment adherence and compliance to clinician recommendations.

Key words: cardiovascular prevention, life quality, treatment adherence, dispensary follow-up.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 61–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-61-68>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БСК — болезни системы кровообращения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛТ — личностная тревожность, ПКЗ — психологический компонент здоровья, ПЛ — приверженность лечению, РТ — реактивная тревожность, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФКЗ — физический компонент здоровья, ФР — факторы риска.

Введение

Стратегической задачей развития здравоохранения является сохранение и укрепление здоровья населения, что должно привести к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни граждан. Одним из наиболее эффективных механизмов реализации поставленной задачи является диспансеризация населения, главной целью которой является определение на ранних стадиях и коррекция основных факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, приводящих к преждевременной смерти и инвалидизации населения [1].

Данные официальной статистики подтверждают значительную социальную роль диспансеризации в снижении предотвратимых смертей и тяжелых инвалидизирующих осложнений благодаря своевременному выявлению случаев заболеваний и риска их развития [2].

Одним из ведущих факторов высокой смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является низкая эффективность первичной и вторичной профилактики на уровне первичного звена здравоохранения, в т.ч. несвоевременное выявление ФР развития ССЗ и отсутствие их мониторинга [3-5].

Результаты диспансеризации взрослого населения в 2013-2014 гг в субъектах РФ особенно значимы для своевременной профилактики фатальных осложнений у больных, которые до диспансеризации могли и не обращаться за медицинской помощью до развития грозных осложнений. Данные официальной статистики подтверждают значительную социальную роль диспансеризации в снижении предотвратимых смертей и тяжелых инвалидизирующих осложнений благодаря своевременному выявлению случаев заболеваний и риска их развития [2].

Результаты недавно завершившихся исследований, посвященных мониторингу ФР болезней системы кровообращения (БСК) в РФ — ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), показали, что на современном этапе сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая

обстановка в отношении ССЗ среди взрослого населения страны [7]. В связи с этим, большое значение приобретает необходимость оценки уровня приверженности лечению (ПЛ) и соблюдению рекомендаций врача, мониторинг психоэмоционального статуса пациента.

Дальнейшее совершенствование медицинской помощи населению, страдающему ССЗ, возможно лишь при условии создания и внедрения в медицинскую практику новых лечебно-диагностических технологий профилактики, что поможет влиять на качество жизни (КЖ) пациентов и показатели сердечно-сосудистого здоровья [7-9]. При профилактических осмотрах чаще всего анализируют физикальные, лабораторные и инструментальные показатели больного. Информация о психоэмоциональном состоянии человека, как правило, мало доступна, но очень важна для оценки здоровья и эффективности профилактических мероприятий. Низкая приверженность профилактике и ПЛ очень типичны для пациентов с ССЗ и расцениваются, как самостоятельный ФР развития заболевания.

Исследования, проведенные в Кемеровской области, свидетельствуют о том, что только 3% населения обратилось в поликлинику за советом по оздоровлению. Рекомендации по отдельным аспектам здорового образа жизни получили всего 54% пациентов при посещении медицинских организаций. Обследования по выявлению ФР заболеваний носят эпизодический характер и малоэффективны. Результаты социологического исследования свидетельствуют, что индивидуальные беседы с пациентами проводят 72% медицинских работников Кемеровской области, групповые занятия — 17%. Очень редко медицинский персонал участвует в днях здоровья (12%) и практически не используют средства массовой информации (2%). В целом 12% медицинских работников считают, что они вообще не должны заниматься профилактической работой [10].

Таким образом, несмотря на большое количество научных исследований, посвященных изучению медико-социальных характеристик здоровья

и приверженности, проблема остается актуальной и требует своего дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ КЖ, психологического статуса, ПЛ у пациентов до и после проведения профилактических мероприятий в территориальной поликлинике.

Материал и методы

Были изучены результаты медицинского осмотра населения различных возрастных групп в первичном звене здравоохранения в территориальной поликлинике Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр» г. Кемерово.

В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска рассматривались артериальная гипертензия (АГ), курение, наличие сахарного диабета (СД), гиперхолестеролемиа, ожирение. Артериальное давление (АД) измеряли по стандартной методике. За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. либо меньший уровень АД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ). Гиперхолестеролемию констатировали при уровне общего холестерина $> 5,2$ ммоль/л. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (м^2). Под ожирением рассматривали ИМТ $> 29,0$ кг/ м^2 . Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших ≥ 1 сигареты в сут. Наличие СД регистрировали по данным анкетирования. Выявление риска ССЗ в программе диспансеризации проводили на основании шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Оценка суммарного риска смертельного ССЗ с помощью шкалы зависит от пола, возраста, уровня систолического АД (САД), статуса курения и уровня общего холестерина. Полученное число представляет собой вероятность наступления смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет, выраженное в процентах. В зависимости от полученного значения риска пациента следует отнести в одну из следующих категорий: низкий риск $< 5\%$, высокий риск $\geq 5\%$.

Для проведения рискметрии при диспансеризации в поликлинике была использована медицинская информационная система «Комплексная информационная система первичных медицинских осмотров и профилактики болезней системы кровообращения» — МИС (КОРУНД) — свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010615687, позволяющая в автоматическом режиме проводить рискметрию на основе шкалы SCORE у практически здоровых людей, без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и СД у пациентов, с ССЗ, на основе российских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике АГ и ИБС с последующим формированием индивидуальных рекомендаций.

В исследовании приняли участие лица ($n=1082$) обо-его пола в возрасте 21-70 лет, в выборке преобладали (45%) пациенты 51-70 лет.

Включали пациентов, подлежащих повозрастной диспансеризации, прикрепленных к территориальной поликлинике, имеющих высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск ($\geq 5\%$ по SCORE), подписавших добровольное информированное согласие. Критериями исклю-

чения являлись: отказ пациента от участия в исследовании, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение года до начала исследования, наличие тяжелых форм сопутствующих заболеваний.

Мониторинг осуществляли в течение 6 мес. в двух группах пациентов: 1 группа (основная) ($n=200$) — с применением инновационного подхода к ведению, с автоматизированной рискметрией и дифференцированным по риску групповым консультированием, с последующей оценкой его эффективности; 2 группа (сравнения) ($n=200$) — с обычным диспансерным наблюдением, без дополнительных профилактических мероприятий. Выборка сформирована парно-сопряженным методом (пара-копий), необходимый объем — с помощью онлайн-калькулятора.

Группы были сопоставимы по анамнестическим, антропометрическим, лабораторным показателям, наличию ССЗ и ФР. Пациенты основной группы прошли первичную рискметрию и опрос с использованием специальной анкеты по ФР, после чего осуществлялись антропометрия и клинический осмотр на базе кабинета доврачебного осмотра. Для каждого пациента сформированы персонализированные рекомендации в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с АГ и ИБС. Программы содержали рекомендации по диете, образу жизни, необходимым исследованиям и консультациям. Пациентам при наличии показаний в период исследования назначалась необходимая медикаментозная терапия: статины, антигипертензивные средства, сахароснижающие препараты и др. При контрольных осмотрах через 3 и 6 мес. проводили анкетирование, антропометрию, контроль уровня ФР, фиксировали объем выполнения рекомендованных мероприятий, сравнивали распространенности ФР в группах.

Анализировались показатели биохимии крови (в ммоль/л): глюкоза, триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛВП), липопротеины низкой плотности (ЛНП); АД: САД (в мм рт.ст.), диастолическое АД (ДАД, в мм рт.ст.); КЖ, ПЛ и тревожность.

Для оценки КЖ использован международный стандартизированный опросник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) [11], позволяющий оценить субъективную удовлетворенность пациента своим физическим и психологическим состоянием. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. В физический компонент здоровья (ФКЗ) входят: PF (физическое функционирование), RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), BP (интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью), GH (общее состояние здоровья в настоящий момент). В психологический компонент здоровья (ПКЗ) входят: VT (жизненная активность), SF (социальное функционирование), RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), MH (психическое здоровье, характеризующее наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

ПЛ оценивали по методу, разработанному С. В. Давыдовым в 2000г [12].

Уровень реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) определяли по шкале Спилберга-Ханина [13].

Для оценки КЖ, ПЛ и тревожности использовалась, разработанная авторами, программа ЭВМ «Оценка привер-

Таблица 1

Медико-социальная характеристика групп пациентов

Показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=200)	p
Социальные показатели			
Возраст (лет, Ме [LQ;UQ])	64,7 (31,0;85,0)	64,1 (27,0;86,0)	0,88
Пол м/ж (n, %)	24 (12)/176 (88)	28 (14)/172 (86)	0,55
ОТ (см, Ме [LQ;UQ])	86,5 (76,0;98,0)	90,0 (79,0;100,0)	0,099
Работает (n, %)	59 (29,5)	58 (29,0)	0,93
Пенсионеры (n, %)	153 (76,5)	159 (79,5)	0,603
Инвалидность от ССЗ (n, %)	3 (1,5)	6 (3,0)	0,795
Клинические показатели			
Наличие СД (n, %)	43 (21,5)	44 (22,0)	0,931
Наличие АГ (n, %)	123 (61,5)	116 (58,0)	0,544
Наличие ИБС (n, %)	41 (20,5)	53 (26,5)	0,299
САД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	130,0 (120,0;140,0)	120,0 (110,0;135,0)	0,0002
ДАД (мм рт.ст., Ме [LQ;UQ])	80,0 (70,0;90,0)	80,0 (70,0;85,0)	0,01
Биохимические показатели			
Общий холестерин (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	5,3 (4,6;5,9)	5,3 (4,8;6,15)	0,206
ЛНП (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	3,22 (2,63;3,77)	3,44 (2,9;4,16)	0,003
ЛВН (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	1,45 (1,21;1,75)	1,16 (1,25;1,79)	0,005
ТГ (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	1,22 (0,91;1,75)	1,27 (0,89;1,8)	0,770
ИА (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	2,55 (1,9;3,4)	2,7 (2,0;3,5)	0,375
Глюкоза (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	5,1 (4,7;5,7)	5,2 (4,8;5,7)	0,159
Показатели психологического статуса, КЖ, ПЛ			
РТ (Ме [LQ;UQ])	47,0 (41,0;51,0)	45,0 (40,0;51,0)	0,38
ЛТ (Ме [LQ;UQ])	43,0 (39,0;48,0)	43,0 (38,0;48,0)	0,83
ПЛ (Ме [LQ;UQ])	4,0 (1,0;7,0)	3,5 (1,0;6,0)	0,56
ФКЗ (Ме [LQ;UQ])	51,2 (45,6;57,4)	51,3 (45,6;57,6)	0,61
ПКЗ (Ме [LQ;UQ])	31,5 (27,4;38,7)	36,5 (31,0;40,5)	0,0001

Примечание: ИА — индекс атерогенности.

женности лечению артериальной гипертензии у здоровых и больных работников промышленных предприятий”, Свидетельство о государственной регистрации № 2012616260 зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 09.07.2012г.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ (Российского Гуманитарного Научного Фонда) в рамках проекта проведения научных исследований “Разработка и внедрение методов повышения эффективности диспансеризации болезней системы кровообращения населения крупного промышленного центра”, проект № 15-06-10782.

При статистической обработке использовали программу “STATISTICA 6.1” (StatSoft Inc., США). Равенство дисперсий в сравниваемых группах оценивали критерием Левина. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовали параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий — непараметрические аналоги. Сравнение двух групп проводилось t-критерием Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерием Манна-Уитни (непараметрический). Для

характеристики качественных признаков рассчитывали удельный вес вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах <5 , применяли критерий Фишера. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить нулевую гипотезу (p) $<0,05$.

Результаты

Медико-социальная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Респонденты обеих групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,88$) и полу ($p=0,55$). При первичном осмотре выявлены статистически значимые различия по уровням САД ($p=0,0002$) и ДАД ($p=0,01$), по следующим лабораторным показателям: ЛНП ($p=0,003$) и ЛВП ($p=0,005$), а также по уровню психического здоровья — ПКЗ ($p=0,0001$).

Анализ КЖ респондентов при первичном обследовании согласно опросника SF-36 показал наличие проблем со здоровьем в той или иной сфере жизнедеятельности в обеих группах исследуемой популяции (таблица 2). Выполнение повседневных обязанностей значительно ограничено физическим состоянием пациентов в обеих группах, причем в основной группе более выражено ($p=0,018$).

Таблица 2

Шкалы опросника SF-36 в исследуемой популяции (M±m)

Шкалы SF-36	Группы		p (между основной и группой сравнения)
	Основная n=200	Сравнения n=200	
Физическое функционирование (PF)	63,2±23,5	65,6±25,2	0,31
Рольное физическое функционирование (RP)	37,6±42,1	48,4±41,8	0,018
Интенсивность физической боли (BP)	54,1±24,6	56,3±24,7	0,25
Общее состояние здоровья (GH)	44,5±14,7	46,8±14,5	0,051
Жизненная активность (VT)	43,8±18,1	47,2±17,6	0,052
Социальное функционирование (SF)	80,1±22,5	86,9±21,6	0,00085
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	42,5±42,92	60,5±41,1	0,0001
Психическое здоровье (MH)	19,9±3,76	20,5±4,0	0,20
ФКЗ (PH)	51,3±7,62	51,7±7,8	0,61
ПКЗ (MN)	32,5±6,58	35,5±6,2	0,0001

Таблица 3

Динамика показателей опросника SF-36 в основной группе (M±m)

Шкалы SF-36	Исходный уровень (n=200)	Через 3 мес. (n=200)	Через 6 мес. (n=200)	p (между точками)
Физическое функционирование (PF)	63,2±23,5	62,5±26,9	63,4±22,7	0,22 ¹⁻² 0,72 ¹⁻³
Рольное физическое функционирование (RP)	37,6±42,1	48,5±41,8	50,1±40,5	0,00014 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³
Интенсивность физической боли (BP)	54,1±24,6	56,8±27,8	59,6±25,7	0,017 ¹⁻² 0,0018 ¹⁻³
Общее состояние здоровья (GH)	44,5±14,7	46,9±16,5	47,7±14,7	0,00025 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³
Жизненная активность (VT)	43,8±18,1	44,9±18,9	46,1±18,2	0,023 ¹⁻² 0,0089 ¹⁻³
Социальное функционирование (SF)	80,1±22,5	77,9±26,7	85,6±22,6	0,88 ¹⁻² 0,001 ¹⁻³
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	42,5±42,92	55,3±41,9	56,7±41,1	0,0001 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³
Психическое здоровье (MH)	19,9±3,76	19,6±4,6	20,4±3,97	0,57 ¹⁻² 0,0089 ¹⁻³
ФКЗ (PH)	51,3±7,62	51,6±8,1	52,0±7,5	0,20 ¹⁻² 0,11 ¹⁻³
ПКЗ (MN)	32,5±6,58	33,6±6,6	34,7±6,5	0,0046 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³

Социальная активность, характеризующая возможность межличностных контактов и общения достаточно высока в обеих группах, но, как и эмоциональное состояние в повседневной деятельности, несколько выше в группе сравнения (p=0,00085 и p=0,0001, соответственно). Низкий показатель психического здоровья свидетельствует об отсутствии положительных эмоций, наличии тревожных и депрессивных переживаний в обеих группах.

В целом умеренные нарушения в психоэмоциональной сфере значимо чаще встречались в основной группе (p=0,0001).

Анализ исходных уровней тревожности и ПЛ не выявил статистически значимых различий в группах (таблица 1).

Задачей следующего этапа анализа стала оценка показателей КЖ, ПЛ и тревожности через 3 и 6 мес.

после проведения комплекса профилактических мероприятий (таблица 3).

По итогам полугодичного наблюдения пациентов основной группы, к ведению которых был применен инновационный клинико-организационный подход, выявлена статистически значимая положительная динамика практически по всем шкалам опросника SF-36. В результате проведенных профилактических мероприятий возросла оценка пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения — GH (p=0,0001), значимо улучшился психоэмоциональный фон — RE (p=0,0001), социальная — SF (p=0,001) и жизненная активность — VT (p=0,0089).

Не смотря на то, что физическое состояние пациентов значимо не изменилось (p=0,11), отмечено уменьшение депрессивных, тревожных переживаний и психического неблагополучия (p=0,001).

Таблица 4

Динамика показателей РТ, ЛТ и ПЛ в исследуемой популяции

Показатель	Исходный уровень (n=200)	Через 3 мес. (n=200)	Через 6 мес. (n=200)	p (между точками)
Основная группа				
РТ (Ме [LQ;UQ])	47,0 (41,0;51,0)	45,0 (39,0;50,0)	44,0 (39,0;50,0)	0,0029 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³
ЛТ (Ме [LQ;UQ])	43,0 (39,0;48,0)	43,0 (39,0;48,0)	42,0 (37,0;47,0)	0,97 ¹⁻² 0,0047 ¹⁻³
ПЛ (Ме [LQ;UQ])	4,0 (1,0;7,0)	4,0 (0,0;7,0)	5,0 (2,0;7,0)	0,98 ¹⁻² 0,00043 ¹⁻³
Группа сравнения				
РТ (Ме [LQ;UQ])	45,0 (40,0;51,0)	46,0 (41,0;51,0)	46,0 (41,0;52,0)	0,28 ¹⁻² 0,94 ¹⁻³
ЛТ (Ме [LQ;UQ])	43,0 (38,0;48,0)	43,0 (38,0;48,0)	44,0 (39,0;48,0)	0,68 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³
ПЛ (Ме [LQ;UQ])	3,5 (1,0;6,0)	3,0 (1,0;6,0)	5,0 (2,0;7,0)	0,74 ¹⁻² 0,0001 ¹⁻³

Таблица 5

Динамика показателей опросника SF-36 в группе сравнения (M±m)

Шкалы SF-36	Исходный уровень (n=200)	Через 3 мес. (n=200)	Через 6 мес. (n=200)	p (между точками)
Физическое функционирование (PF)	65,6±25,2	66,8±26,3	63,5±26,5	0,11 ¹⁻² 0,39 ¹⁻³
Роль физическое функционирование (RP)	48,4±41,8	51,8±42,9	49,2±40,7	0,030 ¹⁻² 0,27 ¹⁻³
Интенсивность физической боли (BP)	56,3±24,7	58,7±23,9	55,7±24,0	0,051 ¹⁻² 0,071 ¹⁻³
Общее состояние здоровья (GH)	46,8±14,5	46,8±13,6	48,3±15,9	0,99 ¹⁻² 0,0051 ¹⁻³
Жизненная активность (VT)	47,2±17,6	46,0±18,8	45,9±18,9	0,41 ¹⁻² 0,064 ¹⁻³
Социальное функционирование (SF)	86,9±21,6	81,6±23,9	83,4±23,5	0,0034 ¹⁻² 0,89 ¹⁻³
Роль эмоциональное функционирование (RE)	60,5±41,1	60,8±42,0	59,6±42,0	0,72 ¹⁻² 0,49 ¹⁻³
Психическое здоровье (MH)	20,5±4,0	19,7±3,9	19,9±4,3	0,011 ¹⁻² 0,81 ¹⁻³
ФКЗ (PH)	51,7±7,8	52,7±7,8	51,2±7,8	0,010 ¹⁻² 0,59 ¹⁻³
ПКЗ (MN)	35,5±6,2	34,2±6,5	34,9±6,6	0,026 ¹⁻² 0,037 ¹⁻³

Анализ показателей РТ, ЛТ и ПЛ в основной группе также статистически значимо выявил положительную динамику — снизились уровни как РТ, так и ЛТ — $p=0,001$ и $p=0,0047$ соответственно, улучшилась ПЛ ($p=0,00043$) (таблица 4).

В группе сравнения также улучшились показатели ПЛ ($p=0,0001$) (таблица 4), что может свидетельствовать об эффективности традиционных профилактических мероприятий, которые получают пациенты во время ежегодной диспансеризации в территориальной поликлинике.

В группе сравнения через 3 мес. отмечено незначительное улучшение показателей физического здоровья ($p=0,010$), в основном за счет уменьшения интенсивности боли и ее влияния на повсе-

дневную деятельность (таблица 5). Этот факт может свидетельствовать о выполнении рекомендаций врача, полученных во время прохождения диспансеризации. Показатели психологического благополучия у этой группы пациентов статистически значимо ухудшились ($p=0,026$), что свидетельствует о снижении уровня общения и социальных контактов в связи с ухудшением эмоционального состояния, ограничением в выполнении повседневной работы по причине тревожных переживаний. Аналогичная картина сохранилась к 6 мес. наблюдения ($p=0,037$) (таблица 5).

Анализ динамики межгрупповых отличий показателей КЖ, РТ и ЛТ, ПЛ при полугодовом наблюдении у пациентов основной группы, к веде-

Таблица 6

Межгрупповая динамика показателей КЖ, РТ и ЛТ, ПЛ в исследуемых группах (M±m)

Показатель	Основная группа		p	Группа сравнения		p
	Исходный уровень	Через 6 мес.		Исходный уровень	Через 6 мес.	
Физическое функционирование (PF)	63,2±23,5	63,4±22,7	0,72	65,6±25,2	63,5±26,5	0,39
Рольное физическое функционирование (RP)	37,6±42,1	50,1±40,5	0,0001	48,4±41,8	49,2±40,7	0,27
Интенсивность физической боли (BP)	54,1±24,6	59,6±25,7	0,0018	56,3±24,7	55,7±24,0	0,071
Общее состояние здоровья (GH)	44,5±14,7	47,7±14,7	0,0001	46,8±14,5	48,3±15,9	0,0051
Жизненная активность (VT)	43,8±18,1	46,1±18,2	0,0089	47,2±17,6	45,9±18,9	0,064
Социальное функционирование (SF)	80,1±22,5	85,6±22,6	0,001	86,9±21,6	83,4±23,5	0,89
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	42,5±42,9	56,7±41,1	0,0001	60,5±41,1	59,6±42,0	0,49
Психическое здоровье (MH)	19,9±3,7	20,4±3,97	0,0089	20,5±4,0	19,9±4,3	0,81
ФКЗ (PH)	51,3±7,62	52,0±7,5	0,11	51,7±7,8	51,2±7,8	0,59
ПКЗ (MH)	32,5±6,58	34,7±6,5	0,0001	35,5±6,2	34,9±6,6	0,037
РТ	46,0±7,23	44,3±7,5	0,0001	45,3±7,6	46,2±7,9	0,94
ЛТ	43,3±6,96	42,4±7,7	0,0047	42,9±7,6	43,5±7,4	0,0001
ПЛ	3,65±4,06	4,4±4,2	0,00043	3,6±4,02	4,4±4,05	0,0001

нию которых был применен инновационный подход, выявил значимые различия с показателями пациентов группы сравнения (таблица 6). В основной группе показатели самооценки своего ФКЗ и ПКЗ улучшились практически по всем параметрам: влияние физического состояния на выполнение будничной деятельности (RP, $p=0,0001$); интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью (BP, $p=0,0018$); общее состояние здоровья (GH, $p=0,0001$); жизненная активность (VT, $p=0,0089$); социальная активность (SF, $p=0,001$); эмоциональная активность (RE, $p=0,0001$); психическое здоровье (MH, $p=0,0089$). Улучшения физического здоровья не выявлено, что объяснимо, учитывая непродолжительный период наблюдения. В группе сравнения статистически значимо улучшились лишь показатели общего состояния здоровья (GH, $p=0,0051$) и ПКЗ (MH, $p=0,0037$).

Обсуждение

Многочисленные исследования, направленные на анализ результатов внедрения комплексных воздействий, таких как психологическое консультирование, обучение в школах здоровья и др. в первичном звене здравоохранения показывают, что они способны оптимизировать комплекс профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий в отношении пациентов всех возрастных, социальных и нозологических групп.

В исследовании, проведенном в 2013-2014гг на базе одной из поликлиник Санкт-Петербурга, показано, что практически у половины всех, прошедших диспансеризацию, были выявлены хронические неинфекционные заболевания, требующие диспансерного наблюдения и оказания медицин-

ской помощи; треть обследованных имели ФР развития заболеваний при высоком или очень высоком суммарном сердечно-сосудистом риске [14].

Анализ уровня КЖ, ПЛ и тревожности очень трудоемок и не входит в стандартную программу обследования при диспансеризации, но использование разработанной компьютерной программы позволяет делать такой анализ автоматически и применять в рутинной практике. Определение на ранних стадиях развития заболевания нарушений физического и психического здоровья позволяет прогнозировать развитие заболевания и адекватно организовывать профилактические мероприятия.

По данным литературы, более высокий уровень хронического психоэмоционального стресса имеют не приверженные лечению пациенты. Своевременное выявление и коррекция этих расстройств позволяет быстрее добиться терапевтического эффекта и ПЛ. Нормализация психологического статуса больных ССЗ уменьшает выраженность реакций сердечно-сосудистой системы на стрессовые ситуации. Высокий уровень тревожности неблагоприятно сказывается на качестве социального функционирования личности.

В ранее выполненном авторами исследовании показано, что у пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению в территориальной поликлинике, выявлены преобладание среднего уровня физического компонента и низкого уровня психологического компонента КЖ, высокие уровни хронического психоэмоционального стресса, тревоги и депрессии, при этом уровень ПЛ у всех групп пациентов высокий. Это может свидетельствовать о положительном настрое пациентов на участие в профилактических мероприятиях и консультировании, направленных на коррекцию ФР БСК, снижение вероятности развития БСК, а у лиц, уже имеющих заболевание, значительно

уменьшить тяжесть течения заболевания и частоту развития осложнений [15, 16].

Мониторинг показателей ФКЗ и ПКЗ КЖ, РТ и ЛТ, а также ПЛ у пациентов при проведении профилактических мероприятий в территориальной поликлинике, свидетельствует об их эффективности. Профилактическое консультирование повысило мотивацию населения к сохранению своего здоровья, намерению выполнять врачебные предписания и вести здоровый образ жизни.

Результаты мониторинга были использованы при планировании лечебно-профилактических мероприятий и оценке их эффективности в территориальной поликлинике для прикрепленного населения. Сравнительный анализ групп пациентов с различными методами профилактического воздействия подтвердил эффективность инновационного подхода к медицинской профилактике.

Литература

- Avdeeva MV, Lobzin YuV, Luchkevich VS. Improving the prevention of chronic noncommunicable diseases in the primary health care system. Doctor 2013; 11: 83-5. (in Russ.) Авдеева М. В., Лобзин Ю. В., Лучкевич В. С. Совершенствование профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи. Врач 2013; 11: 83-5.
- Boytsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. Examination of the adult population as a mechanism for identifying cardiovascular diseases and the formation of dispensary observation. Bulletin of Roszdravnadzor 2015; 5: 11-8. (in Russ.) Бойцов С. А., Калинина А. М., Ипатов П. В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. Вестник Росздравнадзора 2015; 5: 11-8.
- Boytsov SA. Prevention of non-communicable diseases in the country: from "what to do" and "how to do." Preventive Medicine 2013; 2: 3-10. (in Russ.) Бойцов С. А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от "что делать" и "как делать". Профилактическая медицина 2013; 2: 3-10.
- Boytsov SA, Ipatov PV, Kalinina AM, et al. The organization of medical examinations and preventive medical examinations of the adult population. Guidelines. Edition 2 with additions and clarifications. FGBU "GNIC Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia. Moscow 2013; p 83. (in Russ.) Бойцов С. А., Ипатов П. В., Калинина А. М. и др. Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е с дополнениями и уточнениями. ФГБУ "ГНИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Москва 2013; 83 с., URL: [http://www.gnicpm.ru](http://conspln.ru).
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 6: 4-11. (in Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013 г. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 6: 4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov SA, Balanova JuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (4): 4-14. (in Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4-14.
- Avdeeva MV, Lobzin YuV, Luchkevich VS. Organizational forms and the concept of the development of primary prevention. St. Petersburg: Ladoga 2014; p 148. (in Russ.) Авдеева М. В., Лобзин Ю. В., Лучкевич В. С. Организационные формы и концепция развития первичной профилактики. Санкт-Петербург: Ладога 2014; 148 с. ISBN: 978-5-598635072-3.
- Alekseeva TS, Ogarkov MYu, Skripchenko AE. Effect of non-drug prevention on the dynamics of the relative risk of adverse cardiovascular outcomes in an organized population. Preventive Medicine 2013; 2: 23-7. (in Russ.) Алексеева Т. С., Огарков М. Ю., Скрипченко А. Е. Влияние немедикаментозной профилактики на динамику относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в организованной популяции. Профилактическая медицина 2013; 2: 23-7.
- Artyukhov IP, Gaas EN, Modestov AA. Preventing cardiovascular diseases at the level of primary health care. Siberian Medical Review 2010; 2 (62): 3-9. (in Russ.) Артюхов И. П., Гаас Е. Н., Модестов А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на уровне первичной медико-санитарной помощи. Сибирское медицинское обозрение 2010; 2 (62): 3-9.
- Sedacheva LA, Sviridova IA, Shipachev KV, et al. Implementation of technologies for the prevention of diseases in outpatient clinics. Guidelines. Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia. Institute of Social and Economic Problems of Health. Department of Public Health of the Kemerovo Region. Kemerovo, 2014; 31 p. (in Russ.) Седачева Л. А., Свиридова И. А., К. В. Шипачев К. В. и др. Реализация технологий профилактики заболеваний в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Методические рекомендации. ГБОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. Институт социально-экономических проблем здравоохранения. Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области. Кемерово, 2014. 31 с. <http://www.kemsma.ru/mediawiki/images/5/59/OZZIMI-RTPZAPU.pdf>
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: Mass, 1994. 188 p.
- Galyavich AS, Davydov SV. Quality of life and adherence to the treatment of patients with essential hypertension. Kazan Medical Journal 2001; 82 (3): 198-202. (in Russ.) Галывич А. С., Давыдов С. В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Казанский медицинский журнал 2001; 82 (3): 198-202.
- Malkina-Pyh IG. Psychosomatics: The newest directory. M.: Izd-vo Jeksmo; SPb.: Sova 2003; 928 p. (in Russ.) Малкина-Пых И. Г. Психосоматика: Новейший справочник. М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Сова 2003; 928 с. ISBN: 5-699-04298-9.
- Orel VI, Bezhenar SI, Guryeva NA, et al. Health status analysis based on medical examination result among certain groups of adult population in 2013-2014. Preventive and clinical medicine 2016; 2: 31-6. (in Russ.) Орел В. И., Беженар С. И., Гурьева Н. А. и др. Анализ состояния здоровья населения по результатам проведенной диспансеризации определенных групп взрослого населения в 2013-2014 гг. Профилактическая и клиническая медицина 2016; 2: 31-6.
- Indukaeva EV, Makarov SA, Gruzdeva OV, et al. Evaluation of the quality of life, psychological status and adherence to treatment and prevention in patients of the territorial polyclinic. Cardiovascular Therapy and Prevention 2017; 16 (4): 50-5. (in Russ.) Индукаева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В. и др. Оценка качества жизни, психологического статуса и приверженности к лечению и профилактике у пациентов территориальной поликлиники. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (4): 50-5. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
- Strokolskaya IL, Makarov SA, Zhilyaeva TP, et al. Evaluation of the effectiveness of the introduction of a new clinical and organizational approach to secondary prevention of hypertension in the primary health care system. Complex problems of cardiovascular diseases 2017; 1: 65-70. (in Russ.) Строкольская И. Л., Макаров С. А., Жильяева Т. П. и др. Оценка эффективности внедрения нового клинико-организационного подхода к вторичной профилактике артериальной гипертензии в системе первичной медико-санитарной помощи. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2017; 1: 65-70. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-65-70.

Заключение

По результатам наблюдения выявлены различия в динамике показателей КЖ, психоэмоционального статуса и ПЛ у пациентов основной группы, к ведению которых был применен инновационный клинико-организационный подход, и группы сравнения. КЖ пациентов основной группы по всем шкалам опросника SF-36 значительно улучшилось, снизился уровень психоэмоционального стресса, тревоги и депрессии.

Инновационные методы профилактической работы в территориальной поликлинике повышают уровень КЖ, психоэмоциональный статус и личностный адаптационный потенциал, ответственность пациента за сохранение своего здоровья, формируют рациональное и активное отношение пациента к заболеванию, мотивации к оздоровлению, ПЛ и выполнению рекомендаций врача.

Перспектива использования баз данных центров здоровья для формирования регистров по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере Иркутской области

Максикова Т. М., Калягин А. Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Иркутск, Россия

Цель. Обосновать возможность использования данных, полученных в центрах здоровья (ЦЗ) Иркутской области, для мониторинга факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Из 9 ЦЗ Иркутской области ретроспективно были проанализированы 3374 карты ЦЗ пациентов в возрасте 25-64 лет за 2010-2012гг, отобранные случайным способом. Оценивались основные ФР ССЗ. Результаты были представлены в виде медианы (Me [LQ; UQ]), процентов (%), критерия χ^2 , разница оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$.

Результаты. Соотношение женщин и мужчин 25-64 лет в структуре посещаемости ЦЗ ИО составило 4,1:1, в то время как в популяции Иркутской области — 1,15:1, также были различия в распределении по возрастным группам. Распространенность гиперхолестеринемии; избыточного потребления соли; недостаточного потребления овощей и фруктов; недостаточной физической активности; повышенного артериального давления; ожирения; курения; избыточного потребления алкоголя у женщин, мужчин и общая стандартизованная по полу и возрасту составила — 59,7%, 58,3% и 51,4%; 46,3%, 55,2% и 50,4%; 36,9%, 47,4% и 41,7%; 44%, 30,2% и 38,5%; 37,1%, 40,6% и 34,4%; 31%, 25,5% и 26,1%; 16,6%, 42% и 30,9%; 0,3%, 4,4% и 1,8%, соответственно. В сравнении с эпидемиологи-

ческим исследованием «ЭССЕ-РФ» отмечалась низкая частота выявления избыточного потребления алкоголя, гипергликемии и сахарного диабета, что обусловлено рядом потенциально устранимых проблем. Также было показано, что нет четких критериев определения ФР ССЗ, связанных с психосоциальным статусом пациентов.

Заключение. Учитывая посещаемость ЦЗ ~5 млн человек в год с гарантированным финансовым обеспечением и получением по итогам обследования информации по основным ФР ССЗ, было бы целесообразно рассмотреть использование баз данных ЦЗ для формирования регистров ФР ССЗ при условии усовершенствования менеджмента, методологии, нормативно-правового обеспечения и компьютерно-информационных технологий.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, центры здоровья, регистры, мониторинг.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 69–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-69-75>

Поступила 31/12-2017

Принята к публикации 12/02-2018

Perspective of the Health Centers data usage in shaping of patients registries by cardiovascular risk factors, an experience of Irkutskaya Oblast

Maksikova T. M., Kalyagin A. N.

Irkutskiy State Medical University of the Ministry of Health. Irkutsk, Russia

Aim. To rationalize the data usage, acquired in Health Centers (HC) of Irkutskaya Oblast (region), for monitoring of cardiovascular risk factors (CVRF).

Material and methods. Among 9 HCs of Irkutskaya oblast, retrospectively, 3374 random patients charts in HCs were analyzed, of age 25-64 y.o. by 2010-2012. Key CVRF were assessed. Results were presented as median (Me [LQ; UQ]), percent (%), criteria χ^2 , with the differences marked as significant in $p < 0,05$.

Results. Relation of the number of females and males 25-64 y.o. as the HC visitors was 4,1:1 in Irkutskaya Oblast, but in general in the region — 1,15:1; there were also differences in age groups. Prevalence of hypercholesterolemia; sodium overconsumption; insufficient fruits and vegetables consumption; insufficient physical exercise; increased blood pressure; obesity; smoking; alcohol overconsumption in females, males and standardized by the gender and age, was, respectively, 59,7%, 58,3% and 51,4%; 46,3%, 55,2% and 50,4%; 36,9%, 47,4% and 41,7%; 44%, 30,2%

and 38,5%; 37,1%, 40,6% and 34,4%; 31%, 25,5% and 26,1%; 16,6%, 42% and 30,9%; 0,3%, 4,4% and 1,8%, respectively. Comparing with the epidemiological study ESSE-RF, there was low rate of revealed alcohol overconsumption, hyperglycemia and diabetes, that can be explained by a range of potentially solvable issues. Also, it was shown that there are no clear criteria for CVRF related to psychosocial status of patients.

Conclusion. Taken the admittance rate to HC about 5 million persons per year with guaranteed funding, and opportunity to acquire the data on key CVRF, it would be worthy to consider the usage of HC databases for the CVRF registries formation, taken the proper management, methodology, legal support and informational technologies.

Key words: risk factors, cardiovascular diseases, health centers, registries, monitoring.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 69–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-69-75>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (914) 926-11-08

e-mail: maxiktm@rambler.ru

[Максикова Т. М.* — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Калягин А. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, проректор по лечебной работе и последипломному образованию].

АД — артериальное давление, ГГ — гипергликемия, ГККн — глюкоза капиллярной крови натощак, ДАД — диастолическое артериальное давления, ИМТ — индекс массы тела, ИО — Иркутская область, ИПС — избыточное потребление соли, НПОФ — недостаточное потребление овощей и фруктов, НФА — низкая физическая активность, ПППЖ — потерянные годы потенциальной жизни, САД — систолическое артериальное давления, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФН — физические нагрузки, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС — холестерин, ЦЗ — центры здоровья, ЭИ — эпидемиологическое исследование, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин смертности населения в мире, вызывая 17,5 млн случаев смерти ежегодно и обуславливая 46,2% летальности от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. Восемь факторов риска (ФР) ответственны за 75% летальных исходов от ХНИЗ. К этим ФР относятся: повышение артериального давления (АД), дислипидемия, курение, нерациональное питание — избыточное потребление соли (ИПС), животных жиров и транс-жиров, недостаточное включение в ежедневное меню овощей и фруктов (НПОФ), избыточная калорийность рациона, а также низкая физическая активность (НФА), гипергликемия (ГГ) и сахарный диабет (СД), избыточная масса тела и ожирение, злоупотребление алкоголем [2]. Системная профилактика указанных ФР позволяет предотвратить до 80% ССЗ и их исходов [3, 4]. В странах Европы, к которым относится и РФ, регистрируются разная распространенность отдельных ФР ССЗ и уровень смертности от ССЗ [5]. Территория РФ почти в 2 раза превышает общую площадь остальных европейских стран. Субъекты РФ значительно отличаются друг от друга по климатогеографическим, социально-экономическим, этническим характеристикам, что сказывается на состоянии здоровья населения. Иркутская область (ИО) относится к регионам с одним из наиболее высоких уровней смертности [6, 7]. По показателю потерянных лет потенциальной жизни (ПППЖ) ИО занимает 79 место из 83, что особенно важно при существующей разнице ПППЖ в субъектах РФ в пределах 3,5 раз [8]. Проведенное в РФ эпидемиологическое исследование (ЭИ) ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) позволило получить максимально достоверную информацию по распространенности ФР ССЗ у лиц в возрасте 25-64 лет и определить стратегию профилактики ССЗ [9, 10]. Однако, учитывая высокую стоимость ЭИ и охват ограниченного числа регионов, контроль за реализацией этой стратегии может осуществляться с использованием данных, полученных в центрах здоровья (ЦЗ), а в дальнейшем и при диспансеризации, в рамках которых ежегодно во всех регионах РФ обследование проходят ~25 млн человек (>16,5% населения РФ) [11, 12]. Стандартизация и оптимизация методологии обследования, ведения учетной и отчетной документации в ЦЗ и в рамках диспансеризации, потенциал современных компьютерно-информационных систем может обеспечить формирование регистров, позволяющих управлять

ФР ССЗ в динамике. Обоснование такого подхода и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

По данным официальной статистической отчетности (отчетная форма № 68 “Сведения о деятельности центра здоровья”) за 2010-2012гг в ЦЗ ИО комплексное обследование прошли 62182 человека в возрасте ≥ 18 лет [13]. Для изучения структуры ФР ССЗ у пациентов ЦЗ ИО была сформирована выборка, требуемый объем которой (n) определялся по формуле:

$$n = \frac{1}{\frac{\Delta^2}{t^2(1-v)} + \frac{1}{N}},$$

где N — объем генеральной совокупности (средняя численность населения ИО за 2010-2012гг в возрасте 25-64 лет — 1909805 человек), t — коэффициент = 2 (для доверительной вероятности 0,95), v — ориентировочная доля признака в генеральной совокупности (0,576 — доля гиперхолестеринемии, ФР ССЗ с максимальной распространенностью по данным ЭССЕ-РФ), Δ — величина допустимой ошибки (0,03). Таким образом, необходимый минимум составил 1085 карт ЦЗ, для повышения репрезентативности их число было увеличено в 4 раза. Методом простого отбора с помощью регулярной процедуры — по алфавиту в соответствии с картотекой в регистратуре, был скопирован каждый 13 документ с формированием базы данных, состоящей из 4780 случаев, после были оставлены карты обследуемых лиц 25-64 лет включительно (3374), других критериев исключения не было. Согласно приказу № 597н комплексное обследование в ЦЗ включает в себя основанный на европейских рекомендациях и стандартах анализ: паспортных данных (пол, возраст, социальный статус); наличия ССЗ и/или наследственной предрасположенности к ним (преждевременное развитие ССЗ у ближайших родственников <55 лет у мужчин и <65 лет у женщин); статуса курения (факт, стаж, среднее количество сигарет, выкуриваемых за 1 день) и потребления алкоголя в соответствии с упрощенной формой опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), в котором учитывается тип, средний объем выпиваемых за 1 день/раз спиртных напитков: избыточное потребление констатировали у мужчин и женщин при приеме >20 и 10 г в день в пересчете на чистый спирт, соответственно; уровня физической активности — под НФА подразумевается уровень физической нагрузки (ФН) умеренной интенсивности <150 мин в нед. и ФН высокой интенсивности <75 мин и/или ниже их эквивалентной комбинации при условии частоты ФН не менее 5 раз в нед.; нерационального питания — ИПС, НПОФ в ЦЗ ИО оцениваются отдельно с 2012г: за ИПС принято считать привычку регулярно досаливать пищу при потреблении и/или включать в рацион продукты фабричного производства, богатые солью; за НПОФ — прием <400 г фруктов и овощей в день, исключая картофель; АД, величины которого считаются повышенными при систолическом (САД) и диастолическом АД (ДАД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.;

Таблица 1

Значения основных показателей

Показатели	Медианна	LQ	UQ
Возраст, годы	48	37	56
ИМТ, кг/м ²	27,1	23,5	30,9
САД, мм рт.ст.	120	110	135
ДАД, мм рт.ст.	80	70	86
ЧСС, уд./мин	74	67	82
ХС, ммоль/л	5,1	4,7	5,8

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

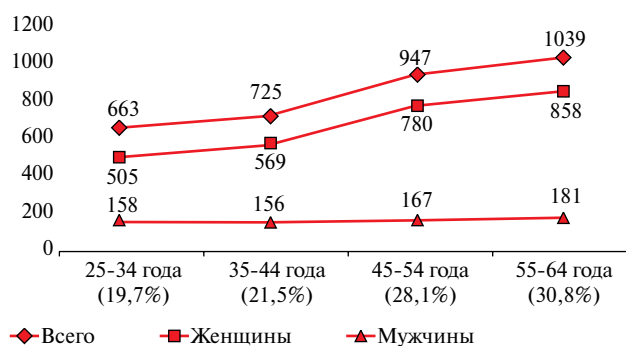


Рис. 1 Половозрастная структура выборки ЦЗ ИО, 2010-2012гг.

избыточной массы тела и ожирения при значениях индекса массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м² и ≥30 кг/м², соответственно; ГГ — при значениях глюкозы капиллярной крови натощак (ГККн) от 5,6 до 6,1 ммоль/л, СД — по данным анамнеза и/или при ГККн ≥6,1 ммоль/л; гиперхолестеринемии при показателях общего холестерина (ХС) ≥5 ммоль/л [4]. Медицинский персонал в преддверии открытия ЦЗ был обучен методике обследования и интерпретации результатов; в дальнейшем проводилось повышение квалификации персонала не реже 1 раза в полгода. Все пациенты ЦЗ подписывали информированное согласие на использование их обезличенных показателей для научного исследования и согласие на обработку персональных данных. Результаты представлены в виде медианы (Ме [LQ; UQ]), процентов (%). Обработка результатов осуществлялась с использованием критерия χ^2 , разница оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$.

Результаты

Представленные в таблице 1 результаты дают общее представление о пациентах ЦЗ ИО 25-64

лет включительно, отобранных в исследование. Обращает на себя внимание то, что медианы ИМТ и ХС превышали нормальные значения (таблица 1).

С возрастом объем групп увеличивался (рисунок 1) за счет роста частоты комплексных обследований среди женщин.

Согласно графикам, представленным на рисунке 1, в динамике, несмотря на абсолютный прирост, доля мужчин уменьшалась, составив 23,8%, 21,5%, 17,6% и 17,4% в возрастных группах 25-34 года, 35-44 года, 45-54 года и 55-64 года, соответственно.

Полученное соотношение женщин и мужчин в выборке из ЦЗ ИО, равное 4,1:1, значительно отличалось от данных Росстата за 2011г — один из 3 лет, включенных в исследование, согласно которым распределение населения в ИО по полу составило 1,15:1 (732922 женщин, 637297 мужчин). Возрастные группы также отличались по представительности (рисунок 2) [14].

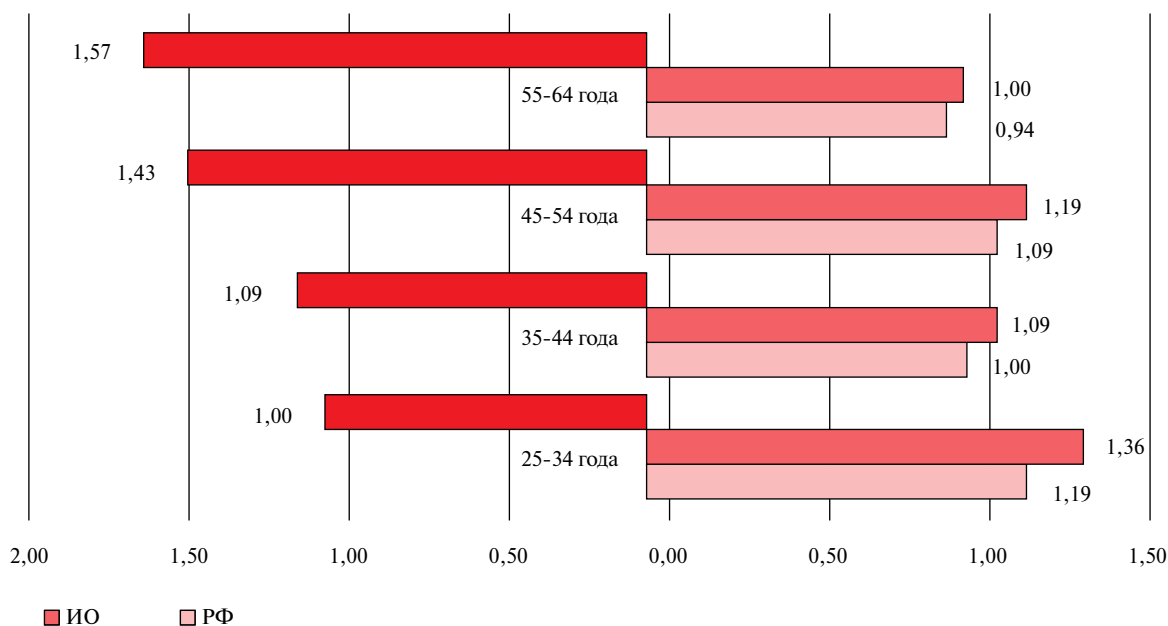


Рис. 2 Соотношение численности представителей 4 возрастных групп в выборке ЦЗ ИО, среди населения ИО и РФ.

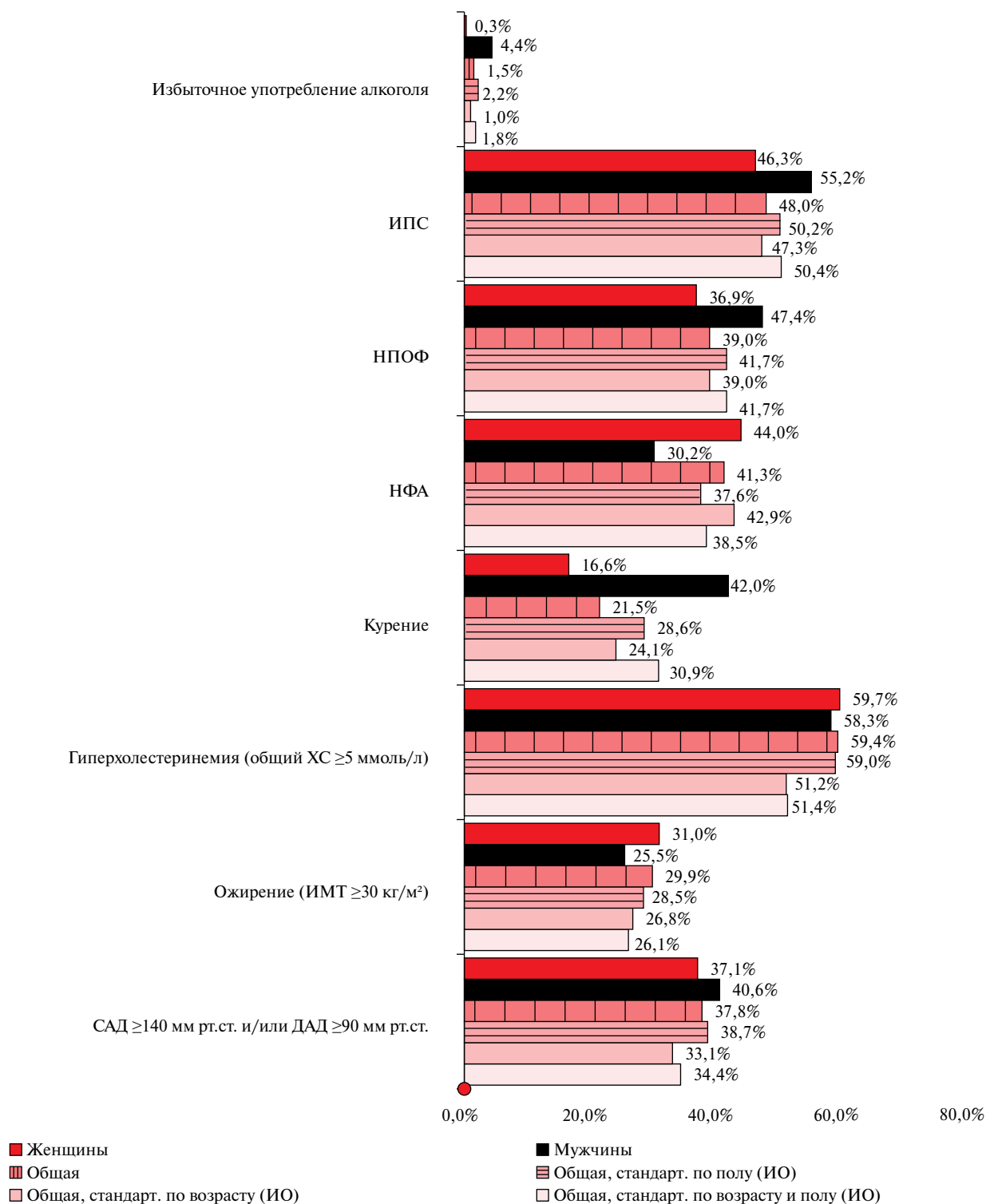


Рис. 3 Частота основных ФР в выборке из ЦЗ ИО.

В то время как в генеральных совокупностях ИО и РФ была тенденция к уменьшению населения с возрастом, с минимальными показателями в 55–64 года, обращаемость в ЦЗ ИО с возрастом увеличивалась. Чтобы минимизировать смещение оценки общей распространенности ФР ССЗ была прове-

дена стандартизация выборки по полу и возрасту, в соответствии с которой на рисунке 3 приведена структура основных ФР ССЗ в ЦЗ ИО.

Из представленных на рисунке 3 ФР ССЗ на первое место по распространенности выступает гиперхолестеринемия, общая частота которой сни-

Таблица 2

Распространенность ФР ССЗ в разных половозрастных группах в ЦЗ ИО (2010-2012гг), %*

Показатели**, % Возраст, пол, источник	Потребление табака (курение)	НФА	ИПС***	НПОФ***	Повышенное АД или АГ	Повышенный уровень холестерина	Ожирение	Сахарный диабет и гипергликемия
25-34 года Женщины	29,5 ¹	69,3 ²	49,7	35,3 ³	11,3 ⁴	24,7 ⁵	12,3	0,8
Мужчины	55,7	31,6	58,3	46,4 ⁶	22,8	28,7 ⁷	19,6	0,9
35-44 года Женщины	22 ⁸	35,9 ⁹	47,9	38,9	20,2	44,8	20,4 ¹⁰	1,1
Мужчины	45,5	16 ¹¹	57,9	48,2	34	60,9	28,8	1,6
45-54 года Женщины	13,5	33,3 ¹²	47,5	37,7 ¹³	42,3	64,5	31,4 ¹⁴	2,6 ¹⁵
Мужчины	41,9	32,3	57,3	49,5	43,1	64,7	25,7	1,4 ¹⁶
55-64 года Женщины	8,2 ¹⁷	44,2 ¹⁸	46,8	36,3 ¹⁹	58,6	75,5	48,7	7,8 ²⁰
Мужчины	27,1 ²¹	39,2 ²²	52,4	44,8	59,7	64,6	27,6 ²³	5,8

Примечание: * — в сравнении с ЭИ “ЭССЕ-РФ” представлены значения коэффициента χ^2 при $p < 0,05$: ¹ $\chi^2=21,8$; ² $\chi^2=81,4$; ³ $\chi^2=6,1$; ⁴ $\chi^2=5,8$; ⁵ $\chi^2=8,2$; ⁶ $\chi^2=7,14$; ⁷ $\chi^2=5,5$; ⁸ $\chi^2=6,9$; ⁹ $\chi^2=12,4$; ¹⁰ $\chi^2=4,2$; ¹¹ $\chi^2=33,2$; ¹² $\chi^2=15,2$; ¹³ $\chi^2=6,5$; ¹⁴ $\chi^2=24$; ¹⁵ $\chi^2=4,5$; ¹⁶ $\chi^2=7,3$; ¹⁷ $\chi^2=6,1$; ¹⁸ $\chi^2=76,1$; ¹⁹ $\chi^2=5,2$; ²⁰ $\chi^2=5,6$; ²¹ $\chi^2=6,9$; ²² $\chi^2=5,3$; ²³ $\chi^2=4,8$, ** — размер выборки может варьировать в зависимости от показателя, *** — для сравнения использовались абсолютные частоты ФР, полученные в ЦЗ за 2012г. АГ — артериальная гипертония.

яется на 8% после стандартизации за счет нивелирования преобладания женщин и лиц старших возрастных групп. ИПС, НПОФ, НФА занимают, соответственно, второе, третье и четвертое места, важно отметить, что в результате стандартизации значения данных ФР ССЗ существенно не меняются, т.к. они в меньшей степени зависят от пола и возраста. В связи с тем, что курение чаще встречается среди молодых мужчин, то после учета состава населения ИО 25-64 лет, общая распространенность данного ФР увеличивается на 9,4%. Частоты повышения АД и ожирения больше коррелируют с возрастом, в связи с чем после приведения его к популяционным значениям ИО, они снижаются на 4,7% и 3,1%, соответственно. Избыточное потребление алкоголя, а также не отображенные на рисунке 3 ГГ и СД (данные по ГГ в ЦЗ могут быть некорректными), являются наиболее редко определяемыми ФР ССЗ в ЦЗ.

Влияние пола и возраста хорошо прослеживается при оценке распространенности ФР ССЗ среди мужчин и женщин в отдельных возрастных группах (таблица 2). Например, частота курения в ЦЗ ИО резко уменьшается в возрастной группе 55-64 года, что можно объяснить, в основном, высокой смертностью мужчин вследствие воздействия этого ФР в сочетании с другими неблагоприятными условиями проживания в ИО. Такой подход, реализованный в таблице 2, помимо стандартизации позволяет детально проанализировать динамику и структуру ФР ССЗ.

Обсуждение

Низкая обращаемость мужчин в ЦЗ, вероятно, связана с их менее ответственным отношением к собственному здоровью и, как следствие, — отказом от профилактического обследования. Более слабая, но схожая тенденция прослеживается в ЭИ

ЭССЕ-РФ, где соотношение женщин и мужчин составило 1,7:1 [10]. Динамический анализ половозрастной структуры способствует выявлению контингента с низкой обращаемостью и разработке мер по его привлечению на профилактическое обследование и консультирование.

Сравнение с ЭИ ЭССЕ-РФ, как с эталоном, позволяет оценить реальный потенциал ЦЗ, а также недостатки, которые необходимо устранить для реализации возможности использования полученных данных в ЦЗ, а в последующем и при диспансеризации в качестве регистров [9, 10]. С этой точки зрения наиболее рационально поделить все ФР ССЗ, определяемые в ЦЗ, на 4 группы:

- Хорошо выявляемые ФР с высоким уровнем стандартизации и объективизации, к которым относятся повышенное АД, курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение: таблица 2 демонстрирует, что данные по ФР в ЦЗ ИО и ЭИ ЭССЕ-РФ сопоставимы, а в отдельных половозрастных группах встречаются даже чаще среди пациентов ЦЗ, что связано с неблагоприятными условиями проживания в ИО. В ходе выездной проверки было показано, что при диспансеризации курение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, ожирение выявляются в 2-5 раз реже в сравнении с эпидемиологическим мониторингом, но это скорее является проблемой, связанной с несовершенством отчетных форм [12].

- Хорошо определяемые ФР ССЗ с высоким уровнем стандартизации и недостаточным — объективизации (НПОФ, ИПС, НФА), когда четко установлены количественные критерии нормы, но результат во многом зависит от восприятия пациента, квалификации медицинского персонала и условий проведения обследования. Частота определения этих ФР также хорошо сопоставима в ЦЗ

ИО с результатами ЭИ ЭССЕ-РФ (таблица 2), но при отсутствии навыков тестирования, наглядных материалов, достаточного времени для проведения обследования, она может существенно меняться.

- Плохо выявляемые ФР ССЗ с высоким уровнем стандартизации и объективизации. Существующие протоколы и стандарты лабораторной диагностики позволяют выявить ГГ и СД в большинстве случаев, если преаналитический этап соответствует требованиям. Режим работы ЦЗ предусматривает комплексное обследование пациентов за один день в назначенное время, соответственно, взять кровь натощак удается редко, а критериев диагностики ГГ при случайном определении нет. Поэтому достоверно можно диагностировать только СД при уровне ГГ $\geq 11,1$ ммоль/л, во всех остальных случаях избежать гипо- или гипердиагностики ГГ и СД не представляется возможным. Распространенность ГГ и СД в ЦЗ ИО существенно ниже по сравнению с ЭИ ЭССЕ-РФ — у женщин в возрасте 45-64 года и у мужчин в возрасте 45-54 года разница является статистически значимой (таблица 2). Связано это с тем, что из выборки ЦЗ ИО в анализ включены только пациенты с СД. Решить эту проблему можно, сокращая частоту предоставления анализа глюкозы крови путем использования стандартизованного опросника FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), с последующим внедрением системы управления потоками пациентов или методики оценки гликированного гемоглобина, который отражает средний уровень глюкозы крови за последние 3 мес. [15].

- Плохо выявляемые в ЦЗ ФР ССЗ с высоким уровнем стандартизации и недостаточным — объективизации. По оценкам специалистов во всем мире злоупотребление алкоголем, как ФР ХНИЗ, недооценивается. Общая стандартизованная по полу и возрасту распространенность потребления алкоголя в выборке ЦЗ ИО составляет всего лишь 1,8%,

в то время как в ЭИ ЭССЕ-РФ данный показатель выше более чем в 2 раза. Среди вероятных причин недостаточной диагностики этого ФР ССЗ можно выделить низкую обращаемость данной категории лиц в ЦЗ, нежелание обсуждать проблему злоупотребления алкоголем, некритичную и субъективную оценку пациентом собственного “питьевого” статуса. Решение перечисленных вопросов может повысить частоту выявления этого ФР.

В последние годы все больше признается вклад психосоциальных ФР в смертность от ССЗ, которые до сих пор учитывались недостаточно. Выявление основных анамнестических, психосоциальных, поведенческих и метаболических ФР требует временных затрат, поэтому в Европейских рекомендациях 2016г по профилактике ССЗ прописано, что необходимо избегать диагностических методик, не имеющих соответствующей доказательной силы [5]. В связи с этим требуется изменение учетных форм с разработкой унифицированных карт ЦЗ. Условием формирования регистров также является изменение отчетных форм ЦЗ, позволяющих осуществлять статистический анализ по отдельным ФР ССЗ. Важно, как и предполагали на момент основания ЦЗ, но не было реализовано, подключить все ЦЗ к Федеральному информационному ресурсу через компьютерную программу — функциональная компонента ЦЗ или ее аналог [11].

Заключение

Учитывая ежегодный охват 1/6 населения РФ услугами ЦЗ и диспансеризации, направленными на выявление и коррекцию главных ФР ХНИЗ, было бы целесообразно рассмотреть использование баз данных ЦЗ и диспансерного наблюдения в форме регистров при условиях усовершенствования менеджмента, информационного сопровождения, стандартизации методологии обследования, учетно-отчетных форм и организации внешнего контроля.

Литература

1. Mendis S. Global status report on noncommunicable diseases. World Health Organization, Geneva 2014; 280 p. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf (28December 2017).
2. Mathers C, Stevens G, Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Report of World Health Organization 2009; 62 p. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (28December 2017).
3. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva 2011; 155 p. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ (28 December 2017).
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Srdan M, Piroška O, Govin P. The European health report 2015. Targets and beyond — Reaching new frontiers in evidence. World Health Organization, Geneva 2015; 131 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/288645/European-health-report-2015-full-book-en.pdf?ua=1 (28 December 2017).
6. Boytsov SA, Samorodskaya IB. Comparison of mortality indexes in subjects of Russian Federation: role of population's age structure. Menedzher zdravookhraneniya 2014; 4: 13-9. (in Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности в субъектах РФ: роль возрастной структуры населения. Менеджер здравоохранения 2014, 4: 13-9.
7. Hasnulin VI, Artamonova MV, Hasnulin PV. The real state of health of residents of high latitudes in adverse climatic conditions of the Arctic and performance of official statistics health international journal of applied and fundamental research. International Journal of Applied and Fundamental Research 2015; 9 (1): 68-73. (in Russ.) Хаснулин В.И., Артамонова М.В., Хаснулин П.В. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015, 9 (1): 68-73.
8. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Tret'jakov VV, et al. Years of Life Lost Due to Premature Death and Their Relationship with Climate and Socio-Economic Performance of Regions. Vestnik RAMN 2015; 70 (4): 456-63. (in Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. и др. Потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти и их взаимосвязь с климатическими

- и социально-экономическими показателями регионов. Вестник ПAMH 2015; 70 (4): 456-63.
9. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ECVD-RF epidemiological study. *Preventive Medicine (Diseases Prevention and Health Promotion)* 2014; 5: 42-52. (in Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина* 2014; 5: 42-52.
 10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4-11. (in Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
 11. Golikova TA. The protocol of the video-selector meeting on the implementation of activities aimed at creating a healthy lifestyle among the population of the Russian Federation, including a reduction in alcohol and tobacco consumption. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation 2012; 20 p. (in Russ.) Голикова Т.А. Протокол видеоселекторного совещания по реализации мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у населения Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 20 с. http://www.med-prof.ru/_files/protokol.pdf (28 December 2017).
 12. Yakovleva TV, Vylegzhanin SV, Boitsov SA, et al. Regular medical examination of adults in the Russian Federation: first year implementation: lessons learnt results and perspectives. *Electronic scientific journal "Social aspects of public health"* 2014; ФС77-28654: 1-17. (in Russ.) Яковлева Т.В., Вылегжанин С.В., Бойцов С.А. и др. Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт, результаты, перспективы. *Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения"* 2014, ФС77-28654: 1-17. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/579/30/lang.ru/> (28 December 2017).
 13. About health centers organization for the purpose of forming a healthy lifestyle among citizens of the Russian Federation, including reducing alcohol and tobacco consumption (with changes and additions): the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 19, 2009, №597n. *Rossiiskaya gazeta* 2009: №183. (in Russ.) Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака (с изменениями и дополнениями): приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 августа 2009 г. № 597н. *Российская газета* 2009: №183.
 14. Oksenoit GK, Nikitina SYu, Andreev EM, et al. The demographic yearbook of Russia. *Statistical handbook*. М.: Rosstat, 2017. 263 p. (in Russ.) Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Андреев Е.М. и др. Демографический ежегодник России. М.: Росстат, 2017. 263 с. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/demo17.pdf (28 December 2017).
 15. Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYu. Standards of specialized diabetes care, 8th ed. *Diabetes mellitus* 2017; 1: 1-112. (in Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск. *Сахарный диабет* 2017, 1: 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8.

Факторы риска и исходы острого почечного повреждения в раннем периоде после кардиохирургических операций

Базылев В. В., Горностаев А. А., Щегольков А. А., Булыгин А. В.

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России. Пенза, Россия

Цель. Определить частоту развития острого почечного повреждения (ОПП), в т.ч. потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ), выявить факторы риска, оценить исходы ОПП.

Материал и методы. В исследование включены 2958 пациентов после различных видов кардиохирургических операций. Стадия ОПП и показания к ЗПТ выставлялись на основании критериев Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Результаты. Частота развития ОПП в общей группе составила 14%. ОПП 1 стадии диагностирована у 10,2% (n=303) пациентов, ОПП 2 стадии у 3% (n=88), ОПП 3 стадии 0,8% (n=23) пациентов. ЗПТ проводилась у 1,3% (n=38) пациентов. Частота развития ОПП после изолированного коронарного шунтирования (КШ) составила 9,5% (n=35), изолированного протезирования клапанов (ПрК) и/или пластики клапанов (ПлК) 19,8% (n=35), КШ+ПрК/ПлК 33% (n=84), комбинированные операции 19,5% (n=107). Потребность в ЗПТ после КШ — 0,3% (n=6), после ПрК/ПлК —

0,56% (n=1), после КШ+ПрК/ПлК — 5,5% (n=14), после комбинированных операций — 3% (n=17).

Заключение. Факторы риска ОПП: возраст, индекс массы тела, индекс объема левого предсердия, тип операции, синдром малого сердечного выброса, фибрилляция предсердий в раннем послеоперационном периоде, инотропная и вазопрессорная терапия, лактат-ацидоз. Развитие ОПП увеличивает сроки госпитализации и летальность.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, факторы риска, заместительная почечная терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 76–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-76-80>

Поступила 11/08-2017

Принята к публикации 13/12-2017

Risk factors and outcomes of acute kidney injury in early period post cardiosurgery

Bazylev V. V., Gornostaev A. A., Shchegolkov A. A., Bulygin A. V.

Federal Center of Cardiosurgery of the Ministry of Health. Penza, Russia

Aim. To assess the rate of acute kidney injury (AKI) development, incl. the necessity of renal replacement therapy (RRT), to evaluate the risk factors and outcomes of AKI.

Material and methods. In the study, 2958 patients included, after a variety of cardiosurgical operations. The stage of AKI and indications for RRT were set based on the criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Results. The rate of AKI development in general was 14%. AKI 1 stage was diagnosed in 10,2% (n=303), stage 2 in 3% (n=88) and stage 3 in 0,8% (n=23). RRT was implemented in 1,3% (n=38) of patients. The rate of AKI development post single coronary bypass (CBG) was 9,5% (n=35), single valve replacement (VR) and/or valve plastics (VP) — 19,8% (n=35), CBG+VR+VP — 33% (n=84), combination operations —

19,5% (n=107). Necessity of RRT post CBG — 0,3% (n=6), post VP/VR — 0,56% (n=1), post CBG+VR/VP — 5,5% (n=14), post combination surgeries — 3% (n=17).

Conclusion. The risk factors for AKI: age, body mass index, left atrium volume index, surgery type, the syndrome of low cardiac output, atrial fibrillation in early post operation period, inotropic and vasopressory support, lactat-acidosis. Development of AKI does prolong hospitalization time and increase mortality.

Key words: acute kidney injury, risk factors, renal replacement.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 76–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-76-80>

БАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация/ внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ДИ — доверительный интервал, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ОПП — острое почечное повреждение, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, ПлК — пластика клапана, ПрК — протезирование клапана, ФП — фибрилляция предсердий, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) одно из распространенных осложнений после кардиохирургических операций, позволяющее уверенно прогнозировать результаты лечения [1]. Это клинический синдром, характеризующийся резким снижением функции почек в течение нескольких часов или

сут. В соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) диагностика ОПП и определение степени тяжести этих повреждений основаны на изменениях уровня сывороточного креатинина и объема выделенной мочи. Прогрессирование степени тяжести ОПП увеличивает риск послеоперационных осложнений, летального исхода

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (927) 375-05-69

e-mail: aagornostaev@yandex.ru

[Базылев В. В. — д.м.н., профессор, главный врач, Горностаев А.А.* — зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2, Щегольков А.А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения, Булыгин А.В. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения].

или потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [2]. В зависимости от типа выполняемой операции частота развития ОПП колеблется от 3% до 30% [1, 3-5]. В ЗПТ нуждается от 1% до 5% пациентов с ОПП [4]. Несмотря на улучшение качества лечения этого заболевания в отделениях интенсивной терапии, уровень смертности за последние три десятилетия существенно не изменился и достигает 40-80% [5]. Поэтому проблема оценки риска развития и исходов ОПП остается актуальной.

Цель исследования — оценить частоту развития ОПП у больных кардиохирургического профиля, в т.ч. потребность в ЗПТ, выявить факторы риска, оценить исходы ОПП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включили 2958 пациентов (2427 мужчин и 531 женщина) в возрасте 46-73 лет (Me=60 лет, P₂₅=55 лет, P₇₅=65 лет), перенесших изолированное коронарное шунтирование (КШ), изолированное протезирование клапана (ПрК) и/или пластику клапанов (ПлК), КШ с ПрК и/или ПлК, комбинированные операции (КШ+ПрК+ПлК+реконструкция левого желудочка Dog-Manhattan stitch) с января 2013г по июнь 2015г [6]. Операции выполнялись в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (Пенза) с использованием искусственного кровообращения (ИК) и без ИК (преимущественно, КШ). Из исследования были исключены пациенты, которым операцию выполняли по экстренным показаниям, с первичными болезнями почек (хронический гломерулонефрит и пиелонефрит, мочекаменная болезнь, врожденные аномалии почек, урологическая патология больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе до операции), а также пациенты с неполной информацией из истории болезни.

Пациенты разделены на две группы. В группу без ОПП (ОПП-) включены все, перенесшие оперативное вмешательство на открытом сердце, у которых в раннем послеоперационном периоде не отмечались нарушения функции почек. Группу (ОПП+) составили пациенты с развившемся в той или иной степени ОПП в послеоперационном периоде.

ОПП диагностировали на основании критериев KDIGO. Решение о начале ЗПТ принималось не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере, на оценке динамики лабораторных результатов и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом [2].

Все пациенты получали стандартное анестезиологическое пособие согласно принятому в клинике протоколу. ИК проводили на фоне тотальной гепаринизации, на роликовых насосах с коэффициентом перфузии 2,8-3 л/м²/мин, в нормотермическом режиме (температура венозной крови 36,6-36,7° С). Артериальное давление поддерживалось на уровне 55-70 мм рт.ст. Использовались покрытые гепарином магистраль и оксигенаторы.

После завершения операции всех пациентов транспортировали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где пациентов вели в соответствии со стандартными протоколами.

Мониторинг в ОРИТ включал: инвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, газовый и электролитный составы артериальной и венозной крови, мониторинг общего и биохимического анализа крови с учетом уровня креатинина минимум 1 раз/сут. Проводился почасовой контроль диуреза.

Через 48 ч пациентов переводили в хирургическое отделение, где уровень креатинина контролировали 1 раз/сут. при относительной возможности прогрессирования ОПП. Диурез учитывался за 24 ч. При гладком течении послеоперационного периода забор крови для биохимического анализа осуществлялся на 5 сут. и/или перед выпиской пациента из стационара.

Все клинические и лабораторные данные о пациентах взяты из электронной истории болезни (“Медиалог 7.10 B0119”).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM® SPSS® Statistics Version 21 (21.0.0.0). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, графически — с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Результаты представлены как медиана (Me) и квартили (P₂₅ и P₇₅). Полученные данные с ассиметричным распределением сравнивались с помощью межгруппового непараметрического критерия — Манна-Уитни. Результаты представлены как абсолютное значение критерия (U), стандартизованная статистика критерия (Z), достигнутый уровень значимости (p).

Качественные результаты сравнивали с помощью межгруппового критерия χ^2 Пирсона. Риски оценивали с использованием пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Последний был использован с целью подбора множества независимых предикторов, включенных в статистическую модель, оказывающего влияние на зависимую переменную (вероятность возникновения ОПП в послеоперационном периоде). Критический уровень значимости принят за $\leq 0,05$. В зависимости от статистической значимости и клинической важности выявленным факторам риска дана балльная оценка. Результаты представлены как численность группы (n), доля от группы (%), абсолютное значение критерия χ^2 Пирсона, достигнутый уровень значимости (p), отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты

Частота развития ОПП в общей группе (n=2958) составила 14% (n=414).

ОПП 1 стадии диагностирована у 10,2% (n=303) пациентов, ОПП 2 стадии у 3% (n=88), ОПП 3 стадии 0,8% (n=23) пациентов. ЗПТ проводили у 1,3% (n=38) пациентов (таблица 1).

Частота развития ОПП после КШ составила 9,5% (n=188), после изолированных ПрК/ПлК — 19,8% (n=35), КШ+ПрК/ПлК — 33% (n=84), комбинированных операций — 19,5% (n=107). Потребность в ЗПТ после КШ — у 0,3% (n=6), после ПрК/ПлК — у 0,56% (n=1), после КШ+ПрК/ПлК — у 5,5% (n=14), после комбинированных операций — у 3% (n=17) пациентов (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение показателей функции почек в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с ОПП+ (n=2958)

Тип операции	n, (%)	ОПП I	ОПП II	ОПП III	ЗПТ
Шунты	1977 (66,8%)	151 (7,6%)	33 (1,7%)	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Клапаны	177 (6%)	20 (11%)	11 (6,2%)	4 (2,25%)	1 (0,56%)
Шунты + Клапаны	254 (8,6%)	61 (24%)	17 (6,7%)	6 (2,36%)	14 (5,5%)
Комбинированные	550 (18,6%)	71 (12,9%)	27 (4,9%)	9 (1,63%)	17 (3%)
Всего	2958 (100%)	303 (10,2%)	88 (3%)	23 (0,8%)	38 (1,3%)

Таблица 2

Сравнительная характеристика качественных показателей у пациентов (n=2958)

Показатель	ОПП- (n=2544)		ОПП+ (n=414)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
Предоперационные									
Пол, Ж	431	16,9	100	24,2	12,58	<0,01	1,56	1,22-2	
Курение	1551	61	221	53,4	8,52	<0,01	0,73	0,6-0,9	
ИЗСД	81	3,2	16	3,9	0,52	0,47	1,22	0,71-2,11	
ФП в анамнезе	158	6,2	53	12,8	23,35	<0,01	2,22	1,59-3,09	
СН II ФК и выше	2311	90,8	386	93,2	2,54	0,11	1,39	0,93-2,09	
ХОБЛ в анамнезе	210	8,3	41	9,9	1,25	0,26	1,22	0,86-1,74	
ХПН в анамнезе	59	2,3	15	3,6	2,48	0,12	1,58	0,89-2,82	
Гипертоническая болезнь	2181	85,7	365	88,2	1,76	0,19	1,24	0,9-1,7	
Ожирение, ИМТ >29 кг/м ²	727	28,6	142	34,3	5,62	0,02	1,3	1,05-1,63	
Стеноз ЛКА >70%	641	25,2	113	27,3	0,83	0,36	1,12	0,88-1,41	
Интраоперационные									
Тип операции	Только шунты	1789	70,3	188	45,3	128,36	<0,01	1,24	1,13-1,36
	Только клапаны	142	5,6	35	8,5				
	Шунты и клапаны	170	6,7	84	20,3				
	Комбинированные операции	443	17,4	107	25,8				
Наличие ИК	2420	95,1	400	96,6	1,78	0,18	1,46	0,83-2,57	
Hb ≤60 г/л	1546	60,8	229	55,3	4,42	0,04	0,8	0,65-0,99	
Послеоперационные									
Лактацидоз	131	5,1	68	16,4	72,14	<0,01	3,6	2,65-4,96	
Синдром малого сердечного выброса (ВАБК) в раннем п/о периоде	26	1	28	6,8	65,49	<0,01	7,03	4,08-12,11	
Инотропная/вазопрессорная поддержка	114	4,5	45	10,9	28,57	<0,01	2,6	1,81-3,73	
Индекс оксигенации ≤300 мм рт.ст.	401	16,5	84	21,3	5,49	0,02	1,37	1,05-1,78	
ФП	449	17,6	174	42	127,29	<0,01	3,38	2,71-4,22	
Госпитальная летальность	12	0,5	24	5,8	84	<0,01	12,99	6,44-26,17	

Примечание: ИЗСД — инсулин зависимый сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЛКА — левая коронарная артерия, Hb — гемоглобин.

Общая характеристика пациентов по группам представлена в таблицах 2 и 3.

Выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ предполагаемых предикторов ОПП в виде качественных (таблица 2) и количественных (таблица 3) показателей. Результаты, полученные с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, представлены в таблице 4.

Факторы риска развития ОПП: Возраст, индекс массы тела (ИМТ), индекс объема левого предсердия (ЛП), тип операции, синдром малого сердечного выброса, установка внутриаортального баллонного контрпульсатора (ВАБК), фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде, инотропная и вазопрессорная терапия в периоперационном периоде, лактацидоз.

Таблица 3

Сравнительная характеристика количественных показателей у пациентов (n=2958)

Показатель	ОПП- (n=2544)			ОПП+ (n=414)			U	Z	p
	Me	P ₂₅	P ₇₅	Me	P ₂₅	P ₇₅			
Предоперационные									
Возраст, лет	59	54	64	61	56	66	617765,5	5,66	<0,01
ИМТ	28,73	26,2	31,9	29,76	26,72	32,64	575788,5	3,05	<0,01
ФВ, %	53	44	61	50	37	60	463018,5	-3,95	<0,01
КДО, мл	135	115	157	140,9	117	170	584899,5	3,62	<0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36	29	44	42	32	55	659093,5	8,22	<0,01
Нб, г/л	145	136	154	142	131	151	462084	-4,01	<0,01
Послеоперационные									
Койко-дни всего, сут.	11	8	14	13	9	17	629030	6,38	<0,01
Койко-дни ОРИТ, сут.	1	1	2	2	1	4	681851	10,62	<0,01

Примечание: ФВ — фракция выброса сердца, измеренная по методу Симпсона, КДО — конечный диастолический объем, Нб — гемоглобин.

Таблица 4

Предикторы ОПП у кардиохирургических пациентов по данным многофакторного логистического регрессионного анализа (n=2958)

Показатель	p	ОШ	95% ДИ
Возраст, лет	<0,01	1,04	1,02-1,06
ИМТ, кг/м ²	<0,01	1,05	1,02-1,07
Индекс объема ЛП, мл/м ²	<0,01	1,01	1,01-1,02
Тип операции	Только шунты	<0,01	1,21
	Только клапаны		
	Шунты и клапаны		
	Комбинированные операции		
Синдром малого сердечного выброса (установка ВАБК) в раннем послеоперационном периоде	<0,01	2,71	1,45-5,09
ФП в раннем послеоперационном периоде	<0,01	2,22	1,75-2,82
Инотропная и вазопрессорная терапия	0,03	1,58	1,05-2,38
Лактацидоз в раннем послеоперационном периоде	<0,01	2,14	1,49-3,09

Увеличение возраста пациента на один год увеличивает шанс возникновения ОПП на 4% (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,02-1,06; p<0,01). Увеличение ИМТ на 1 кг/м² приводит к увеличению возможности появления ОПП на 5% (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,02-1,07; p<0,01). Увеличение индекса объема ЛП на 1 мл/м², увеличивает возникновение ОПП на 1% (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,01-1,02; p<0,01). В зависимости от вида выполняемого кардиохирургического вмешательства риск развития ОПП увеличивается на 21% (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,11-1,33; p<0,01). Синдром малого сердечного выброса (с использованием ВАБК) приводит к увеличению риска развития ОПП в 2,71 раза (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,45-5,09; p<0,01). ФП в раннем послеоперационном периоде увеличивает количество ОПП в 2,22 раза (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,75-2,82; p<0,01). Потребность в проведении инотропной и вазопрессорной терапии приводит к увеличению случаев развития ОПП на 58% (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,05-2,38; p=0,03). При лактацидозе увеличивается риск возникновения ОПП в 2,14 раза (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,49-3,09; p<0,01).

Койко-день в ОРИТ (2 vs 1 сут.) и койко-день в стационаре (13 vs 11 сут.) достоверно больше в группе ОПП+ (p<0,01). Госпитальная летальность в группе ОПП+ была выше — 5,8% vs 0,5% (p<0,01).

Обсуждение

Частота развития ОПП составила 14% среди пациентов с различными типами кардиохирургических операций, что коррелирует с исследованиями других авторов. Известно, что частота ОПП зависит от вида, выполняемой операции. Для изолированного КШ характерна самая низкая частота ОПП — 2-5%. При операциях на клапанах сердца или многокомпонентных вмешательствах, в т.ч. операций на аорте, достигает 50% [1-4]. ЗПТ проводили 1,3% пациентов, таким образом, общий уровень проведенных процедур, в целом, совпадает с результатами зарубежных исследований. Сравнивая количество процедур ЗПТ, в зависимости от типа кардиохирургических вмешательств, обнаружено, что в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Пенза) частота ЗПТ после КШ составила

0,3%. Это значительно меньше, чем в исследованиях ряда авторов. В работе [7] общее количество ЗПТ составила 1,4%. После КШ ЗПТ проводилась у 1,1% пациентов, после КШ + ПрК достигала 5%. В исследовании [8] ЗПТ проводили в 1,7% случаев, после КШ — 1%, после операций изолированного протезирования клапанов — 1,59% и 3,39% после КШ и ПрК.

Факторами риска развития ОПП, как и в других работах, стали возраст пациента [3, 7-12], ИМТ [3, 13, 14], сложные или комбинированные кардиохирургические операции [3, 8, 10], применение ВАБК [8, 10-12], назначение инотропной и вазопрессорной терапии [12], ФП [15], лактатацидоз [16]. Индекс объема ЛП, также стал фактором риска развития ОПП. При обзоре отечественных и иностранных источников литературы не выявлено подобной закономерности. По всей видимости, этот показатель отражает степень дегенеративных изменений в миокарде, таким образом, подразумеваемая выполнение более сложной операции. Индекс объема ЛП также является предиктором развития послеоперационных осложнений, таких как ФП.

Развитие ОПП в представленном исследовании было связано с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ, в стационаре. ОПП увеличивает летальность в ближайшем послеопера-

ционном периоде. У пациентов ОПП- она составила 0,5%, а у пациентов ОПП+ — 5,8%. В исследовании [13], летальность после КШ в группе ОПП+ составила 35,3%. Для сравнения, летальность в группе без ОПП была 0,9%. Летальность в группе, в которой осуществляли ЗПТ, достигала 48%. При анализе летальности, в зависимости от продолжительности течения ОПП (за восстановление почечной функции принималась нормализация уровня креатинина до исходного уровня). Минимальный уровень летальности составил 2,3%, где функция почек восстанавливалась в течение 1-2 сут. В группе, где ОПП продолжалось >7 сут., летальность достигала 15,5% [17].

Заключение

Частота развития ОПП после кардиохирургических операций составила 14%. Необходимость в проведении ЗПТ возникала в 1,3% случаев.

Факторы риска ОПП: возраст, ИМТ, индекс объема ЛП, тип операции, синдром малого сердечного выброса, установка ВАБК, ФП в раннем послеоперационном периоде, инотропная и вазопрессорная терапия, лактатацидоз.

Развитие ОПП достоверно увеличивает длительность нахождения в стационаре и госпитальную летальность.

Литература

- O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical Care* 2016; 20(1): 187. DOI: 10.1186/s13054-016-1352-z.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120(4):179-84. DOI: 10.1159/000339789.
- Lagny M-G, Joutet F, Koch JN, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC nephrology* 2015; 16(1): 76. DOI: 10.1186/s12882-015-0066-9.
- Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(4): 1539-47. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.123.
- Eremenko AA, Minbolatova NM. Acute kidney injury in patients with multiple organ dysfunction syndrome in the early period after cardiac surgery. *Anesteziologija i reanimatologija* 2014; 60(5): 38-42. (in Russ.) Еременко А.А., Минболатова Н.М. Острое повреждение почек у больных с синдромом полиорганной недостаточности в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология* 2015; 60(5): 38-42.
- Vazylev VV, Rosseykin EV, Kobzev EE. The immediate results of surgical reconstruction of the left ventricle and the simultaneous correction of moderate ischemic mitral regurgitation: does the simultaneous approach is justified? *The Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2015; (6):33-9. (in Russ.) Базылев В.В., Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е. Непосредственные результаты хирургической реконструкции левого желудочка и одномоментной коррекции умеренной ишемической митральной недостаточности: оправдан ли сочетанный подход? *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2015; (6): 33-9.
- Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114(21): 2208-16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573.
- Thakar CV, Arrigan S, Worley S, et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 162-8. DOI: 10.1681/ASN.2004040331.
- Englberger L, Suri RM, Connolly HM, et al. Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *European Journal of cardio-thoracic Surgery* 2013; 43(5): 993-9. DOI: 10.1093/ejcts/ezs515.
- Palomba H, de Castro I, Neto, et al. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney international* 2007; 72(5): 624-31. DOI: 10.1038/sj.ki.5002419.
- Landoni G, Bove T, Crivellari M, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva anesthesiologica* 2007; 73(11): 559-65.
- Aronson S, Fontes ML, Miao Y, et al. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure. *Circulation* 2007; 115(6): 733-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.623538.
- Danziger J, Chen KP, Lee J, et al. Obesity, acute kidney injury, and mortality in critical illness. *Critical care medicine* 2016; 44(2): 328-34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001398.
- Kolesnikov SV, Borisov AS. Acute kidney injury: new aspects of the well-known problem. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2013; 17(4): 69-73. (in Russ.) Колесников С.В., Борисов А.С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2013; 17(4):69-73. DOI: 10.21688/1681-3472-2013-4-69-73.
- Rahmanian PB, Kwicien G, Langebartels G, et al. Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2011; 40(3): 701-9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.051.
- Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *CHEST J* 2003; 123(5): 1361-6 DOI: 10.1378/chest.123.5.1361.
- Brown JR, Kramer RS, Coca SG, et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(4): 1142-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.039.

Перспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты

Марцевич С. Ю.¹, Кутишенко Н. П.¹, Сичинава Д. П.², Калайджян Е. П.², Евдаков В. А.³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ «Городская поликлиника № 9 Департамента здравоохранения города Москвы». Москва; ³ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Характеризовать пациентов, включенных в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ; представить данные, отражающие состояние больных до развития у них острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Включены 160 пациентов: 106 мужчин и 54 женщины — 66,2%/33,8%, соответственно, последовательно обратившихся к кардиологу в городскую поликлинику № 9 г. Москвы или один из двух ее филиалов после госпитализации в связи с перенесенным ОИМ.

Результаты. Средний возраст пациентов 70,4±10,8 (39-87) лет, мужчины в среднем были моложе женщин на 10 лет. ~40% больных были >60 лет, около половины больных были пенсионерами, причем среди них большую часть составляли женщины, ~1/3 больных уже имела инвалидность; страдали артериальной гипертензией ~3/4 больных. В отношении курения и нарушений липидного обмена для значительной части пациентов данные отсутствовали — для 29,4% и 46,9% больных, соответственно, сахарный диабет регистрировали у 28,1% больных. Сведения о наличии ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе присутствовали лишь у 47 (29,4%) больных, большая часть больных с ранее диагностированной ИБС уже переносила ОИМ. Половина больных, включенных в регистр, за последние 2 года перед рефе-

ренсным ОИМ посещали лечебные учреждения, причем значительная часть из них — поликлинику по месту жительства, однако 1/3 пациентов в течение последних ≥2 лет за медицинской помощью не обращалась.

Заключение. Больные, включенные в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ, по демографическим и клиническим характеристикам в целом соответствовали больным, включенным в другие российские регистры ОИМ. Большинство больных, перенесших ОИМ, уже имели сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, либо набор традиционных факторов риска ИБС, т.е. развитие ОИМ у них было вполне предсказуемым. Значительная часть этих больных до развития ОИМ не была охвачена системой первичной и вторичной профилактики ИБС.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, клиническая характеристика пациентов.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 81–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-81-86>

Поступила 23/01-2018

Принята к публикации 06/02-2018

Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results

Martsevich S. Yu.¹, Kutishenko N. P.¹, Sichinava D. P.², Kalaydzian E. P.², Evdakov V. A.³

¹National Medical Research Center of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²City Polyclinics № 9, Moscow; ³Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow, Russia

Aim. To characterize patients included to the registry PROFILE-MI; to present data reflecting the condition of patients before the onset of acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally, 160 patients included: 106 males, 54 females — 66,2%/33,8%, respectively, consequently visited cardiologist in the City Polyclinics №9 of Moscow or one of two its branches, after hospitalization for MI.

Results. Mean age of patients 70,4±10,8 (39-87) y.o., males were in average 10 years younger than women. About 40% were >60 y.o., about a half were retired, and of those most were women, ~1/3 of patients were already disabled; in ~3/4 there was arterial hypertension. For smoking and lipid disorders, in most patients there was no data: only for 29,4 and 46,9%, respectively; diabetes was found in 28,1%. Anamnesis of coronary heart disease (CHD) had been registered in anamnesis of 47

(29.4%), and most of those already experienced myocardial infarction (MI). Half of the included patients had had visited medical institutions during 2 year period before the MI event, most of them — local outpatient institutions (polyclinics), but 1/3 of patients did not request for medical help during last ≥2 years.

Conclusion. Patients included to PROFILE-MI registry, had in general similar demographic and clinical parameters with other registries of MI in Russia. Most post MI patients already had cardiovascular diseases of atherosclerotic origin, or a combination of traditional CHD risk factors, so MI onset was quite predictable. Most of them were not under the coverage of primary and secondary CHD preventions before MI event.

Key words: outpatient registry, acute myocardial infarction, clinical characteristics of patients.

*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, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Сичинава Д. П. — врач-кардиолог, Калайджян Е. П. — врач-кардиолог, Евдаков В. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением научных основ организации амбулаторной помощи].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛИС-1 — госпитальный регистр Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших ОИМ, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПРОФИЛЬ-ИМ — амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших ОИМ, организованный отделом профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ), несмотря на значительные успехи, достигнутые в его лечении, продолжает оставаться одним из самых тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), характеризуется высокой частотой осложнений и смертельных исходов в остром и отделенном периодах [1-3]. Особенности течения ОИМ и его исходов лучше всего отражают регистры ОИМ, а в последнее время регистры острого коронарного синдрома (ОКС) [4]. В последнее время в России появился целый ряд регистров ОИМ/ОКС [5-7], однако практически все они являются госпитальными, т.е. включение больных в них осуществляется в клиниках, в которые поступают эти больные.

Известно, однако, что особенности течения, исходов, а также используемых методов лечения значительно легче отследить на амбулаторном этапе наблюдения больных. Между тем амбулаторные регистры ОИМ крайне немногочисленны, в РФ их практически не существует.

Задача регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших ОИМ, организованный отделом профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России) — регистрировать всех больных, недавно перенесших ОИМ и обратившихся в одну из районных поликлиник г. Москвы, оценить течение заболевания, его исходы и назначенное лечение на амбулаторном этапе наблюдения этих больных.

В представленной статье дано описание протокола регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, а также общие данные о включенных в него больных и показатели, отражающие состояние больных до развития у них ОИМ (ретроспективная часть регистра).

Материал и методы

Исследование ПРОФИЛЬ-ИМ представляет собой проспективный регистр пациентов, в который включали всех больных, последовательно обратившихся к кардиологу в городскую поликлинику № 9 г. Москвы или один из двух ее филиалов после госпитализации в связи с перенесенным ОИМ.

Критериями включения в исследование были:

- мужчины и женщины любого возраста, перенесшие ОИМ (этот ОИМ был назван референсным ОИМ) и обратившиеся не позднее чем через 6 мес. после выписки из стационара в городскую поликлинику № 9 или ее филиалы с 1 марта 2014г по 31 декабря 2015г;
- наличие выписки из стационара, документирующей перенесенный ОИМ;

- постоянное проживание на территории г. Москвы и Московской области;
- подписание информированного согласия на обработку персональных данных.

В регистр не включали:

- больных с отсутствием выписного эпикриза из стационара с доказанным перенесенным ОИМ;
- обратившиеся в поликлинику в период, превышающий полгода после референсного ОИМ;

Исследование состояло из следующих этапов.

Первый этап — включение пациентов в регистр. Датой включения считалась дата обращения пациента, перенесшего ОИМ, к кардиологу городской поликлиники № 9 или в один из двух ее филиалов. В этот день проводился опрос пациента с целью уточнения факторов риска основного заболевания, анамнеза, в т.ч. и медикаментозного, физикальный осмотр — измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), снятие электрокардиограммы (ЭКГ), заполнение вопросников. Изучались данные амбулаторной карты, в т.ч. за период, предшествовавший развитию референсного ОИМ, а также выписки из стационара. Полученную информацию вносили в специальную регистрационную карту пациента. Если у пациента на момент визита не было амбулаторной карты, то, согласно протоколу, должна была быть заведена новая, а данные об анамнезе должны были собираться со слов пациента.

Второй этап — каждые 2 мес. проводился контрольный осмотр/телефонный контакт с пациентом. При этом уточнялся статус пациента, объем проводимой терапии, фиксировались клинически значимые события: повторные сердечно-сосудистые события, экстренные госпитализации, хирургические вмешательства на сердце и сосудах и т.д. Полученные данные впоследствии вносили в регистрационную карту пациента.

В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ использовалась регистрационная карта регистра ПРОФИЛЬ [8] дополненная сведениями, необходимыми для отражения течения болезни пациентов, недавно перенесших ОИМ.

В случае возникновения значимых событий после включения больного в регистр, в т.ч. смерти пациента, подробно выяснялись их причины. Вторым этапом наблюдения составлял не менее одного года, максимальный срок наблюдения не более 2,5 лет. Общая схема регистра ПРОФИЛЬ-ИМ представлена на рисунке 1. В исследовании было введено понятие первичной конечной точки, под которой подразумевали смерть пациента, повторные сердечно-сосудистые осложнения (ОИМ, мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу ухудшения течения основного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), появление клинически значимых нарушений ритма сердца, проведение инвазивных вмешательств на сердце и сосудах.

Статистический анализ. Полученные результаты вносили в специально созданную для данного исследования



Рис. 1 Общая схема регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Примечание: * — комбинированная конечная точка: смерть пациента, повторные сердечно-сосудистые события, экстренные госпитализации по поводу ССЗ, значимые нарушения ритма сердца.

электронную базу данных в формате EXCEL и в дальнейшем они подвергались статистической обработке в программе STATISTICA. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определяли среднее значение, стандартную ошибку, среднеквадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум), параметры представлены как $M \pm m$ или $M \pm std$. Различия по количественным признакам оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные — с помощью критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Наблюдения за конечными точками анализировались на предмет обнаружения прогностически важных показателей.

Результаты

Все включенные в регистр больные на момент первого обращения после перенесенного ОИМ имели амбулаторные карты. Поэтому данные о предшествующем референсному ОИМ течении заболевания брали из амбулаторных карт и только при отсутствии соответствующей информации проводился расспрос больного.

В таблице 1 представлены основные демографические характеристики 160 включенных в регистр больных. Обращает внимание, что большинство из них были мужчины, причем в среднем они были моложе женщин на 10 лет. ~40% больных были <60 лет. Около половины больных были пенсионерами, причем среди них большую часть составляли женщины. Примерно треть больных уже имела инвалидность.

Время включения пациента в регистр после выписки из стационара колебалось в достаточно широких пределах — от 0 до 163 сут., медиана первого обращения составила 19,5 сут. Как правило, пациенты сначала обращались к терапевту поликлиники по месту прикрепления, а уже потом после консультации терапевта направлялись к кардиологу поликлиники № 9 или ее филиалов. В этом регистре сроки включения пациента в регистр отражают промежуток времени, прошедший от выписки из стационара до осмотра кардиологом поликлиники № 9. В таблице 2 приводится сравнение больных по социально-демографическим и клиническим характеристикам в зависимости от времени обращения к кардиологу центральной поликлиники после выписки из стационара; очевидно, что никаких принципиальных различий зафиксировано не было.

Таблица 1
Основные демографические характеристики больных

Демографические характеристики	Показатель
Мужчины/женщины (%)	106/54 (66,2%/33,8%)
Возраст	61,9±11,9 (от 33 до 87)
Мужчины	57,6±10,1 (от 33 до 84)
Женщины	70,4±10,8 (от 39 до 87)
Больные <60 лет (%)	73 (45,6%)
(мужчины/женщины) (%)	66 (90,4%)/7 (9,6%)
Образование	
Высшее	57 (35,6%)
Среднее/среднее специальное	37 (23,1%)/62 (38,8%)
Начальное	4 (2,5%)
Работающие	65 (40,6%)
Неработающие	95 (59,4%)
Пенсионеры	89 (55,6%)
Инвалидность	49 (30,6%)
III группа	26 (53,1%)
II группа	23 (46,9%)

В таблице 3 представлены данные о наличии основных факторов риска ССЗ, зарегистрированных

Таблица 2

Сравнение подгрупп больных с различными сроками первого визита к кардиологу после выписки из стационара

	Срок между выпиской из стационара и визитом к кардиологу поликлиники (дни)			p
	0-8	9-42	43-163	
Количество (n)	42	75	43	p>0,05
Возраст (лет)	60,2±11,6	62,5±11,7	62,7±12,8	p>0,05
Мин — мах	41-87	39-87	43-87	p>0,05
Пол (м/ж)	30/12	46/29	30/13	p>0,05
Статус Пенсионера (да)	23	44	26	p>0,05
Категория ОИМ				p>0,05
Q-ОИМ	28	50	27	
неQ-ОИМ	14	25	16	
Образование				p>0,05
Высшее	16	31	10	
Среднее специальное	25	44	30	
Начальное	1	0	3	
Работа (да)	21	26	18	p>0,05
Наличие инвалидности (да)	12	51	13	p>0,05

Таблица 3

Основные факторы риска ССЗ перед развитием ОИМ

Фактор риска	n (%)
Артериальная гипертония (да/нет)	118 (73,7%)/42(26,3%)
Курение (да/нет/бросил)	38 (23,7%)/75 (46,9%)/47 (29,4%)
Избыточная масса тела/ожирение	125 (78%)/65 (41%)
Гиперхолестеринемия (да/нет/неизвестно)	49 (30,6%)/36 (22,5%)/75 (46,9%)
Сахарный диабет 2 типа (да/нет)	45 (28,1%)/115(71,9%)
Отягощенная наследственность ранних ССЗ по мужской линии/по женской линии	51(81,6%)/56 (35%)

Таблица 4

Наличие ССЗ и их осложнений до развития референсного ИМ

ССЗ/осложнение	n (%)
ИБС в анамнезе — да/нет (%)	47/113 (29,4%/70,6%)
ИМ в анамнезе — да/нет	28/19 (59,6%/40,5%)*
Стенокардия в анамнезе — отсутствие/I ФК/II ФК/III ФК/неизвестно	21/1/20/2/3 (44,7%/2,1%/42,5%/4,3%/6,4%)*
ЧКВ/стентирование — да/нет	7/40 (14,9%/85,1%)*
Фибрилляция предсердий в анамнезе (n) (да/нет)	15/145 (9,4% /80,6%)
Сердечная недостаточность (n) (да/нет)	1/159 (0,6%/99,4%)
Ранее перенесенное ОНМК (n) (да/нет/)	12 /148 (7,5%/92,5%)

Примечание: * — только из числа больных, имевших в диагнозе ИБС, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ных в амбулаторных картах в период, предшествовавший развитию референсного ОИМ. Артериальную гипертонию (АГ) имели ~3/4 больных. В отношении курения и нарушений липидного обмена для значительной части больных данные отсутствовали — для 29,4% и 46,9% больных, соответственно, поэтому судить об их частоте в этой когорте проблематично. Сахарный диабет регистрировали у 28,1% больных.

В таблице 4 представлены сведения о наличии ССЗ, отмеченные в амбулаторных картах, до развития у них референсного ОИМ. У большей части больных (>2/3) амбулаторные карты не содержали информации о диагнозе ИБС или ее осложнениях. Сведения о наличии ИБС в анамнезе присутствовали лишь у 47 (29,4%) больных. Обращает внимание, что у большей части больных с ранее диагностированной ИБС отмечен перенесенный ОИМ.

В таблице 5 отражены результаты наблюдения больных в медицинских учреждениях до развития у них референсного ОИМ. Из таблицы следует, что чуть более половины больных, включенных в регистр, за последние 2 года перед референсным ОИМ посещали лечебные учреждения, причем значительная часть из них — поликлинику по месту жительства. Примерно треть пациентов в течение последних ≥ 2 лет за медицинской помощью не обращались.

Обсуждение

Несмотря на достаточно большое количество регистров ОИМ в России, до сих пор преобладание терапии между госпитальным и поликлиническим этапами ведения пациентов с ОИМ подробно не изучали.

Госпитальные регистры ОИМ, как правило, не дают ответа на вопрос, от каких именно причин умирают больные, перенесшие ОИМ, в более поздние сроки, какие факторы определяют прогноз их жизни. Такая задача значительно лучше может быть решена в рамках амбулаторных регистров ОИМ, которые, как уже отмечалось, в РФ практически отсутствуют. Все эти проблемы планируется изучить в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

В настоящей работе приведена лишь общая характеристика больных, включенных в регистр, причем основное внимание уделяется попытке описать статус включенных больных до развития у них ОИМ (ретроспективная часть регистра). Безусловно, в первую очередь возникает вопрос, насколько больные, включенные в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ, по своим характеристикам соответствовали больным, включенным в более крупные российские регистры ОИМ [6, 9]. Однако проведение такого анализа оказалось весьма проблематичным, т.к. в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ включали только больных, выживших в острой стадии заболевания. В госпитальных же регистрах, как правило, приводится характеристика всех поступивших с ОИМ больных. Единственным регистром, где приведены характеристики выживших в острой стадии заболевания и выписанных больных, является регистр ЛИС-1 (госпитальный регистр Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших ОИМ).

Сравнение показало, что больные, включенные в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ, по возрасту практически не отличались от больных регистра ЛИС-1 (средний возраст 61,9 и 63,9 лет, соответственно), а также то, что по возрасту у женщин ОИМ развивался на 10-13 лет позже, чем у мужчин. Этот факт был отмечен в большинстве регистров ОИМ [1]. Были выявлены, однако, существенные различия в гендерном составе: доля мужчин была выше в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ (66,2%) в сравнении с регистром ЛИС-1

Таблица 5

Наблюдение больных в ЛПУ до развития референсного ИМ

Наблюдение до развития ОИМ	n (%)
Посещение центра здоровья	
Нет	154 (96,2)
Да	6 (3,8)
Диспансерное наблюдение	
Да (ПИКС, ГБ, СД)	18 (11,2)
Последнее обращение в ЛПУ до референсного события	
<1 года	88 (55,0)
1-2 года	18 (11,2)
>2 лет	54 (33,8)

Примечание: ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет.

(56,2%). Значительное преобладание мужчин было отмечено и в ряде других регистров ОИМ [11].

АГ встречалась практически одинаково часто среди больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ (73,7%) и среди выживших больных в регистре ЛИС-1 (76,1%). Интересно, что в большинстве зарубежных регистрах ОКС приводятся примерно такие же показатели для АГ [12]. Сахарный диабет отмечался несколько чаще среди больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (28,1%), чем среди больных регистра ЛИС-1 (16,0%). Что касается таких факторов риска как курение и нарушение липидного обмена, то определить их частоту до развития ОИМ в обоих регистрах оказалось проблематичным: у большей части больных в амбулаторных картах упоминания об этих факторах риска отсутствовали.

При сравнении регистров ПРОФИЛЬ-ИМ и ЛИС-1 обращает внимание, что упоминание о наличии ИБС до ОИМ отмечалось значительно реже в первом регистре, чем во втором — 29,4% и 69,2%, соответственно. Однако частота ранее перенесенного ОИМ оказалась почти одинаковой: 17,5% в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ и 20,8% в регистре ЛИС-1. Это наводит на мысль, что различия в частоте диагноза ИБС объяснялись особенностями диагностики этого заболевания в разных лечебных учреждениях.

Таким образом, в целом когорта больных, перенесших ОИМ и включенных в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ, была достаточно схожей с когортой больных, выживших после ОИМ в регистре ЛИС-1.

В настоящем исследовании оценивалось, как быстро после выписки из стационара больные обращаются не только в поликлинику к терапевту, но и приходят на прием к кардиологу. Оказалось, что сроки обращения к кардиологу варьировали в очень значительных пределах: от 0 до 163 сут. Как ни удивительно, лишь четвертая часть больных пришла на прием к кардиологу в течение первой нед. после

выписки, а большая часть больных — в сроки от 9 до 42 сут. после выписки из стационара. Достаточно большая часть пациентов в силу разных причин получила консультацию кардиолога с очень большим запозданием: в сроки от 43 до 163 сут.! Интересно, что не удалось выявить никаких различий в “портретах” пациентов, пришедших на прием к кардиологу в ближайшие сроки после выписки или с большим запозданием. В дальнейшем делались попытки оценить, продолжали ли больные, не обратившиеся в поликлинику сразу, соблюдать рекомендации, полученные при выписке из стационара и, в частности, принимать назначенное им в стационаре лечение.

В рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ был практически впервые изучен еще один очень важный для организации здравоохранения факт: как часто и в каких формах контактировали с практическим здравоохранением больные, впоследствии перенесшие ОИМ. Оказалось, что практически все больные по тем или иным причинам ранее посещали районные поликлиники, поскольку на них были заведены амбулаторные карты. У значительной части этих больных, как отмечалось ранее, имелись либо диагностированные ССЗ, либо факторы риска ИБС, в первую очередь АГ и/или сахарный диабет. Очевидно, что своевременно

начатое профилактическое вмешательство у таких больных в значительном числе случаев было бы способно предотвратить развитие ОИМ. Однако регистр ПРОФИЛЬ-ИМ показал, что под диспансерным наблюдением формально находились лишь 11,2% больных. Центры здоровья посетили всего 3,8% пациентов. Более трети больных последний раз обращались в поликлинику (по любым причинам) >2 лет перед развитием ОИМ. Все это, бесспорно, свидетельствует о том, что реально существующая система первичной и вторичной профилактики далеко не всегда на практике выполняет свою роль, и нуждается в совершенствовании.

Таким образом, первые результаты проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ показали, что больные, включенные в него, по своим демографическим и клиническим характеристикам в целом соответствуют больным, включенным в другие российские регистры ОИМ. Большинство больных, перенесших ОИМ, уже имели ССЗ атеросклеротического генеза, либо набор традиционных факторов риска ИБС, т.е. развитие ОИМ у них было вполне предсказуемым. К сожалению, большая часть этих больных до развития ОИМ не была охвачена системой первичной и вторичной профилактики заболевания.

Литература

- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- 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*. agosto 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Writing Group Members D, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133 (4): e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (1): 4-9. (in Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12 (1): 4-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9
- Erlikh AD. The registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics and significance in clinical practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2012; 4: 30-9. (in Russ.) Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике. *Вестник Российской Академии наук*. 2012; 4: 30-9.
- Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya meditsina* 2013; 2: 32-8. (in Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая медицина* 2013; 2: 32-8.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. *Kardiologiya* 2009; 49 (7-8) : 4-12. (in Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 49 (7-8) : 4-12.
- Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance, in patients with acute coronary syndrom before hospitalization. *Clinician* 2012; 2: 41-50. (in Russ.) Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист* 2012; 2: 41-50.
- Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 6 (134): 55-60. (in Russ.) Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский кардиологический журнал* 2016; 6 (134): 55-60. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
- Zandacki L, Sadowski M, Janion M, et al. Trends in sex differences in clinical characteristics, treatment strategies, and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction in Poland from 2005 to 2011. *Coron Artery Dis* 2017; 28 (5): 417-25. DOI: 10.1097/mca.0000000000000504.
- Karam N, Bataille S, Marijon E, et al. Identifying Patients at Risk for Prehospital Sudden Cardiac Arrest at the Early Phase of Myocardial Infarction: The e-MUST Study (Evaluation en Médecine d'Urgence des Stratégies Thérapeutiques des infarctus du myocarde). *Circulation* 2016; 134 (25): 2074-83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022954.
- Berkelmans GFN, van der Graaf Y, Dorresteijn JAN, et al. Decline in risk of recurrent cardiovascular events in the period 1996 to 2014 partly explained by better treatment of risk factors and less subclinical atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2018; 251: 96-102. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.026.

Возможности телмисартана в снижении сердечно-сосудистого риска

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Смолярчук Е. А.², Кониев Т. И.²

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы клинической эффективности телмисартана — блокатора рецепторов ангиотензина II первого типа с точки зрения его влияния на сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией. Представлены результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о мощных антигипертензивных и органопротективных свойствах телмисартана. Описаны возможности использования этого препарата у пациентов высокого риска, его эффективность в кардио- и нефропротекции. Особое внимание уделено исключительной способности телмисартана выступать в роли агониста PPAR γ -рецепторов и тем самым корректировать нарушения углеводного

и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Ключевые слова: телмисартан, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, утренний подъем артериального давления, поражение органов-мишеней, PPAR γ .

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 87–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-87-96>

Поступила 30/01-2018

Принята к публикации 09/02-2018

Telmisartan in cardiovascular risk reduction

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Smolyarchuk E. A.², Koniev T. I.²

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on the issues of clinical efficacy of telmisartan — angiotensin II type 1 receptor blocker from the perspective of its influence on cardiovascular risk in systemic hypertension patients. The results presented, of a variety of studies, witnessing potent antihypertensive and protective properties of telmisartan. The opportunities described, for usage of the drug in high risk patients, its efficacy in cardio- and nephroprotection. Special attention is paid for an exclusive property of telmisartan to be an agonist of PPAR

γ -receptors, hence to correct glucose and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and diabetes.

Key words: telmisartan, arterial hypertension, cardiovascular risk, morning surge, target organ damage, PPAR γ .

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 87–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-87-96>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АТ I, II — ангиотензин I, II, АТ₁ — рецепторы ангиотензина II первого типа, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа, ВУП — величина утреннего подъема, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МИ — мозговой инсульт, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index, PPAR γ -рецепторы — Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ .

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются главной причиной смертности во всем мире, в т.ч. в РФ [1]. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из важнейших факторов риска (ФР) в силу своей высокой распространенности, особенностей поражения органов-мишеней (ПОМ) и широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений (ССО), нередко

фатальных. АГ в мире страдает >1 млрд человек [2]. Осложнения заболевания служат причиной ~9,4 млн смертей ежегодно, а сама по себе АГ в 3,5 раза чаще приводит к развитию ССО, по сравнению с курением, и в 1,6 раза чаще — по сравнению с гиперхолестеринемией [2].

Последствия АГ включают в себя развитие диастолической и систолической дисфункции сердца,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д.* — ¹д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кочетков А. И. — ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, Смолярчук Е. А. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кониев Т. И. — студент 6 курса лечебного факультета].

гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (среди всех случаев ХСН недостаточность кровообращения на фоне АГ у мужчин составляет 39% случаев, у женщин — 59%), мозгового инсульта (МИ), потенцирование атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. инфаркта миокарда, нефросклероза и хронической болезни почек [2]. У ~50% пациентов с АГ ПОМ возникает на фоне отсутствия антигипертензивной терапии либо в ситуации, когда при приеме антигипертензивных препаратов (АГП) целевые уровни артериального давления (АД) не были достигнуты. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что уровень АД является одним из наиболее распространенных модифицируемых ФР развития ССО. Согласно результатам клинических исследований при должном контроле АД с помощью АГП частота возникновения МИ как осложнения АГ уменьшается на 35-40%, инфаркта миокарда — на 20-25%, ХСН — на 50% [2]. Более того, снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. ассоциируется с уменьшением риска ИБС на 22%, МИ — на 41%, а также ведет к сокращению смертности от кардиометаболических причин у мужчин и женщин на 46% и 41%, соответственно [3].

Исходя из этого, в настоящее время в Российских [1] и Европейских [4] рекомендациях по диагностике и лечению АГ приоритетное внимание уделяется стратификации риска и принципам его максимально возможной минимизации, в чем, помимо изменения образа жизни, первоочередное значение имеют АГП, обладающие высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью.

В настоящее время для контроля АД используют пять основных классов АГП — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА) или сартаны, антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (β -АБ) и диуретики. В пато-генезе повышенного АД и ремоделирования миокарда, сосудистого русла центральное место занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ангиотензин II (АТ II) как ее ключевой медиатор, непосредственно взаимодействующий с сердечно-сосудистой системой и реализующий здесь свои неблагоприятные эффекты. Исходя из этого, в настоящее время в качестве антигипертензивной терапии первой линии применяют препараты из группы БРА и ИАПФ, которые модулируют активность РААС, и нивелируют ее отрицательное влияние на сердце и сосуды.

Механизм действия ИАПФ заключается в подавлении активности АПФ, который опосредует превращение АТ I в АТ II. Вместе с тем, в организме АТ II синтезируется и иными спосо-

бами, в частности, в тканях он образуется под действием ферментов химаз [5]. Такие пути ускользают из-под влияния ИАПФ, в результате чего угнетение РААС данным классом АГП может оказаться недостаточно эффективным. В отличие от ИАПФ, БРА в качестве своей мишени имеют рецепторы АТ II первого типа (АТ₁), и, блокируя их, они тем самым полностью исключают прямое негативное влияние АТ II на сердечно-сосудистую систему. БРА включают в себя ряд представителей, в т.ч. лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан. В представленной статье будет рассмотрен телмисартан — препарат с уникальными фармако-кинетическими свойствами, способный помимо выраженной антигипертензивной активности благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен и имеющий обширную доказательную базу клинических и экспериментальных исследований. Все это позволяет рассматривать телмисартан в качестве “эталонного” представителя класса БРА.

В ряде исследований, в т.ч. сравнительных, показано, что телмисартан эффективно снижает рутинное АД. В многоцентровом, проспективном, рандомизированном исследовании EVERESTE (EValuation de l'Effi cacité RESiduelle du TELmisartan) [6] в течение 12 нед. оценивали эффективность снижения офисного АД и АД по данным самоизмерения пациентами в группах телмисартана (n=217) и периндоприла (n=218). Исходно назначали 40 мг телмисартана или 4 мг периндоприла с возможностью удвоения доз каждого препарата через 6 нед. при недостижении целевого диастолического АД (ДАД) <90 мм рт.ст. В группе периндоприла удвоенные дозы потребовались достоверно (p=0,005) большему числу пациентов по сравнению с больными, получавшими телмисартан — 55% и 41% пациентов в каждой группе, соответственно. В конце периода наблюдения было обнаружено, что по сравнению с группой периндоприла, в группе телмисартана произошло достоверно большее снижение ДАД при самостоятельном измерении пациентами: -5,1 мм рт.ст. и -6,6 мм рт.ст., соответственно, (p=0,03), и офисном измерении в кабинете врача: -6,3 мм рт.ст. и -8,8 мм рт.ст., соответственно, (p=0,002). Аналогичным образом у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с группой периндоприла произошло достоверно большее снижение САД как при самоизмерении больными, так и при клиническом измерении врачом (p=0,004 и p=0,016 между группами, соответственно). В группе телмисартана, по сравнению с группой периндоприла, достоверно больше пациентов достигли целевых значений САД <140 мм рт.ст. — 46% и 32%, соответственно, (p<0,005), и ДАД — 58% и 46%, соответственно, (p<0,01). Имеются данные о преимуществах телми-

сартана в снижении офисного АД и над лизиноприлом [7].

Проводились работы [8, 9] по оценке влияния телмисартана на офисное АД по сравнению с другими представителями класса БРА. В частности, показано, что телмисартан достоверно ($p < 0,05$) лучше снижает офисное САД и ДАД по сравнению с лозартаном, кандесартаном и валсартаном, а также обладает наибольшей длительностью действия [8].

Ряд авторов [10, 11] сравнивали антигипертензивные свойства телмисартана и β -АБ. Пришли к выводу, что телмисартан в дозе 80 мг достоверно ($p = 0,03$) лучше снижает офисное САД, чем атенолол в дозе 50 мг (Δ САД -21,7 мм рт.ст. и -11,8 мм рт.ст., соответственно) [10]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании [11] в течение 26 нед. изучали эффективность и переносимость телмисартана ($n = 325$) и атенолола ($n = 164$). Дозу препаратов титровали в зависимости от достижения целевого ДАД ≤ 90 мм рт.ст. либо снижении ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. Среди прочих результатов работы было выявлено, что телмисартан способствует достоверно ($p = 0,005$) большему снижению офисного САД в сравнении с атенололом (Δ САД -20,9 мм рт.ст. и -16,7 мм рт.ст., соответственно). В группе телмисартана, в отличие от группы атенолола, достоверно большего числа пациентов отмечено снижение офисного САД на ≥ 10 мм рт.ст. — 80% и 68% больных, соответственно, ($p = 0,003$).

Представленные выше показатели, свидетельствующие о преимуществах телмисартана в снижении офисного АД в сравнении с другими АГП, можно объяснить отличительными фармакокинетическими свойствами препарата: телмисартан обладает очень высокой аффинностью к АТ₁. В исследовании [12] *in vitro* продемонстрировано наибольшее сродство телмисартана к АТ₁, среди других БРА — аффинность к АТ₁ возрастала в порядке лозартан \leq валсартан \leq кандесартан $<$ олмесартан $<$ телмисартан. В дополнение к этому, в исследованиях *in vivo* [13] показан эффективный и длительный антагонизм телмисартана по отношению к АТ II — последний даже в высоких концентрациях не смог реактивировать заблокированные телмисартаном АТ₁, что в очередной раз подчеркивает прочность связи телмисартана с ними.

К настоящему времени накоплен большой объем данных клинических исследований, свидетельствующих о превосходстве как предиктора тех или иных фатальных и нефатальных ССО уровня АД, измеренного при суточном мониторинге АД (СМАД) над офисными его значениями. Амбулаторное АД обладает лучшей прогностической значимостью в отношении коронарной заболеваемости и смертности, частоты развития фатальных и нефатальных МИ. На эти факты обращается

особое внимание в Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1, 4] и Европейских рекомендациях по выполнению СМАД [14]. Это, в частности, подтверждается результатами исследования OvA (The office versus ambulatory blood pressure study), где сравнивался сердечно-сосудистый риск в течение 5 лет у 1963 пациентов, разделенных на группы в зависимости от исходного среднесуточного АД и офисного АД [15]. По итогам работы было установлено, что в целом риск сердечно-сосудистых событий у больных со среднесуточным САД ≥ 135 мм рт.ст. был в 3,2 раза выше, чем у пациентов со среднесуточным САД < 135 мм рт.ст. После коррекции по офисному АД риск у пациентов в группе со среднесуточным САД ≥ 135 мм рт.ст. оставался в 1,3 раза выше. Таким образом, среднесуточное АД являлось важным независимым индикатором сердечно-сосудистого риска. В исследовании PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) [16] в течение 131 мес. наблюдали 2051 пациента, были проведены измерение АД в кабинете врача (офисное АД), самоконтроль АД пациентом в домашних условиях, а также СМАД. В ходе работы было зарегистрировано 56 (2,7%) сердечно-сосудистых смертей, а одним из главных результатов стал тот факт, что повышение среднесуточного АД на 10 мм рт.ст. ассоциируется с более значительным прогрессивным увеличением риска, чем сходное повышение офисного АД. К аналогичным выводам пришли в исследовании [17] с участием 502 человек, 252 из которых на момент включения в работу имели впервые диагностированную АГ; период наблюдения составил $16,1 \pm 3,9$ лет — с 1992г по 2011г. Следовательно, с точки зрения коррекции риска у пациентов с АГ важным вопросом эффективности АГП является их способность снижать АД по данным СМАД. Для телмисартана накоплен большой опыт клинических исследований, демонстрирующих его выраженное положительное влияние на уровень АД в течение сут.

В исследовании MICCAT-2 (The Micardis® Community Ambulatory Monitoring Trial) [18] изучались антигипертензивные свойства телмисартана и эффективность контроля АД на протяжении суток в реальной клинической практике. В работе приняли участие 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, у 675 из которых перед включением в исследование не удалось достичь целевого АД, несмотря на прием АГП, остальные не получали антигипертензивную терапию. Исходно всем больным назначался телмисартан в стартовой дозе 40 мг. Если по прошествии 2 нед. офисное АД оставалось $\geq 140/85$ мм рт.ст., дозу препарата увеличивали до 80 мг. Если еще через 4 нед. целевого АД достичь не удавалось, назначался гидрохлоротиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг. Всем пациентам исходно и в конце

периода наблюдения выполняли СМАД. На фоне терапии было выявлено существенное снижение как среднедневных, так и средненочных уровней САД/ДАД — $-11,8/-7,2$ мм рт.ст. и $-9,6/-5,7$ мм рт.ст., соответственно. У больных с исходным уровнем среднесуточного АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. произошло его выраженное снижение — Δ САД и ДАД составили: $-16,8$ и $-11,4$ мм рт.ст., соответственно.

Преимущества телмисартана над ИАПФ и другими представителями класса БРА в снижении АД в течение суток получены в ряде работ [19-21]. В частности, в двух двойных слепых, рандомизированных исследованиях с одинаковым перекрестным дизайном с назначением плацебо на один день (эквивалент пропуска дозы) анализировали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг и валсартана в дозе 80-160 мг [21]. Период наблюдения составлял 8 нед. СМАД было выполнено у 447 пациентов, принимавших телмисартан, и у 430 больных в группе валсартана. При объединенном анализе результатов данных исследований было показано, что телмисартан лучше снижает среднесуточные САД и ДАД, чем валсартан. В дополнение к этому, в последние 6 ч действия препаратов на фоне терапии телмисартаном, по сравнению с валсартаном, отмечено достоверно ($p < 0,01$) большее снижение как САД — $-11,1$ и $-9,1$ мм рт.ст., соответственно, так и ДАД — $-7,6$ и $-5,8$ мм рт.ст., соответственно. После пропущенной дозы средне-суточное САД/ДАД в группе телмисартана снижалось также в достоверно ($p < 0,05$) большей степени лучше, по сравнению с группой валсартана — $-10,7/-7,2$ мм рт.ст. и $8,7/5,5$ мм рт.ст., соответственно.

Заслуживает внимания мета-анализ [22] двух двойных слепых, рандомизированных, сравнительных исследований эффективности телмисартана в дозе 40-80 мг и лозартана в дозе 50-100 мг на протяжении 8 нед. терапии суммарно у 720 пациентов с АГ. В последние 6 ч действия препаратов в группе телмисартана, в отличие от группы лозартана, наблюдалось достоверно более выраженное снижение ДАД — $6,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. и $5,1 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно, ($p < 0,01$), и САД — $9,9 \pm 0,6$ мм рт.ст. и $7,8 \pm 0,6$ мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,01$). На фоне терапии телмисартаном отмечены также более низкие средние почасовые значения САД и ДАД за весь период СМАД. Имеются и другие сравнительные исследования телмисартана с лозартаном [23], эпросартаном [24], в которых телмисартан лучше снижал АД по результатам СМАД.

Столь эффективное снижение АД в течение суток на фоне приема телмисартана можно объяснить, с одной стороны, как описанной ранее его высокой аффинностью к АТ₁, так и самым большим периодом полувыведения среди прочих БРА, превышающим 24 ч [25].

С точки зрения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий крайне важен адекватный контроль АД в ранние утренние часы, поскольку имеется прямая связь между повышенной величиной утреннего подъема (ВУП) АД и возникновением тех или иных осложнений АГ. Например, в утренние часы относительный риск инфаркта миокарда повышается на 40%, внезапной сердечной смерти — на 29%, МИ — на 49% [26]. Согласно результатам Фремингемского исследования максимальный риск внезапной смерти наблюдается в период с 7 до 9 ч утра [27]. Известно, что наибольшее число инфарктов миокарда независимо от пола, возраста и установленного диагноза ИБС происходит именно в утренние часы, а у пациентов со стабильной стенокардией в это время происходит до 46% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда в целом за сутки [28]. В дополнение к этому, пиковая частота возникновения МИ также приходится на период с 6 до 12 ч [29]. В исследованиях показана и тесная взаимосвязь избыточной ВУП АД с ПОМ [30], в частности, с ГЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), диастолической дисфункцией ЛЖ, эпизодами депрессии сегмента ST, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и атеросклеротическим их поражением, жесткостью артерий, наличием бессимптомных очагов поражения головного мозга, а также с МАУ. Следовательно, представляется крайне важной возможность обеспечивать контроль АД в ранние утренние часы. Телмисартан, благодаря своей исключительной фармакокинетике и сверхдлительности действия, обладает такой способностью, что было показано во множестве работ.

В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании [31] по схеме “титрование-эффект” сравнивали антигипертензивные свойства телмисартана в дозе 40-120 мг с амлодипином в дозе 5-10 мг. В работу вошли 232 пациента с АГ, период наблюдения составил 12 нед. Всем участникам исследования выполняли СМАД. В результате было обнаружено, что телмисартан достоверно лучше снижает ДАД в ночное время и последние 4 ч периода своего действия, чем амлодипин; различия между группами в последнем показателе составили $3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания исследование ATHOS (A comparison of Telmisartan plus Hydrochlorothiazide with amlodipine plus hydrochlorothiazide in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [32], проводившееся у пожилых пациентов в возрасте от ≥ 60 лет ($n = 1000$) с изолированной систолической АГ. В работе сравнивали эффективность двух схем терапии — телмисартан в дозе 40-80 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг и амлодипин в дозе 5-10 мг



Живите долго!

- Стабильный контроль АД в течение суток^{1,2}
- Надежная защита органов-мишеней и, как следствие, снижение заболеваемости и смертности^{3,4,5,6}
- Доказанное благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен^{7,8}



Рег. номер: ЛП-004400



Рег. номер: ЛП-004330

1. David H.G. Smith et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. // Blood Pressure Monitoring 2003; 8:111-117. 2. Y. Lacourciere et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. // Blood Pressure Monitoring 2004; 9:203-210. 3. H. Takagi et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. // International Journal of Cardiology 2013; 165:564-567. 4. G. Bakris et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. // Kidney International 2008; 74:364-369. 5. S. Yusuf et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators. // N Engl J Med 2008; 358:1547-59. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Телпрес. 7. C. Vitale et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Cardiovascular Diabetology 2005; 4:6. 8. Y. Miura et al. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. // Diabetes Care 2005; 28:757-758.

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

в сочетании с ГХТ 12,5 мг. Период наблюдения составил 6 нед. В ходе исследования было продемонстрировано, что снижение САД в последние 6 ч действия препаратов было достоверно более выражено в группе телмисартана, в отличие от группы амлодипина — -18,3 и -17,4 мм рт.ст., соответственно. Помимо этого, доля пациентов, у которых достигнута нормализация САД (среднесуточное САД <140 мм рт.ст.), также была достоверно ($p=0,0175$) выше в группе телмисартана (65,9%) по сравнению с группой амлодипина (58,3%). Результаты исследования имеют очень важное клиническое значение, т.к., с одной стороны, среди дигидропиридиновых АК амлодипин имеет самый большой период полувыведения и действует также >24 ч, а с другой стороны — поскольку у пожилых пациентов с АГ зачастую трудно достичь удовлетворительного контроля АД, что, исходя из выводов этой работы, позволяет сделать телмисартан препаратом выбора и для пожилых пациентов.

Говоря о контроле АД в ранние утренние часы, следует отметить, что в описанном ранее исследовании МИССАТ-2 [18], телмисартан в целом в общей выборке привел к достоверному ($p<0,001$) снижению ВУП САД/ДАД на -11,5/-7,0 мм рт.ст., а в подгруппе пациентов ($n=95$) с исходной повышенной ВУП САД (>30 мм рт.ст.) снижение ВУП для САД/ДАД составило: -17,2/-10,1 мм рт.ст., соответственно, ($p<0,05$), по сравнению с пациентами без повышенного ВУП. Существует ряд других работ, демонстрирующих преимущества телмисартана в снижении ВУП АД по сравнению с другими АГП — лозартаном, кандесартаном, валсартаном [8].

Общепризнанным и доказанным фактом [4] служит взаимосвязь между ПОМ и риском развития ССО и цереброваскулярных осложнений при АГ. Существует достаточное число исследований, демонстрирующих преимущества в этом вопросе телмисартана над другими АГП.

В частности, телмисартан способен приводить к регрессу ГЛЖ [33, 34]. У нелеченных пациентов ($n=75$) с АГ 2-3 степеней в числе прочего оценивали влияние монотерапии телмисартаном ($n=25$), рамиприлом ($n=25$) и комбинированного лечения телмисартаном и рамиприлом ($n=25$) на выраженность ГЛЖ. Общая продолжительность периода наблюдения составила 6 мес. Степень снижения АД была сходной во всех трех группах. В конце исследования ИММЛЖ в группах телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом снизился на 11,4%, 9,9% и 15,6%, соответственно. При этом по сравнению с монотерапией рамиприлом монотерапия телмисартаном приводила к достоверно ($p=0,002$) большему снижению ИММЛЖ [33]. У 82 пациентов с АГ сравнивали влияние на ГЛЖ терапии телми-

сартаном в дозе 80 мг и карведилолом в дозе 25 мг в течение 44 нед. [34]. Оценку выраженности ГЛЖ выполняли с помощью 3D-эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В конце периода наблюдения регресс ИММЛЖ в группе телмисартана был достоверно больше ($p<0,001$), чем в группе карведилола — $-21,97\pm 5,84$ г/м² (-15,7%) и $-12,31\pm 3,14$ г/м² (-9,1%). Сходные данные были получены при анализе динамики ИММЛЖ с помощью МРТ. В плацебо-контролируемом субисследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) в группе телмисартана в сравнении с плацебо отмечалось снижение новых случаев ГЛЖ на 37% [35].

Имеются сведения о положительном влиянии телмисартана на степень выраженности микроальбуминурии (МАУ), как проявления субклинического поражения почек при АГ. Изучали взаимосвязь между полиморфизмом четырех генов РААС, эффективностью антигипертензивной терапии телмисартаном в дозе 80 мг и развитием МАУ у 206 пациентов с умеренной АГ [36]. Исследование продолжалось в течение 12 мес. Ассоциации между полиморфизмом генов РААС и “ответом” больных на лечение телмисартаном обнаружено не было. У 28% больных имела место МАУ (экскреция альбумина с мочой >30 мг/сут.), средняя экскреция альбумина с мочой составила 32,7 мг/сут. Через 3 мес. лечения телмисартаном отмечено достоверное ($p<0,001$) уменьшение МАУ на 52%, а к концу периода наблюдения снижение составило 69% ($p<0,001$).

Следует привести результаты многоцентрового, проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования AMADEO (A trial to compare telMisartan (80 mg) vs. losArtan (100 mg) in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) [37], где в течение 52 нед. сравнивали эффективность телмисартана и лозартана в уменьшении протеинурии у больных АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. В работе участвовали 860 пациентов с АД >130/80 мм рт.ст. либо которые получали АГП, и при этом соотношение общий белок/креатинин в утренней порции мочи составляло ≥ 700 . В группах телмисартана и лозартана исследование успешно закончили 345 и 342 пациента, соответственно. Первичной точкой являлось различие в выраженности протеинурии на основании оценки соотношения альбумин/креатинин в моче. По результатам исследования была продемонстрирована достоверно большая эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии по сравнению с лозартаном при одинаковом антигипертензивном эффекте обоих БРА.

Существуют и другие работы, свидетельствующие о нефропротективных свойствах телмисартана [38-40].

В настоящее время доказано [41], что повышение жесткости сосудов является независимым фактором сердечно-сосудистой смертности, а также служит еще одним признаком ПОМ при АГ [1, 4]. Согласно результатам клинических исследований телмисартан способен положительно влиять на ригидность артериального русла. Авторы [42] сравнивали влияние телмисартана и дигидропиридиновых АК на жесткость артерий, экскрецию альбумина с мочой и уровень АД у пациентов с АГ. Были сформированы две группы больных ($n=50$ в каждой). Пациенты первой группы получали телмисартан, пациенты второй — один из АК: амлодипин, нифедипин, цилнидипин или бенидипин. Период наблюдения равен 12 мес. Жесткость артерий оценивали с помощью расчета САVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, в качестве меры альбуминурии использовали логарифм экскреции альбумина с мочой, кроме того все пациенты прошли СМАД. В результате было обнаружено, что в группе телмисартана, в отличие от группы АК, произошло достоверное снижение САVI и экскреции альбумина ($p<0,05$ для обоих параметров). В дополнение к этому у пациентов, получавших телмисартан, в сравнении с лечением АК отмечено достоверно ($p<0,05$) большее снижение среднесуточного ДАД и среднедневного ДАД. В другой работе [43] изучали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на участках “сонные-бедренные артерии” и “сонные-лучевые артерии” у 28 пациентов с СД 2 типа и АГ. Больные были рандомизированы для приема плацебо или телмисартана в дозе 40 мг в течение 3 нед. с последующей сменой препаратов (по перекрестному дизайну), после 2-недельного отмывочного периода назначения плацебо. Телмисартан достоверно ($p<0,05$) снижал СРПВ в направлении “сонные-бедренные артерии”.

Еще одним направлением в терапии АГ с точки зрения кардио- и церебропротекции являются меры, направленные на предотвращение развития СД, поскольку это заболевание существенно увеличивает риск развития тех или иных ССО и МИ [1, 4]. В этом отношении еще одним уникальным свойством телмисартана служит его способность коррегировать углеводный обмен, благодаря взаимодействию с PPAR γ -рецепторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ — рецепторы- γ , активируемые пероксисомными пролифераторами) [44]. PPAR γ -рецепторы представляют собой внутриклеточные рецепторы, которые взаимодействуют с гормонами и участвуют в регуляции метаболизма углеводов и липидов [44]. В силу этой особенности телмисартан привлекает внимание как АГП, обладающий высоким терапевтическим потенциалом в лечении АГ у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, ожирением и метаболиче-

ским синдромом. Показано, что лиганды PPAR γ -рецепторов повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают в крови уровень триглицеридов, снижают риск развития атеросклероза, подавляют негативное воздействие повышенного АД на миокард и стенки сосудов, а также усиливают периферическую вазодилатацию [44].

В ряде клинических исследований телмисартана у пациентов с АГ продемонстрированы его способности повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать липидный профиль [45-48].

В частности, в двойном слепом, рандомизированном исследовании [45] изучали влияние на углеводный обмен телмисартана в дозе 80 мг и лозартана в дозе 50 мг у 40 пациентов с метаболическим синдромом и впервые выявленной АГ. Период наблюдения равен 3 мес. Телмисартан, в отличие от лозартана, достоверно ($p<0,05$) снижал уровень свободной глюкозы плазмы, концентрацию свободного инсулина плазмы, индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности и уровень гликированного гемоглобина. Помимо этого, телмисартан также достоверно ($p<0,05$) более выражено снижал среднесуточное САД и ДАД.

В другой работе [46] у пациентов с АГ и СД изучали влияние телмисартана 40 мг на инсулинорезистентность, уровень циркулирующего адипонектина и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). До включения в исследование пациенты получали либо валсартан в дозе 80 мг либо кандесартан в дозе 8 мг на протяжении >6 мес. На фоне терапии валсартаном и кандесартаном изменений в биохимических показателях крови отмечено не было. После перевода пациентов на телмисартан и его приема в течение 12 нед. было отмечено достоверное снижение концентрации инсулина крови натощак — с $10,7\pm 3,8$ до $8,6\pm 2,7$ мЕд/л ($p<0,01$), триглицеридов крови — с $133,6\pm 51,1$ до $118,7\pm 48,1$ мг/дл ($p<0,05$) и вч-СРБ — с $0,154\pm 0,155$ до $0,109\pm 0,120$ мг/дл ($p<0,05$), а также достоверное увеличение сыровоточного адипонектина — с $6,95\pm 2,9$ до $7,97\pm 3,5$ $\mu\text{г}/\text{мл}$ ($p<0,005$). Общеизвестно [46], что уровень адипонектина и вч-СРБ тесно взаимосвязаны с инсулинорезистентностью и развитием атеросклероза. Таким образом, результаты упомянутого исследования свидетельствуют о том, что телмисартан способен подавлять метаболические ФР ССО, а это, в свою очередь, является одной из важнейших целей в лечении АГ у пациентов с СД.

Еще в одном наблюдении [47] сравнивалось влияние на углеводный обмен терапии росиглитазоном в сочетании с телмисартаном 40 мг ($n=95$) или ирбесартаном 150 мг ($n=93$) у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом, у которых при предшествующем лечении гипогликемическими препаратами не удалось достичь контроля уровня

глюкозы крови. Период наблюдения составил 12 мес. В итоге обнаружено, что достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак произошло только в группе телмисартана. Кроме того, в группе телмисартана, в сравнении с ирбесартаном, отмечалось достоверно более выраженное снижение инсулина крови натощак и индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности.

Также изучали антигипертензивную активность телмисартана (40 мг) и эпросартана (600 мг), их влияние на баланс глюкозы и липидный спектр крови у 119 пациентов с АГ (офисное ДАД 91-104 мм рт.ст.) и СД 2 типа, которые не получали гипогликемических препаратов [24]. Период наблюдения составил 12 нед. Среди прочих результатов было выявлено, что телмисартан, в отличие от эпросартана, достоверно снижал уровень липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,05$), повышал уровень липопротеинов высокой плотности ($p < 0,01$), а также достоверно лучше снижал уровень общего холестерина ($p < 0,05$ между группами).

Еще в одном исследовании [48] на протяжении 12 мес. сравнивали телмисартан 40 мг и гастроинтестинальную терапевтическую систему нифедипина (нифедипин GITS) 20 мг у 116 больных с СД 2 типа и АГ. Телмисартан достоверно ($p < 0,05$) снижал общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности по сравнению с нифедипином GITS.

С позиции изучения влияния телмисартана на прогноз у пациентов с АГ особого внимания заслуживает широкомасштабное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) по оценке исходов у больных АГ на фоне трех схем терапии: телмисартаном в дозе 80 мг, рамиприлом в дозе 10 мг или их сочетанием [49]. В работу включали пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, МИ, заболеваниями периферических артерий, СД 2 типа, в т.ч. с МАУ. В группе телмисартана ИБС имела место у 74,5% пациентов, инфаркт миокарда — у 49,3%, МИ или транзиторная ишемическая атака в анамнезе — у 20,6%, заболевания периферических артерий — у 13,6%, СД — у 38%, МАУ — у 13,2%. Первичная конечная точка работы включала в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, МИ

и госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН. Вторичные конечные точки были представлены впервые диагностированной ХСН и СД, проведением реваскуляризации миокарда, деменцией, возникновением фибрилляции предсердий и нефропатией. В исследование были включены 25620 пациентов; период наблюдения составил 5,5 лет. Следует отметить, что телмисартан имел очень хорошую переносимость, лучше, чем в группе рамиприла и, особенно, в группе комбинированной терапии [49]. Результаты ONTARGET продемонстрировали, что для терапии пациентов с АГ высокого риска существует альтернативный подход — использование телмисартана. Следует особо подчеркнуть, что телмисартан является единственным представителем из класса сартанов, у которого в числе показаний имеется не только АГ, но и высокий риск ССО, в связи с этим он может применяться для самого широкого круга пациентов — со стабильной ИБС, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или МИ, СД 2 типа с МАУ, заболевание периферических артерий.

Необходимо также отметить, что общая частота побочных эффектов в клинических исследованиях телмисартана была сопоставима с плацебо и не зависела от дозы, а также пола, возраста и расы людей [50]. Как известно, хорошая переносимость препарата обуславливает приверженность пациентов к лечению, что в свою очередь служит дополнительным механизмом снижения риска у больных АГ.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется препарат Телпрес (телмисартан) и Телпрес Плюс — комбинация телмисартана и ГХТ. Телпрес зарегистрирован по показаниям: АГ, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте ≥ 55 лет с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Телпрес Плюс имеет показание — АГ (в случае неэффективности телмисартана или ГХТ в монотерапии). Телпрес имеет широкий ассортимент доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес Плюс — 40 мг телмисартана + 12,5 мг ГХТ, 80 мг телмисартана + 12,5 мг ГХТ, 80 мг телмисартана + 25 мг ГХТ.

Телпрес (телмисартан) отличается более низкой стоимостью, и, следовательно, обладает большей доступностью для пациентов с АГ, что, в конечном итоге, позволит обеспечить лучший контроль АД и снижение сердечно-сосудистого риска в российской популяции.

Литература

- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. (in Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26.
- Savoia C, Volpe M, Grassi G, et al. Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131 (22): 2671-85. DOI: 10.1042/CS20160407.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ* 2009; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 113-33. DOI: 10.2147/VHRM.S7857.
- Ragot S, Ezzafer A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865-73. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001494
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 161-6. DOI: 10.1097/00045391-199905000-00007.
- Nishimura T, Hashimoto J, Okhubo T, et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27 (6): 477-89. DOI: 10.1081/CEH-200067668.
- Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y, et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2008; 31 (5): 921-9. DOI: 10.1291/hyres.31.921.
- Alcocer L, Fernández-Bonetti P, Campos E, et al. Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily vs. atenolol 50 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 35-9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00408.x.
- Freytag F, Schelling A, Meinicke T, Deichsel G. Telmisartan Hypertension Experience in a Randomized European Study Versus Atenolol Study Group. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther* 2001; 23 (1): 108-23. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80034-5.
- Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25 (1): 41-6.
- Wienen W, Huel N, Van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110 (1): 245-52. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13800.x.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359-66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa022273.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111 (14): 1777-83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
- Niranan TJ, Mäki J, Puukka P, et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 2014; 64 (2): 281-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03292.
- White WB, Giles T, Bakris GL, et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 176-84. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.014.
- Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24 (1): 193-200. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
- Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 104-12. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
- Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9 (4): 203-10. DOI: 10.1097/00126097-200408000-00005.
- Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit* 2003; 8 (3): 111-7. DOI: 10.1097/00126097-200306000-00004.
- Ding PY, Chu KM, Chiang HT, Shu KH. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 16-22. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00405.x.
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27(7):457-64. DOI: 10.1291/hyres.27.457
- Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 2:S13-6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001391
- Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71 (9): 855-60. DOI: 10.1038/sj.ki.5002130.
- Willich SN, Levy D, Rocco MB, et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987; 60: 801-6. DOI: 10.1016/0002-9149(87)91027-7.
- Willich SN, Lewis M, Lowel H, et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684-90. DOI: 10.1056/NEJM199312023292302
- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-6. DOI: 10.1161/01.STR.29.5.992.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010; 56 (5): 765-73. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
- Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998; 3 (5): 295-302.
- Neldam S, Edwards C. ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15 (3): 151-60. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x.
- Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodelling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res* 2005; 33 (Suppl 1): 39A-49A. DOI: 10.1177/14732300050330S106.
- Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 1): 1563-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.011.
- Telmisartan Randomised AssessmentNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9644): 1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
- Redon J, Luque-Otero M, Martell N, Chaves FJ. POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J* 2005; 5 (1): 14-20. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500280.
- Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 364-9. DOI: 10.1038/ki.2008.204.
- Schmieder RE, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351-6. DOI: 10.2337/dc06-1551.
- Cupisti A, Rizza GM, D'Alessandro C, et al. Effect of telmisartan on the proteinuria and circadian blood pressure profile in chronic renal patients. *Biomed Pharmacother* 2003; 57 (3-4): 169-72. DOI: 10.1016/S0753-3322(03)00013-1.
- Rysavá R, Tesar V, Merta M; Czech Group for the Study of Glomerulonephritis. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2005; 10 (4): 207-13.

41. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236-41. DOI: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.
42. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 (4): 304-12. DOI: 10.1159/000316724.
43. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3 (3): 176-80. DOI: 10.3317/jraas.2002.038.
44. Jugdutt BI. Clinical effectiveness of telmisartan alone or in combination therapy for controlling blood pressure and vascular risk in the elderly. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 403-16. DOI: 10.2147/CIA.S6709.
45. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4: 6. DOI: 10.1186/1475-2840-4-6.
46. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 757-8. DOI: 10.2337/131757.
47. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res* 2006; 29 (11): 849-56. DOI: 10.1291/hypres.29.849.
48. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004; 26 (8): 1228-36. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
49. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
50. Michel MC, Bohner H, Köster J, et al. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension : an open-label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335-44. DOI: 10.2165/0002018-200427050-00005.

3-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии

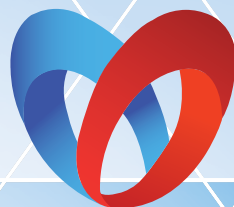


22–24 марта 2018
Москва

www.anticoagulants.ru



Ваши помощники для профилактики тромбоэмболических осложнений



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru

