

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 2, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 17 2'2018 / Vol.17 2'2018

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

Вёрткин А. Л. (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)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

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,

Петровверигский пер.-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

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

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Vertkin A. L. (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)

Shlyakht E. V. (St-Petersburg)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow)

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: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Передовая статья

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., Имаева А. Э.
Контроль потребления алкоголя в странах
Партнерства Северного Измерения
по Здоровоохранению и Социальному
Благополучию

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Кравченко А. Я., Алимханова З. З.
Оценка эффективности перевода
на фиксированную комбинацию
ПРЕСТАНС у пациентов с недостаточным
контролем артериального давления другими
антигипертензивными препаратами и их
комбинациями: региональная программа
ОБЪЕКТИВ

Денисов И. Н., Заугольников Т. В., Попова Т. С.,
Морозова Т. Е.

Формирование коморбидности у пациентов
с артериальной гипертензией, проживающих
в сельской местности

Инфаркт миокарда

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д.,
Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.

Связь маркеров миокардиальной дисфункции
и системного воспаления со структурно-
функциональными показателями легких
у пациентов с инфарктом миокарда

Мультифокальный атеросклероз

Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Бурков Н. Н.,
Ануфриев А. И., Шабаетов А. Р., Лидер Р. Ю.,
Миронов А. В., Барбараш Л. С.

Сонно-подключичное шунтирование
при окклюзии первой порции подключичной
артерии и мультифокальном атеросклерозе:
результаты пятилетнего наблюдения

Легочная артериальная гипертензия

Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В.,
Моисеева О. М.

Опыт применения неселективного антагониста
эндотелиновых рецепторов мацитентана у больных
легочной артериальной гипертензией

Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Шаноян А. С.,
Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Береговская С. А.,
Ахадова А. Ш., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю.,
Жаворонкова Е. А., Бойцов С. А., Дземешкевич С. Л.,
Колтунов А. Н., Едемский А. Г.

Эндоваскулярное лечение пациентов
с резидуальной хронической тромбэмболической
легочной гипертензией после операции легочной
тромбэндартерэктомии с использованием системы
денервации Symplicity

Contents

Editorial

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya., Imaeva A. E.
Control of alcohol consumption in the countries
of Northern Dimension Partnership in Public Health
and Social Well-being

Original articles

Arterial hypertension

Kravchenko A. Ya., Alimkhanova Z. Z.
Efficacy evaluation of the transition to fixed
combination drug PRESTANCE in patients with
insufficient control of blood pressure by other
antihypertensive medications or combinations: regional
program OBJECTIVE

Denisov I. N., Zaugolnikova T. V., Popova T. S.,
Morozova T. E.

Established comorbidity in arterial hypertension
patients in rural areas

Myocardial infarction

Polikutina O. M., Slepynina Y. S., Bazdyrev E. D.,
Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Relation of the markers of myocardial dysfunction and
systemic inflammation with structural and functional
parameters of the lungs in myocardial infarction
patients

Multifocal atherosclerosis

Tarasov R. S., Kazantsev A. N., Burkov N. N.,
Anufriev A. I., Shabaev A. R., Lider R. Yu.,
Mironov A. V., Barbarash L. S.
Carotid-subclavian grafting in occlusion
of the first portion of subclavian artery and multifocal
atherosclerosis: five year follow-up data

Pulmonary arterial hypertension

Simakova M. A., Goncharova N. S., Karelkina E. V.,
Moiseeva O. M.

Experience of using the non-selective endothelin
receptor antagonist macitentan in patients with
pulmonary arterial hypertension

Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Shanoian A. S.,
Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Beregovskaya S. A.,
Akhadova A. Sh., Shukurov F. B., Vlasov V. Yu.,
Zavoronkova E. A., Boytsov S. A., Dzemeshevich S. L.,
Koltunov A. N., Edemsky A. G.
Endovascular treatment of the residual thromboembolic
pulmonary hypertension after pulmonary
thrombendarterectomy with the denervation system
Symplicity

Исследования в кардиологии

Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Халматов А. Н., Худяков М. Б., Полупанов А. Г., Алтымышева А. Т., Баланова Ю. А., Каширин А. К.

Результаты 4-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид: факторы, влияющие на заболеваемость и смертность популяции в сельских регионах России и Кыргызской Республики

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Мартемьянова Е. Г.

Клинические аспекты применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов старческого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы

Клинический случай

Мамедгусейинова С. С., Лапочкина Н. Д., Матюшков Н. С., Кокорин В. А., Гордеев И. Г., Гришина И. С., Конышева О. В., Аверков О. В.

Индивидуальный подход к ведению беременной с тромбозом протеза клапана сердца

Мнение по проблеме

Аншелес А. А., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Сергиенко В. Б., Карпов Р. С.

Возможности радионуклидных методов диагностики в оценке риска внезапной сердечной смерти

Котова Д. П., Котов С. В., Гиляров М. Ю., Шеменкова В. С.

Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта

Шальнова С. А., Белов В. Н., Валиахметов М. Н., Веселовская Н. Г., Воронина Н. В., Дмитриев А. В., Ефремова Е. В., Минушкина Л. О., Найдич А. М., Павлова В. Ю., Пахомов Я. М., Ривин А. Е., Фейсханова Л. И., Хоролец Е. В., Аскерко О. П., Топуридзе Э. З.

Пути увеличения приверженности терапии статинами

Обзоры

Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.

Питание как фактор риска кардиоваскулярной патологии в аспекте эпидемиологических исследований

Иванова О. А., Куклин С. Г.

Скорость восстановления сердечного ритма после нагрузки при физической реабилитации кардиологических пациентов

Клинические рекомендации

Миклашевич И. М., Школьников М. А., Горбачевский С. В., Шмальц А. А., Грознова О. С., Садыкова Д. И., Яковлева Л. В., Дегтярев Д. Н., Буров А. А., Овсянников Д. Ю., Волков А. В.

Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей

Информация

Research in cardiology

Kontsevaya A. V., Myrzamatova A. O., Khalmatov A. N., Khydyakov M. B., Polupanov A. G., Altymysheva A. T., Balanova Yu. A., Kashirin A. K.

Results of the 4-year prospective observation in the prospective trial Interepid: factors influencing morbidity and mortality in the population of rural regions of Russia and Kyrgyz Republic

Treatment of cardiovascular diseases

Martemianova E. G.

Clinical aspects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in elderly patients with cardiovascular pathology

Clinical study

Mamedguseyinova S. S., Lapochkina N. D., Matyushkov N. S., Kokorin V. A., Gordeev I. G., Grishina I. S., Konysheva O. V., Averkova O. V.

Individual approach to management of pregnancy in woman with prosthetic heart valve thrombosis

Opinion on a problem

Ansheles A. A., Zavadovsky K. V., Sazonova S., Sergienko V. B., Karpov R. S.

Nuclear imaging in sudden cardiac death risk assessment

Kotova D. P., Kotov S. V., Gilyarov M. Yu., Shemenkova V. S.

Prediction score in surgical complications estimation in the practice of internist

Shalnova S. A., Belov V. N., Valiakhmetov M. N., Veselovskaya N. G., Voronina N. V., Dmitriev A. V., Efremova E. V., Minushkina L. O., Naydich A. M., Pavlova V. Yu., Pakhomov Ya. M., Rivin A. E., Feiskhanova L. I., Khorolets E. V., Askerko O. P., Topuridze E. Z.

Approaches to statin therapy adherence improvement

Reviews

Tsygankova D. P., Krivoshapova K. E., Barbarash O. L.

Nutrition as the risk factor for cardiovascular pathology from epidemiological perspective

Ivanova O. A., Kuklin S. G.

The rate of cardiac rhythm recovery post exertion in physical rehabilitation of cardiological patients

Clinical guidelines

Miklashevich I. M., Shkolnikova M. A., Gorbachevsky S. V., Shmalts A. A., Groznova O. S., Sadykova D. I., Yakovleva L. V., Degtyarev D. N., Burov A. A., Ovsyannikov D. Yu., Volkov A. V.

Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics

Information

Контроль потребления алкоголя в странах Партнерства Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию

Оганов Р. Г.^{1,2}, Масленникова Г. Я.^{1,2}, Имаева А. Э.^{1,2}

¹ФГБУ Национальный медицинский научный центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; ²Партнерство Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию. Москва, Россия

Потребление алкоголя является одной из причин преждевременной смерти от основных неинфекционных заболеваний (НИЗ), таких как болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования и сахарный диабет. В странах Партнерства Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию (ПСИЗСБ) потребление алкоголя в перерасчете на чистый спирт на одного человека в год колеблется от низких ~8 л, до высоких ≥ 12 л. В странах ПСИЗСБ, население которых потребляет алкоголь в малых количествах, вероятность преждевременной смерти от НИЗ ниже, чем в странах, где население потребляет большие количества алкоголя. Показано, что меры по ограничению доступа к алкоголю были более строгими в странах с малыми количествами потребления алкоголя и, соответственно, с более низкой вероятностью преждевременной смерти от НИЗ. Все страны ПСИЗСБ, кроме Германии и Эстонии, входят в число 20 стран с наибольшими количествами баллов согласно индексу политики контроля алкоголя, что свидетель-

ствует об эффективном исполнении мер, направленных на снижение потребления алкоголя среди населения. Германия и Эстония находятся в начале политических решений и осуществления мер по контролю потребления алкоголя. Таким образом, принятие и исполнение строгих мероприятий, может способствовать снижению потребления алкоголя и, следовательно, уровня преждевременной смерти от НИЗ. **Ключевые слова:** Партнерство Северное Измерение по Здравоохранению и Социальному Благополучию, неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, пагубное потребление алкоголя, мероприятия контроля потребления алкоголя.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-4-9>

Поступила 30/03-2018
Принята к публикации 03/03-2018

Control of alcohol consumption in the countries of Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being

Oganov R. G.^{1,2}, Maslennikova G. Ya.^{1,2}, Imaeva A. E.^{1,2}

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being. Moscow, Russia

Alcohol consumption is one of the causes of premature death from the main non-communicable diseases (NCD), such as cardiovascular diseases, malignancies, diabetes. In the countries of Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being (NDPHW) alcohol consumption calculated for pure ethanol per person per year ranges from low ~8 L to high ≥ 12 L. In NDPHW countries where the inhabitants consume alcohol in low amounts, the probability of premature death from NCD is lower than in the countries with high consumption. It was shown that the events on alcohol approachability restriction were stricter in the countries with low consumption rate and hence with lower probability of premature NCD death. All NDPHW countries, except Germany and Estonia, are in the 20 of the countries with the highest

score according to the politics of alcohol control that witness on effective implementation of the events for consumption control. Therefore acceptance and implementation of strict politics may facilitate the decrease of alcohol consumption and then, the rate of NCD premature death.

Key words: Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Well-being, non-communicable diseases, cardiovascular diseases, harmful alcohol consumption, politics of alcohol consumption.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-4-9>

АЕ — алкогольная единица, БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЗН — злокачественные новообразования, ИПКА — индекс политики по контролю алкоголя, НИЗ — неинфекционные заболевания, ООН — Организация объединенных наций, ОР — относительный риск, ПСИЗСБ — Партнерство Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию (Партнерство), СД — сахарный диабет, СМИ — средства массовой информации, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-69-09

e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

[Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, ²председатель экспертной группы по неинфекционным заболеваниям, Масленникова Г. Я. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики коморбидных состояний, ³заместитель председателя экспертной группы по неинфекционным заболеваниям, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ⁴международный технический советник экспертной группы по неинфекционным заболеваниям].

Введение

Неинфекционные заболевания (НИЗ) становятся основной причиной заболеваемости и смертности населения планеты в 21 веке. В связи с этим, в международных организациях высокого уровня, таких как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Организация объединенных наций (ООН) обсуждаются мероприятия по профилактике и контролю НИЗ. В ответ на эпидемию НИЗ, ВОЗ разрабатывает, согласовывает и принимает со странами-членами “Глобальный План ВОЗ по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на период 2013-2020 гг.”, цель которого снижение преждевременной смертности от основных НИЗ, таких как болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН), хронические заболевания бронхолегочной системы и сахарный диабет (СД) на 25% к 2025г [1, 2].

В продолжение мероприятий по достижению целей развития тысячелетия, ООН принимает цели устойчивого развития, среди которых обозначена цель 3, задача 4: “снижение преждевременной смерти от основных НИЗ на одну треть к 2030г за счет профилактики и лечения, сохранения психического здоровья и повышения благосостояния населения” [3].

В планах и программных документах ВОЗ и ООН отмечено, что для достижения заявленных целей по снижению преждевременной смертности от основных НИЗ необходимо среди всего населения снизить, и добиться определенных целевых значений по факторам, связанным с нездоровым образом жизни. Среди таких факторов — пагубное

(вредное) потребление алкоголя, курение, нездоровое питание и недостаточная физическая активность. Известно, что все эти факторы, в той или иной степени, и особенно при их сочетании, способствуют развитию и прогрессированию НИЗ.

Такие же целевые ориентиры “Снижение воздействия неинфекционных заболеваний путем усиления профилактики и устранения факторов риска (ФР), связанных с образом жизни”, представлены и в стратегии стран Партнерства Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию (ПСИЗСБ) — далее (Партнерство), в задачах работы экспертной группы по НИЗ Партнерства [4].

Связь потребления алкоголя с неинфекционными заболеваниями в странах ПСИЗСБ

По данным ВОЗ, в 2016г потребление алкоголя в пересчете на чистый спирт на одного человека, различалось в странах Партнерства (рисунок 1) [5, 6]. В таких странах ПСИЗСБ, как Норвегия и Швеция, потребление чистого алкоголя на одного человека в возрасте ≥ 15 лет находилось в пределах 8 л, что условно можно считать низким, в пяти странах: Финляндия, Германия, Литва, Эстония и Польша, потребление алкоголя находилось в пределах от 8 до 12 л и это условно умеренное его потребление, а в трех странах: РФ, Республика Беларусь и Латвия, потребление чистого алкоголя превышало 12 л на человека, что также условно можно считать высоким потреблением. В странах Партнерства была обнаружена прямая связь между количеством потребления алкоголя и вероятностью преждевременной смерти от НИЗ [6]. В странах с низким потреблением алкоголя вероятность преждевремен-

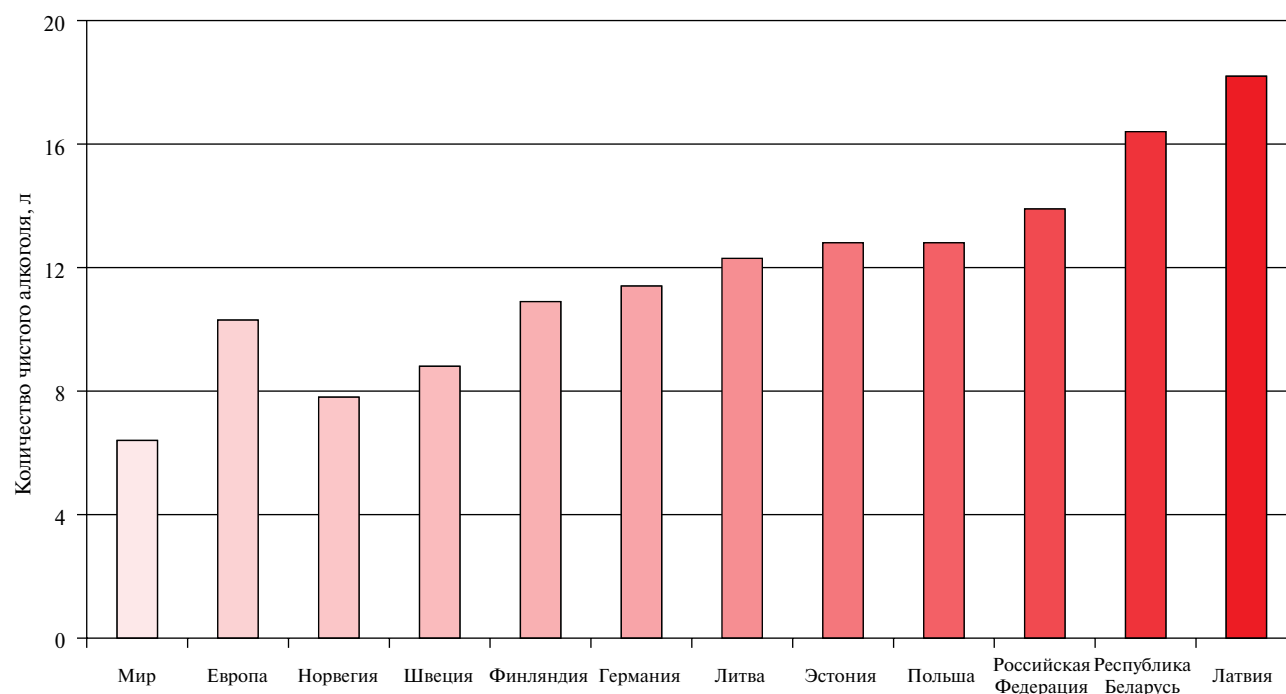


Рис. 1 Потребление алкоголя на человека в год. Возраст ≥ 15 лет [5].

Таблица 1

ОР смерти от НИЗ и дозы потребления алкоголя

Пол	Низкий риск (ОР $\leq 1,0$)	Умеренный риск (ОР $>1<2$)	Высокий риск* (ОР $\geq 2,0$)
Женщины	≤ 1 АЕ	$>1<2$ АЕ	≥ 2 АЕ
Мужчины	≤ 2 АЕ	$>2<4$ АЕ	≥ 4 АЕ

Примечание: * — пьянство; 1 АЕ = ~30 мл крепких (>40% алк.) алкогольных напитков (водка, виски, коньяк и др.) или 100 мл вина (~13% алк.), или 250 мл пива (5% алк.) в сут.

ной смерти от НИЗ мала, и не превышает 10%: Норвегия — 9,6%, Швеция — 9,1%. В странах с условно умеренным потреблением алкоголя вероятность такой смертности находится в диапазоне средних величин от 10% до 20%: Финляндия — 10,1%, Германия — 12%, Эстония и Польша — 17,2%, Литва — 20,4%, а с условно высоким потреблением алкоголя вероятность такой смертности >20%: Литва — 22,9%, Республика Беларусь — 28,6%, РФ — 29,3%.

Проведенные ранее научные исследования уже показали прямую линейную связь между количеством потребления алкоголя и смертностью от основных НИЗ, таких как БСК, ЗН и СД; чем больше количество потребляемого алкоголя, тем выше риск смертей от этих заболеваний [7-12]. При этом величина относительного риска (ОР) $\geq 1,0$, свидетельствующая о начале увеличения риска смерти от НИЗ, появляется при ежедневном потреблении алкоголя, в пересчете на чистый спирт, в дозе 1 алкогольной единицы (АЕ) для женщин и 2 АЕ для мужчин. В связи с тем, что величина ОР смерти от основных НИЗ линейно зависит от количества потребляемых АЕ, то, в зависимости от количества таких АЕ, были предложены низкие, умеренные и высокие значения ОР такой смерти (таблица 1) [13]. При этом необходимо понимать, что повышенный риск смерти от НИЗ может существовать и при малых дозах суточного потребления алкоголя — 1 АЕ женщинами и 2 АЕ мужчинами, т.к. его величина может зависеть не только от количества потребления алкоголя, но и от других факторов. Такое мнение связано с тем, что в научных исследованиях по изучению влияния потребления алкоголя на риск смерти от НИЗ, не учитывались индивидуальные особенности человека и другие ФР, такие как психосоциальный стресс, сопутствующая патология и, соответственно, терапия в сравниваемых группах людей, употребляющих и не употребляющих алкоголь [13, 14].

Результаты мониторинга вмешательств по снижению пагубного потребления алкоголя в странах ПСИЗСБ

Для снижения пагубного потребления алкоголя предложены следующие вмешательства:

- разработка, использование и внедрение политических и стратегических программ, законодательных и нормативно-правовых актов локального, национального, регионального и глобального

уровней, направленных на снижение пагубного потребления алкоголя;

- создание и применение образовательных программ, способствующих повышению грамотности населения о пагубном потреблении алкоголя: политиков, лиц, принимающих решения, всего населения или целевых популяционных групп;

- разработка, издание и использование профессиональных руководств по снижению потребления алкоголя, включающие диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию среди всего населения и в целевых группах;

- мониторинг потребления алкоголя, включая пагубного, алкоголь-зависимых состояний и заболеваний, а также эффективности вмешательств по снижению потребления алкоголя среди населения и в целевых группах.

Широкое вовлечение специалистов первичного звена здравоохранения, а не только специализированных медицинских учреждений, в мероприятия по контролю пагубного потребления алкоголя среди населения, включающее мониторинг, краткие советы и лечение лиц с пагубным потреблением алкоголя, является необходимым.

Важным является продолжение научных исследований и проектов по изучению связи или влияния потребления алкоголя на здоровье населения, определению критериев и оценке эффективности мероприятий по профилактике и снижению пагубного потребления алкоголя среди населения (популяционные исследования). Некоторые положения таких вмешательств в разных интерпретациях содержатся в работах [15-18]. В Европейском докладе по алкогольной политике были представлены результаты мониторинга вмешательств по снижению пагубного потребления алкоголя в европейских странах, в числе которых страны Партнерства [18]. Показано, что меры по ограничению доступности к алкогольной продукции, такие как государственная монополия на розничную продажу, возрастные ограничения для продажи и маркетинг (реклама) алкогольной продукции были более строгими (значительными) в странах с низкими уровнями потребления алкоголя и, соответственно, с более низкой вероятностью преждевременной смерти от НИЗ, чем в странах с высокими уровнями потребления алкоголя и более высокой вероятностью преждевременной смерти (таблица 2). Например, в Швеции,

Таблица 2

Меры по ограничению доступности к алкогольным напиткам в странах ПСИЗСБ

Страна	Государственная монополия на розничную продажу	Возрастные ограничения продажи	Реклама алкогольной продукции			
			Телевидение	Интернет	Печатная продукция	Кино
Швеция	Да, для всех напитков с содержанием спирта >3,5%	18+	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена
Норвегия	Да, для всех напитков с содержанием спирта >4,7%	18+	частично запрещена	запрещена	запрещена	запрещена
Финляндия	Да, для вина и спиртосодержащих напитков	18+	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена
Германия	Нет	16+ — для пива и вина 18+ — остальные алкогольные напитки	частично запрещена	регулируется самостоятельно	регулируется самостоятельно	регулируется самостоятельно
Эстония	Нет	18+	запрещена	регулируется самостоятельно	частично запрещена	частично запрещена
Польша	Нет	18+	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена	частично запрещена
Литва	Нет	18+	частично запрещена	регулируется самостоятельно	частично запрещена	частично запрещена
Латвия	Нет	18+	частично запрещена	регулируется самостоятельно	частично запрещена	частично запрещена
РФ	Нет	18+	запрещена	запрещена	частично запрещена запрещен	частично запрещена

Норвегии и Финляндии существует государственная монополия на розничную продажу спиртосодержащих напитков, в то время как в остальных странах Партнерства такой монополии нет. Во всех странах Партнерства, за исключением Германии, продажа алкогольных напитков разрешена только лицам ≥ 18 лет. В Германии — продажа пива и вина разрешена лицам ≥ 16 лет, а других, более крепких алкогольных напитков, — лицам ≥ 18 лет. Страны Партнерства отличаются и по уровням регулирования рекламы алкогольной продукции в средствах массовой информации (СМИ): от полного запрета до частичного запрета и саморегулирования. При полном запрете — реклама любого вида алкогольной продукции в СМИ запрещена. Тогда как при частичном запрете — запрет распространяется только на рекламу алкогольной продукции с содержанием определенных концентраций спирта. При саморегулировании — руководство СМИ самостоятельно принимает решения о полном или частичном запрете рекламы в отношении определенных видов алкогольной продукции. Например, в Швеции во всех СМИ запрещено рекламировать любые алкогольные напитки с содержанием спирта >3,5%, что, несмотря на определение частичного запрета,

можно уже считать полным запретом рекламы алкогольной продукции. В Норвегии введен полный запрет на рекламу алкогольной продукции во всех СМИ (интернет, печатная продукция и фильмы), кроме телевидения, где ограничительные меры распространяются только на некоторые виды алкогольной продукции. В РФ, как и в Норвегии, полный запрет на рекламу алкогольной продукции введен на телевидении и в интернете, а в остальных СМИ — частичные запреты. В Германии во всех СМИ, кроме телевидения, существует саморегулирование рекламы алкогольной продукции, а на телевидении — частичные запреты. В остальных странах Партнерства, в основном, введены частичные запреты на рекламу алкогольной продукции или осуществляется ее саморегулирование.

Для оценки эффективности антиалкогольных мероприятий был разработан индекс политики по контролю алкоголя (ИПКА) и опубликованы данные [19]. Индекс представлен суммой баллов, по которым оценивалась эффективность антиалкогольных политических мероприятий по 10 направлениям в период 2014-2015гг в 167 странах мира. Максимальная эффективность всех политических мероприятий оценивалась суммой равной

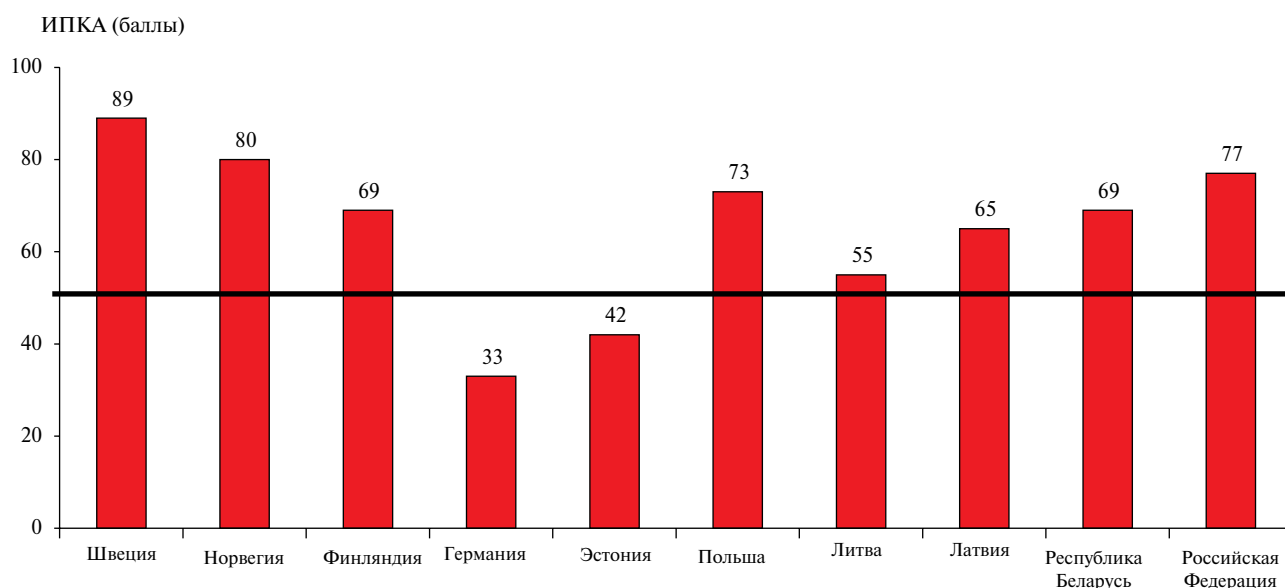


Рис. 2 ИПКА в странах ПСИЗСБ [19].

100 баллам. Таким образом, чем больше сумма баллов по ИПКА, тем эффективнее антиалкогольные мероприятия, что указывает на низкое потребление алкоголя населением страны. Согласно оценке, проведенной среди всех стран Партнерства и даже всех развитых стран мира, наивысший балл ИПКА, равный 89, был у Швеции, стране с низким потреблением алкоголя и более низкой вероятностью преждевременной смерти от НИЗ (рисунок 2). Достаточно высокие баллы ИПКА, ~60, были у Норвегии и Финляндии, странах также с низким потреблением алкоголя.

Таким образом, строгие политические мероприятия по контролю над потреблением алкоголя и их эффективное выполнение ассоциируются с более низкими уровнями потребления алкоголя. Другие страны Партнерства, за исключением Германии и Эстонии, также вошли в группу 20 развитых европейских стран с самыми высокими баллами ИПКА: от 55 (Литва) до 89 (Швеция). В то же время Германия (33 балла) и Эстония (42 балла) по использованию и эффективности таких мероприятий или значению ИПКА не достигли 50 баллов. Можно полагать, что эти страны находятся в начале принятия и/или исполнения строгих политических решений по контролю потребления алкоголя. Тем не менее, этот индекс имеет несколько ограничений [19]. По мнению авторов, высокие баллы ИПКА во многих странах с доходами выше среднего уровня, могли свидетельствовать о создании и исполнении строгих политических решений как ответных мер на высокие уровни потребления алкоголя населением этих стран. А исполнение таких решений способствовало снижению потребления алкоголя в этих странах. Однако баллы ИПКА не отражают влияния сроков

или продолжительности действия политических мероприятий на уровни потребления алкоголя. Было также отмечено, что низкие значения ИПКА в странах, где преобладает мусульманское население (например, Ирак, Иран, Тегеран, Турция), связаны не с малой эффективностью политических мероприятий по контролю над потреблением алкоголя, а их отсутствием. По религиозным обычаям население этих стран не употребляет совсем или употребляет малые количества алкоголя, поэтому нет необходимости в принятии таких строгих решений и, естественно, их исполнении. Однако, несмотря на ограничения, это исследование показало, что строгость политики контроля над потреблением алкоголем все же ассоциируется с более низким уровнем потребления алкоголя.

Заключение

Страны ПСИЗБС:

- различаются по потреблению алкоголя от низких, ~8 л, до более высоких, >12 л, уровней потребления чистого алкоголя на одного человека (в возрасте ≥ 15 лет) в год;
- с низкими уровнями потребления алкоголя имеют более низкую вероятность преждевременной смерти от НИЗ, в то время как с высокими уровнями потребления алкоголя имеют более высокую вероятность таких смертей;
- с низкими уровнями потребления алкоголя имеют более строгие меры по ограничению доступности к алкогольным напиткам;
- почти все, кроме Германии и Эстонии, входят в число 20 стран с наибольшими баллами ИПКА, что свидетельствует об эффективном исполнении политики контроля над потреблением алкоголя.

Что делать?

Основная идея рекомендаций по дозам потребления алкоголя, их безопасности для здоровья, т.е. по допустимым дозам потребления алкоголя должна следовать главной цели “Чем меньше, тем лучше” [18]. Для этого “Правитель-

ствам рекомендуется разрабатывать и проводить строгую политику контроля над потреблением алкоголя, поскольку она является эффективным инструментом для сокращения потребления алкоголя — очевидного фактора глобального бремени болезней” [18].

Литература

1. Resolution WHA66.10. www.who.int/entity/nmh/events/ncd_task_force/en.
2. The United Nations General Assembly resolution 68/300, paragraph 30(a) (i) & paragraph 30(a)(ii).
3. UN Agenda for Sustainable Development 2030 <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>; www.who.int/sustainable-development-goals/en.
4. NDPHS Strategy 2020 http://www.ndphs.org/?about_ndphs#New_NDPHS_Strategy_2020_and_Action_Plan.
5. 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.
6. 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.
7. Marmot M. G. Alcohol and coronary heart disease. Int J Epidemiol 2001; 30: 4: 724-9. DOI: 10.1093/ije/30.4.724.
8. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. Am J Epidemiol 2002; 155: 6: 496-506. DOI: 10.1093/aje/155.6.496.
9. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. Arch Int Med 2006; 166: 2145-50. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2145.
10. Konstantinov VV, Shalnova SA, Kireev CV, et al. Associations of mortality relative risk, smoking status, alcohol intake, and educational level in women. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2007; 6 (3): 100-5. (In Russ.) Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В. и др. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употребления алкоголя и уровня образования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (3): 100-5.
11. Rimm EB, Moats C. Alcohol and coronary heart disease: drinking patterns and mediators of effect. Ann Epidemiol 2007; 17: Suppl: 3-S. Special issue. DOI: 10.1136/hrt.2009.173419.
12. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. Ann Epidemiol 2007; 17: suppl: 16-23. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.01.005.
13. Oganov RG, Maslennikova GYa, Lepekhin VA. Alcohol unit and consumption doses: medical and socioeconomic aspects. Profilac Medicine 2010; 13 (5): 17-22. (In Russ.) Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Алкогольная единица и дозы потребления алкоголя: медицинские и социально-экономические аспекты. Профилактическая медицина 2010; 13 (5): 17-22.
14. Gronbak M. Confounders of the relation between type of alcohol and cardiovascular disease. Ann Epidemiol 2007; 17: suppl: 13-5. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.01.004.
15. International Drinking Guidelines <http://icap.org/table/InternationalDrinkingGuidelines>.
16. WHO expert committee on problems related to alcohol consumption. Second Report. World Health Organization. Geneva 2007; 67. http://www.who.int/substance_abuse/expert_committee_alcohol_trs944.pdf.
17. Maslennikova GYa, Oganov RG. Alcohol and the risk of non-communicable disease: control strategies in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (4): 4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (4): 4-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-4-9.
18. European Report on Alcohol Policy. A Review. 2016. World Health Organization (WHO) Global Status Report on Alcohol and Health, 2014; <https://www.drugsandalcohol.ie/26737/1/ERAH-2017-European%20Report%20on%20Alcohol%20Policy.pdf>.
19. Madureira-Lima J, Galea S. Alcohol control policies and alcohol consumption: an international comparison of 167 countries. J Epidemiol Community Health 2018; 72: 54-60. DOI: 10.1136/jech-2017-209350.

Оценка эффективности перевода на фиксированную комбинацию ПРЕСТАНС у пациентов с недостаточным контролем артериального давления другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями: региональная программа ОБЪЕКТИВ

Кравченко А.Я., Алимханова З.З.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Оценить эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО «Сервье», Франция) в достижении контроля артериального давления (АД) у пациентов с неконтролируемой другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании реальной клинической практики под наблюдением находились 250 амбулаторных пациентов с АГ. Оценивали уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), а также «сосудистый возраст» на момент включения в исследование, через 1 и 3 мес. (визит 2) терапии ПРЕСТАНС.

Результаты. При переводе пациентов на ПРЕСТАНС наблюдалось снижение САД со $166,6 \pm 8,9$ до $142,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. через 1 мес. ($p < 0,001$) и до $131,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. через 3 мес. ($p < 0,001$), т.е. на 36 мм рт.ст. Снижение АД с помощью исследуемого препарата было одинаковым у мужчин и женщин, пациентов ≥ 60 лет. Целевой уровень АД был достигнут у 79,6% больных. Показатель «сосудис-

тый возраст» после перевода на ПРЕСТАНС уменьшился за 3 мес. с $67,3 \pm 10,5$ лет до $59,2 \pm 8,86$ лет, т.е. на 8,1 года.

Заключение. Перевод с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин обеспечивает быструю и мощную антигипертензивную эффективность у пациентов, не достигнувших целевого уровня АД на любой предшествующей терапии, включая комбинацию периндоприла и амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, ПРЕСТАНС, сосудистый возраст.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-10-16>

Поступила 09/04-2018

Принята к публикации 12/04-2018

Efficacy evaluation of the transition to fixed combination drug PRESTANCE in patients with insufficient control of blood pressure by other antihypertensive medications or combinations: regional program OBJECTIVE

Kravchenko A. Ya., Alimkhanova Z. Z.

N. N. Burdenko Voronezhskiy State Medical University of the Ministry of Health. Voronezh, Russia

Aim. To evaluate efficacy of the fixed combination of perindopril arginine and amlodipine (original drug PRESTANCE, JSC «Servier», France) in achievement of blood pressure (BP) control in patients non-controlled with other antihypertensive medications.

Material and methods. In the study, in real world setting, 250 arterial hypertension (AH) outpatients were included. The levels of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were assessed and «vascular age», at baseline, in 1 and 3 months (visit 2) of treatment with PRESTANCE.

Results. In transition of patients to PRESTANCE there was decrease of SBP from $166,6 \pm 8,9$ to $142,1 \pm 6,1$ mmHg in 1 month ($p < 0,001$) and to $131,1 \pm 6,1$ mmHg in 3 months. ($p < 0,001$), that is by 36 mmHg. BP decrease with the studied drug was similar in men and women, in patients older and younger 60. Target BP was reached in 79,6% of

patients. The parameter «vascular age» after transition to PRESTANCE decreased in 3 months from $67,3 \pm 10,5$ y.o. to $59,2 \pm 8,86$ y.o., that is by 8,1 years.

Conclusion. Transition from mono- or combination therapy to fixed combination of perindopril arginine/amlodipine releases rapid and potent antihypertensive efficacy in patients not reached the target BP at any previous therapy, including combination of perindopril with amlodipine.

Key words: arterial hypertension, fixed combinations, PRESTANCE, vascular age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-10-16>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, β -АБ — β -адреноблокаторы, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 249-70-37

e-mail: drkay@yandex.ru

[Кравченко А. Я.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Алимханова З. З. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии].

Введение

Артериальная гипертония (АГ) относится к самым распространенным заболеваниям взрослого населения развитых стран. В России, по данным эпидемиологических исследований, частота распространенности АГ составляет порядка 42% [1]. Одной из самых актуальных проблем на сегодняшний день является неконтролируемая АГ, которая выступает основным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф, которые вносят существенный вклад в смертность от болезней системы кровообращения [2].

Результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограниченное Россией) показывают, что выбор и применение антигипертензивных препаратов российскими врачами соответствуют современной международной практике [3]. Тем не менее, в РФ успешно снижают артериальное давление (АД) до целевых уровней лишь у 21–34% больных, при этом приверженность назначенному лечению через 6 мес. сохраняется только у 48% больных АГ [4].

Для выхода из такой ситуации эксперты ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) рекомендуют смещение приоритетов в сторону лечения АГ фиксированными комбинациями лекарственных средств. Комбинации из фиксированных доз антигипертензивных препаратов в одной таблетке имеют то преимущество, что, при уменьшении числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, увеличивается комплаенс, и улучшается контроль АД [5]. Также комбинированная терапия обеспечивает как усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, так и снижение частоты возникновения побочных эффектов из-за меньших доз комбинируемых препаратов и взаимной нейтрализации этих эффектов [6].

Цель исследования: оценить эффективность использования фиксированной комбинации периндоприла аргинин+амлодипина (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО “Сервье”, Франция) у больных с исходно неконтролируемой АГ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В исследование вошли 250 пациентов с АГ, находившихся под наблюдением врачей общей практики и кардиологов Воронежа и Белгорода (110 мужчин и 140 женщин). Средний возраст пациентов составил $60,4 \pm 8,9$ лет. Критерий включения в исследование — наличие неконтролируемой АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.

Измерение АД проводили после 5-минутного отдыха в положении сидя с опорой для спины (у одного пациента в динамике — на одной и той же руке). Для измерения АД использовали автоматический осциллометрический прибор UA 787 (AND, Япония), с памятью на 60 измерений и встроенным алгоритмом расчета среднего значения систолического и диастолического АД (САД, ДАД) предыдущих измерений. Манжета подбиралась индивидуально: для пациентов с окружностью плеча >32 см использовалась большая манжета.

Всем пациентам регистрировали офисное АД и оценивали показатель “сосудистый возраст” [7], который представляет собой возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска: уровень общего холестерина, глюкозы крови, САД, соотношенного с таким же риском сердечно-сосудистых осложнений, как у реального пациента, который зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраста и пола). Регистрация АД и определение “сосудистого возраста” осуществлялись во время 3-х визитов: визит 0 — при включении в исследование, визит 1 — через 1 мес., визит 2 — через 3 мес. терапии ПРЕСТАНСОМ. После регистрации исходного уровня АД (визит 0) и анализа проводимой терапии производилась замена предшествующих препаратов на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин+амлодипина (ПРЕСТАНС).

Для статистического анализа полученных результатов применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Количественные переменные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Определение нормальности распределения переменных проводилось с использованием W-теста Shapiro-Wilk. Сравнение зависимых выборок проводили при нормальном распределении признака с помощью t-критерия, а при распределении, отличающемся от нормального, — с помощью критерия рангов Wilcoxon. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Для статистического анализа полученных результатов применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Количественные переменные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Определение нормальности распределения переменных проводилось с использованием W-теста Shapiro-Wilk. Сравнение зависимых выборок проводили при нормальном распределении признака с помощью t-критерия, а при распределении, отличающемся от нормального, — с помощью критерия рангов Wilcoxon. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Результаты

Анализ терапии, назначенной пациентам до включения в исследование, показал следующее.

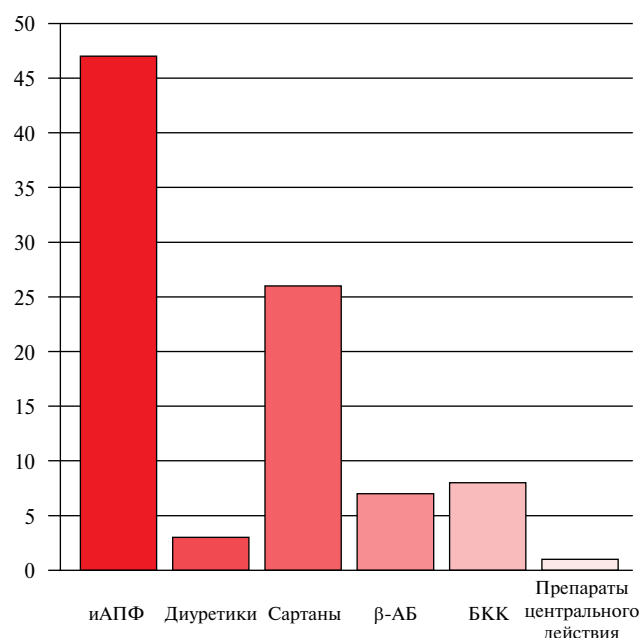


Рис. 1 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде монотерапии.

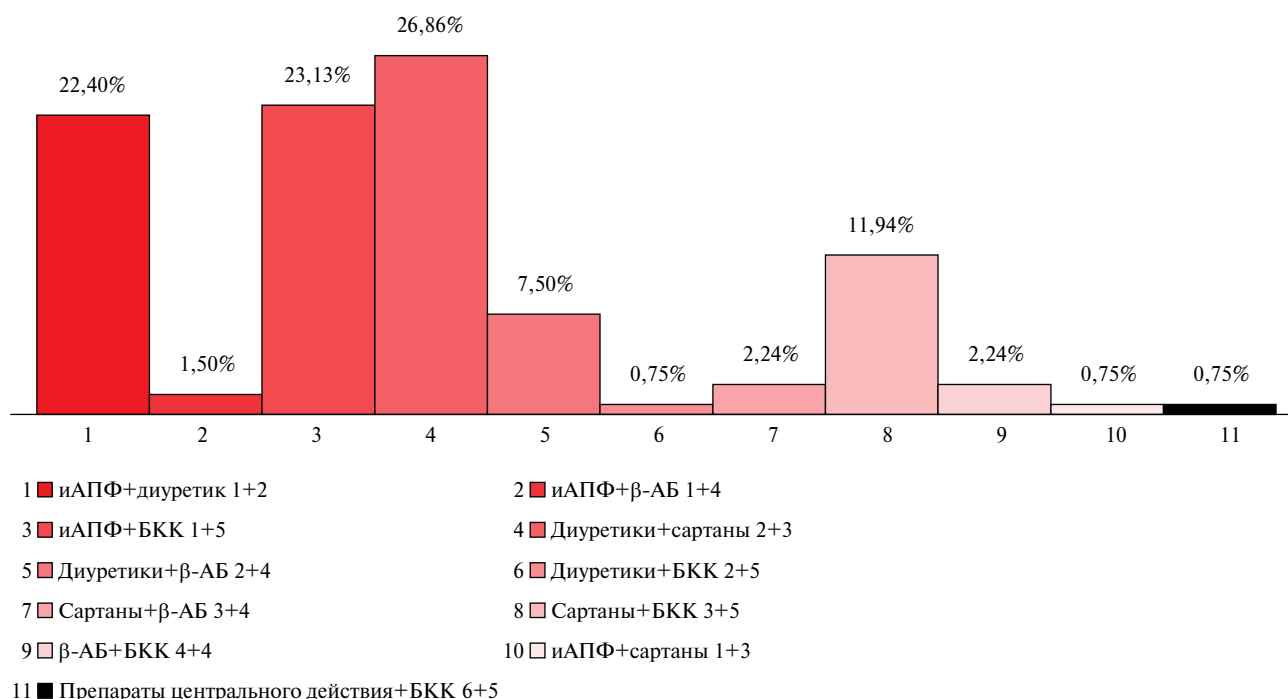


Рис. 2 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде двухкомпонентной терапии.

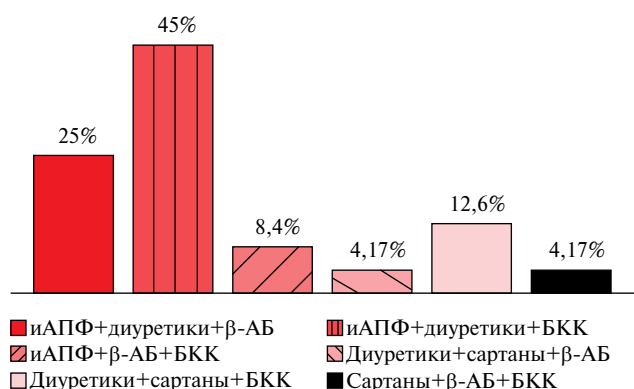


Рис. 3 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде тройной терапии.

На монотерапии находились 92 (36,8%) больных, при этом чаще всего пациенты принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — 47 (51%) человек (рисунок 1).

Двухкомпонентную терапию принимали 134 (53,6%) пациента. Самой частой комбинацией оказалась диуретики+сартаны — 36 (26%) человек (рисунок 2).

Три антигипертензивных препарата получали 24 (9,6%) пациента, при этом самая распространенная комбинация была иАПФ+диуретики+блокаторы кальциевых каналов (БМК) — 11 (45%) пациентов (рисунок 3). Минимальные дозировки чаще использовались при назначении β-адреноблокаторов (β-АБ), средние — сартанов и максимальные — иАПФ.

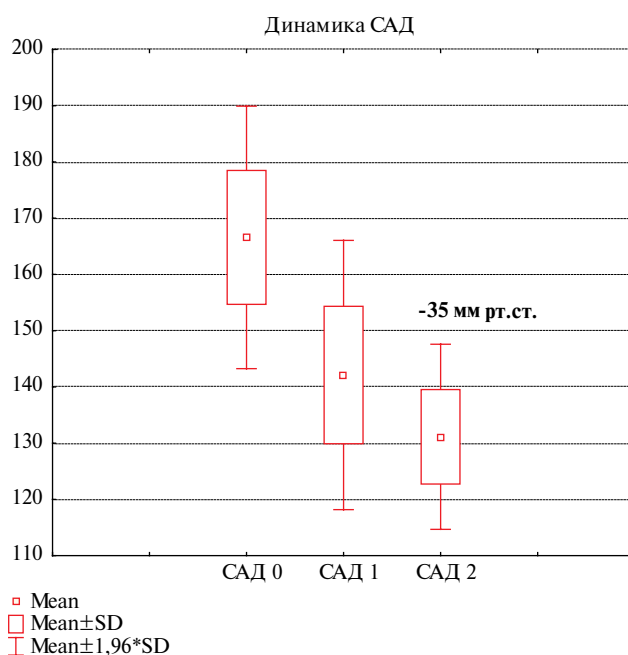


Рис. 4 Динамика САД при переводе на ПРЕСТАНС.

Через 1 мес. терапии ПРЕСТАНСОМ среднее значение САД уменьшилось со 166,6±8,9 мм рт.ст. до 142,1±7,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), т.е. на 24,5 мм рт.ст. (рисунок 4). На втором визите (через 3 мес. приема ПРЕСТАНСА) среднее САД составило 131,1±6,3 мм рт.ст. или на 35 мм рт.ст. ниже исходного.

Целевого уровня САД после первого визита достигли 28,0%, а после второго визита — 79,6% пациентов (рисунок 5). Целевого уровня ДАД после

**СПИЖЕНИЕ А
ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛ**



ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

[illegible]

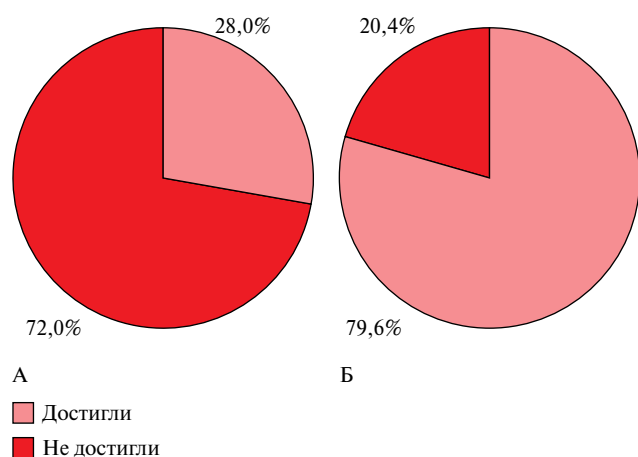


Рис. 5 (А, Б) Доля пациентов, достигших целевого уровня САД. (А) Достижение целевого уровня САД через 1 мес. (Б) Достижение целевого уровня САД через 3 мес.



Рис. 7 Доли пациентов, нуждавшихся в коррекции дозы ПРЕСТАНСА.

первого визита достигли 64,4%, после второго визита — 86,8%.

Наиболее часто (в 70% случаев) назначалась средняя доза ПРЕСТАНСА — 10/5 (10 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат) (рисунок 6). При этом на 2-м визите коррекция дозы потребовалась 15% пациентов: 12% — повышение дозы, 3% — снижение, а у 85% больных сохранялась эффективность прежней дозировки (рисунок 7).

Динамика сосудистого возраста при лечении ПРЕСТАНСОМ отражена на рисунке 8. Исходное его значение (визит 0) составило $67,3 \pm 10,5$ лет, при первом визите (1 мес.) — $61,8 \pm 9,69$ лет, при втором визите — $59,2 \pm 8,86$ лет. За 3 мес. наблюдения этот показатель снизился на 8,1 года.

Обсуждение

Одна из частых причин недостаточной эффективности антигипертензивной терапии заключается в том, что чаще всего не достигают целевых уровней

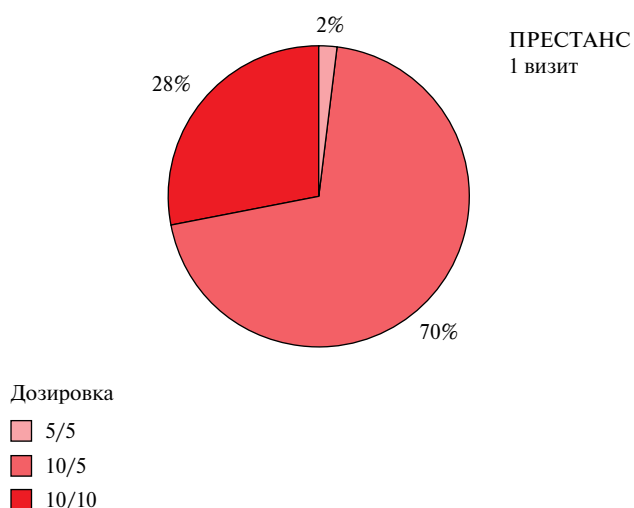


Рис. 6 Частота назначения различных дозировок ПРЕСТАНСА на 1-м визите.

Примечание: 5/5 — таблетки ПРЕСТАНСА (5 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат); 10/5 — таблетки ПРЕСТАНСА (10 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат); 10/10 — таблетки ПРЕСТАНСА (10 мг периндоприла аргинин + 10 мг амлодипина безилат).

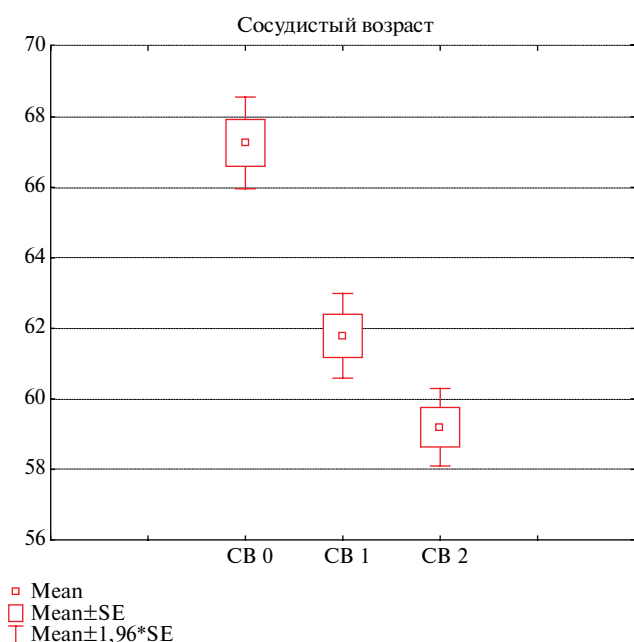


Рис. 8 Динамика сосудистого возраста.

АД пациенты со средним и низким уровнем комплаенса. Комплаентность пациентов по отношению к антигипертензивным препаратам убывает в следующем порядке: иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, БКК, β -АБ, диуретики [8]. Низкий уровень комплаенса при антигипертензивной терапии также опасен тем, что при спорадическом приеме препаратов возможно развитие неконтролируемой АГ [9].

В таких исследованиях, как ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood

Pressure Lowering Arm), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease — Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), ПРОРЫВ и ПРОРЫВ 2 (ПРЕСТАНС в лечении неконтролируемой артериальной гипертонии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления) [10, 11], ADVANTAGE [7] и во многих других, была продемонстрирована антигипертензивная эффективность как препарата ПРЕСТАНС, так и комбинированной терапии, включающей Престариум. Все эти исследования объединяет заключение о том, что регулярная терапия на основе Престариума значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неконтролируемой АГ.

Для терапии, основанной на ПРЕСТАНСЕ, характерен стабильный и предсказуемый антигипертензивный эффект в различных клинических ситуациях, как это было продемонстрировано в исследовании [12]. По данным представленной работы эффективность ПРЕСТАНСА сопоставима с таковой в других клинических наблюдениях. В условиях реальной клинической практики получен хороший антигипертензивный эффект у большинства больных, исходно не достигавших целевых уровней АД другими препаратами или их комбинациями.

Благодаря разработке прогностических шкал, в частности, системы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), у врачей в последние годы появилась возможность оценить вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что позволяет выбрать индивидуальную стратегию воздействия на модифицируемые факторы риска. Для пациента оценка риска также является более сильным мотивирующим к соблюдению врачебных рекомендаций фактором, чем уровни АД, холестерина и т.д. Однако используемые в “медицине, основанной на доказательствах”, такие понятия, как “относительный и абсолютный риск”, “отношение шансов” для большинства пациентов малодоступны и имеют недостаточный мотивационный потенциал. В связи с этим было предложено использовать такой термин, как “сосудис-

тый возраст” [13]. Расчет величины “сосудистого возраста” ведется на основании модифицированной шкалы SCORE для европейского региона [14]. Этот показатель позволяет определить условный возраст для конкретного пациента, как если бы он был некурящим и имел целевые уровни модифицируемых факторов риска. На практике “паспортный” возраст пациента оказывается, как правило, выше идеального. При назначении терапии, результатом которой является снижение АД, уровня холестерина, а также отказ от курения, суммарная оценка “сосудистого возраста” также уменьшается, что дает пациенту мощный мотивационный стимул приверженности проводимому лечению.

Заключение

Перевод пациентов с неконтролируемой АГ моно- или комбинированной антигипертензивной терапии (включая комбинацию периндоприла и амлодипина) на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО “Сервье”, Франция) обеспечивает достижение целевого уровня САД в 79,6% случаев в течение трех мес.

Терапия ПРЕСТАНСОМ приводит к быстрому и эффективному снижению САД: на 25 мм рт.ст. — через 1 мес. и на 35 мм рт.ст. — через 3 мес.

Перевод пациентов с других антигипертензивных препаратов и их комбинаций на ПРЕСТАНС приводит к снижению показателя “сосудистый возраст” на 8,1 года.

Благодарности. В программе ОБЪЕКТИВ принимали участие врачи-терапевты и кардиологи: **г. Воронеж:** Данилова А.В., Цыганкова И.В., Боровских Л.В., Крышка А.А., Кутузова С.А., Кулумбева Г.В., Чечелева Т.Ю., Топоркова Е.В., Косых А.А., Шишмолина Л.В., Беликова Н.Е., Махинова И.В., Меркулова С.В., Касаткина И.С.; **г. Белгород:** Еремин И.Н., Чернышева О.А., Ермоленко И.Н., Подзолкова Е.В., Дворникова И.В., Норвилас Е.Т., Харалгина А.Г., Гончаров А.Н., Харченко Т.А., Базян К.М.

Литература

1. Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskii vestnik 2015; 1: 5-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Е.В. Ощепкова, Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник 2015; 1: 5-30.
2. Chazova IE, Oshchepkova EV. Results of the implementation of the Federal Target Program for the Prevention and Treatment of Hypertension in Russia in 2002-2012. Vestnik RAMN 2013; 2: 4-11. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертонии в России в 2002–2012 гг. Вестник РАМН 2013; 2: 4-11.
3. Leonova MV, Shteynberg LL, Belousov YuB. and a group of researchers. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: analysis of adherence of doctors (according to the results of the study “PIFAGOR IV”). Systemic hypertension 2015; 12 (1): 19-25. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования “ПИФАГОР IV”). Системные гипертензии 2015; 12 (1): 19-25.
4. Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: a portrait of a patient. Arterial hypertension 2008; 2 (2): 8-14. (In Russ.) Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии в России: портрет больного. Артериальная гипертония 2008; 2 (2): 8-14.
5. Chazova IE, Karpov YuA, Ostroumova OD and the members of the RMSAH Experts Council. Optimization of antihypertensive therapy from the position of correction of increased variability of blood pressure — an additional reduction in the risk of cardiovascular complications. Atmosphere. Cardiology news 2013; 1: 29-32. (In Russ.) Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. и члены Совета экспертов РМОАГ. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления — дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Атмосфера. Новости кардиологии 2013; 1: 29-32.

6. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. *Am J Managed Care* 1998; 4 (11): 1563-8.
7. Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined antihypertensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of a multicentre open-label study ADVANTAGE. *Atmosphere. Cardiology news* 2015; 3: 1-9. (In Russ.) Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2015; 3: 1-9.
8. Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galitsina NA. The ADVANCE Study: the effect of Nopiprel — a fixed combination of an ACE inhibitor (Perindopril) and a diuretic (Indapamide) — on the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (on materials of the ESC congress, ADVANCE Collaborative Group, VIENNA 2007). *Diabetes mellitus* 2008; 1: 81-4. (In Russ.) Шестакова М. В., Александров А. А., Галицина Н. А. Исследование ADVANCE: влияние Нолипрела — фиксированной комбинации ингибитора АПФ (Периндоприла) и диуретика (Индапамида) — на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (по материалам ESC congress, ADVANCE Collaborative Group, VIENNA 2007). *Сахарный диабет* 2008; 1: 81-4.
9. Karpov YuA. European recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension 2013: a new target level of blood pressure and how to achieve it in real practice. *Atmosphere. Cardiology news* 2013; 3: 2-8. (In Russ.) Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013г: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2013; 3: 2-8.
10. Karpov YuA, on behalf of doctors participating in the PRORYV program. Achieving target blood pressure in patients with uncontrolled arterial hypertension when transferred from mono-or combination therapy to a fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist. *Arterial hypertension* 2012; 6: 484-90. (In Russ.) Карпов Ю. А. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Достижение целевого артериального давления у больных неконтролируемой артериальной гипертензией при переводе с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. *Артериальная гипертензия* 2012; 6: 484-90.
11. Karpov YuA, Gorbunov VM, Deev AD, on behalf of doctors participating in the PRORYV 2 program). PRORYV 2 Study: the effect of a fixed combination of perindopril/amlodipine on blood pressure measured in the doctor's office, with daily monitoring and self-monitoring, in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Atmosphere. Cardiology news* 2014; 1: 2-8. (In Russ.) Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Деев А. Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторингирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014; 1: 2-8.
12. Chazova IE, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and perindopril (Prestans) in hypertensive patients during the summer heat. *Systemic hypertension* 2014; 2: 17-22. (In Russ.) Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат "Престанс") у больных артериальной гипертензией во время летней жары. *Системные гипертензии* 2014; 2: 17-22.
13. Karpov YuA, Sorokin EV. Assessment of the risk of complications in arterial hypertension and vascular age: new tools for improving the quality of treatment and improving the understanding between the doctor and the patient. *Atmosphere. Cardiology news* 2015; 2: 18-24. (In Russ.) Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертонии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 2: 18-24.
14. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart* 2010; 31: 2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205.

Формирование коморбидности у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в сельской местности

Денисов И. Н.¹, Заугольников Т. В.¹, Попова Т. С.^{1,2}, Морозова Т. Е.¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ООО Клиника “Первый доктор”. Москва, Россия

Цель. Провести анализ особенностей формирования коморбидности и возрастных закономерностей распределения факторов риска (ФР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), проживающих в сельской местности.

Материал и методы. В 2015–2017 гг. был выполнен ретроспективный анализ базы данных 2500 пациентов на двух участках врачей общей практики Конаковского района Тверской области. Из них отобрано 350 (14% от всех изучаемых амбулаторных карт) амбулаторных карт пациентов в возрасте 44–53 лет (164 мужчины и 186 женщин), которые содержали более полную информацию о проводимой диспансеризации населения. Дополнительно было проведено анкетирование этой группы населения для более подробного ретроспективного анализа заболеваемости и наличия ФР в течение жизни продолжительностью 25–35 лет.

Результаты. В структуре коморбидности преобладает АГ, которая была диагностирована у 50,86% пациентов; чаще всего диагностируется в возрасте 44–53 лет (81,06%). 2 место после АГ занимают dorsopathies (24%), 3 — заболевания желудочно-кишечного тракта (12%). На долю хронической обструктивной болезни легких и cerebrovascular diseases приходится <3%. 96,1% мужчин с АГ курили постоянно с 18 лет до 53 лет. К 53 годам у 40,26% мужчин и 36,63% женщин установлено увеличение массы тела; гиперхолестеринемия — у 48,05% и у 22,77%, соответственно.

Заключение. У жителей сельской местности формирование коморбидности происходит преимущественно в возрасте 44–53 лет. Из особенностей коморбидности у этих пациентов следует отметить частое сочетание АГ с dorsopathies, и относительно редкое — с хронической обструктивной болезнью легких и cerebrovascular diseases. Наблюдаемый в возрасте 34–43 лет “диагностический провал” диктует необходимость особое внимание уделять именно этой возрастной категории с целью своевременного обследования и раннего выявления начальных стадий заболеваний. Структура распределения ФР в течение жизни неоднородна и достигает максимальных значений к периоду формирования коморбидности (кроме курения и профессиональных вредностей). Все рассматриваемые ФР более выражены у мужчин, чем у женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 17–23
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-17-23>

Поступила 02/04-2018

Принята к публикации 20/04-2018

Established comorbidity in arterial hypertension patients in rural areas

Denisov I. N.¹, Zaigolnikova T. V.¹, Popova T. S.^{1,2}, Morozova T. E.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (Sechenov University). Moscow; ²LLC Clinic “First Doctor”. Moscow, Russia

Aim. To analyze the specifics of comorbidity forming and age-related correlations of the risk factors (RF) distribution in arterial hypertension (AH) patients living in rural areas.

Material and methods. In 2015–2017 a retrospective analysis of 2500 patients database was done at two general practitioners offices in Konakovsky District of Tverskaya Oblast. Of those, 350 were selected (14%) at the age 44–53 (164 males, 186 females) among the charts containing most complete data on the dispensarization. Additionally, surveying of the group was done for more detailed retrospective analysis of comorbidity and RF existence during lifetime of 25–35 years.

Results. In the structure of comorbidity AH predominates, which has been diagnosed in 50,86% of patients; mostly it is diagnosed at the age 44–53 (81,06%). After AH, 2nd place is held by dorsopathies (24%),

3rd — gastrointestinal disorders (12%). For chronic pulmonary obstructive disease and cerebrovascular disease — it is less than 3%. 96,1% of men with AH are smokers at the age 18 to 53 y.o. By the age 53, in 40,26% of men and 36,63% of women there is bodyweight increase; and raised cholesterol — in 48,05% and 22,77%, respectively.

Conclusion. In rural areas inhabitants, the formation of comorbidity is ongoing mostly at age 44–53 y.o. Of the specifics of comorbidity in these patients, there is often combination of AH with dorsopathies, and quite rare — with chronic obstructive lung disease or cerebrovascular diseases. The observed at the age 34–43 “diagnostic gap” points on the necessity for attention to this exact age strata with the aim of ontime diagnostics and early stages of diseases reveal. The structure of RF during the lifetime is not homogenic and is the highest at the age of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 73-15-118

e-mail: bluesfinks@mail.ru

[Денисов И. Н. — д. м. н., академик РАН, профессор кафедры семейной медицины, Заугольникова Т. В. — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины института профессионального образования, Попова Т. С. — ¹соискатель ученой степени кандидата медицинских наук на кафедре семейной медицины, ²врач терапевт, врач кардиолог, Морозова Т. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины].

comorbidity forming (except smoking and professional harms). All the considered RF are more prominent in men than in women.

Key words: arterial hypertension, comorbidity, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 17–23
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-17-23>

АГ — артериальная гипертензия, ВОП — врачи общей практики, ГХС — гиперхолестеринемия, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения в XXI веке в развитых странах 80% смертей будут связаны с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими и бронхолегочными заболеваниями, сахарным диабетом. В основе хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) лежит мультифокальный характер повреждений, который характеризуется системностью поражений и коморбидностью [1]. Рост числа пациентов с коморбидной патологией на приеме врача “первой линии” — врача терапевта, участкового, врача общей практики (ВОП), требует усовершенствования организации оказания помощи населению, лечения и профилактики.

Изучение коморбидных состояний и их роли в общей структуре ХНИЗ проводятся многими исследователями. По данным зарубежных ученых распространенность коморбидности составляет 21–98% [2]. По результатам >600 тыс. аутопсий, проведенных в медицинских организациях взрослой сети Москвы в течение 20 лет, выявлена высокая распространенность коморбидности с ее ежегодным приростом.

Наблюдается рост коморбидности с возрастом. В возрасте 18–44 лет частота коморбидности составляет 69%, увеличивается до 93% у лиц средних лет (45–60 лет) и достигает 98% у пациентов в группе >60 лет.

При исследовании структуры коморбидности часто встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно. По разным авторам структура коморбидности немного отличается, но однозначно преобладают болезни системы кровообращения, заболевания костно-мышечной и мочеполовой системы, сахарного диабета, проблемы психического здоровья.

Коморбидные пациенты значительно чаще других консультируются с ВОП, узкими специалистами и чаще нуждаются в госпитализации. У них больше возникает осложнений, чаще требуются длительная или повторная госпитализация либо помещение в дом-интернат [3]. Изменение классического течения заболевания при коморбидности увеличивает время постановки правильного диагноза. Коморбидность существенно влияет на прогноз заболевания и качество жизни. При увеличении числа ХНИЗ, значительно увеличивается риск смерти. При наличии 3–4 нозологий риск смерти

составляет 25%, при увеличении числа заболеваний >5 риск смерти достигает 80%. Распространенность коморбидности увеличивает рост инвазивности.

В многочисленных исследованиях доказано, что большинство ХНИЗ можно избежать, если снизить частоту поведенческих факторов риска (ФР): употребление табака, низкую физическую активность, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, ожирение.

Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из наиболее важных модифицируемых ФР. В России >40 млн взрослого населения имеет повышенное артериальное давление, однако лечатся лишь половина из них, и эффективность лечения составляет ~50% [4]. Наиболее значимые по вкладу в смертность и снижение выживаемости являются “традиционные” ФР [5].

Таким образом, исследования коморбидности показывают, что актуальным является ранее выявление ФР и специфических признаков коморбидных заболеваний, ассоциированных с АГ у взрослых пациентов, для их своевременной диагностики, профилактики и улучшения прогноза.

Известно, что структура заболеваемости и коморбидности может различаться у лиц, проживающих в различных социально-бытовых условиях, в частности в условиях крупных городов или сельской местности. Это определяется особенностями образа жизни людей, проживающих в сельской местности, среди которых можно отметить их более низкую мобильность, большую долю физического труда, особенности условий быта, социальной инфраструктуры и прочие факторы.

Однако в литературе недостаточно много исследований, посвященных изучению особенностей формирования коморбидности и ФР ее развития у лиц, проживающих в сельской местности.

В связи с этим целью представленной работы явился анализ особенностей формирования коморбидности и возрастных закономерностей распределения ФР у пациентов с АГ, проживающих в сельской местности.

Материал и методы

Объектом исследования являлись отчетные формы Мокшинской сельской амбулатории двух участков врачей общей практики Конаковского района Тверской области: основные показатели 2011–2015 гг.: годовые отчеты ф.30, в т.ч. 2500 “Медицинских карт амбулаторного больного”

Таблица 1

Гендерные особенности распределения ФР у 178 пациентов
(77 мужчин и 101 женщины) с АГ в определенные возрастные периоды
(по результатам ретроспективного исследования продолжительностью 25-35 лет)

ФР	Возраст и пол							
	18-23 лет		24-33 лет		34-43 лет		44-53 лет	
	М n (%)	Ж n (%)	М n (%)	Ж n (%)	М n (%)	Ж n (%)	М n (%)	Ж n (%)
Курение	74* (96,1%)	48* (47,5%)	74* (96,1%)	9* (8,9%)	74* (96,1%)	-* (0,0%)	74* (96,1%)	-* (0,0%)
Избыточная масса тела и ожирение	3 (3,9%)	5 (5,0%)	8 (10,4%)	16 (15,8%)	7 (9,1%)	7 (6,9%)	31 (40,3%)	37 (36,7%)
ГХС	6 (7,8%)	2 (2,0%)	2 (2,6%)	7 (6,9%)	1* (1,3%)	10* (9,9%)	37* (48,1%)	23* (22,8%)
Гиподинамия	- (0,0%)	1 (1,0%)	- (0,0%)	2 (2,0%)	1 (1,3%)	1 (1,0%)	4 (5,2%)	2 (2,0%)
Профессиональные вредности	2 (2,6%)	- (0,0%)	10* (13,0%)	-* (0,0%)	- (0,0%)	- (0,0%)	1 (1,3%)	- (0,0%)

Примечание: за 100% у мужчин принято общее количество мужчин с АГ (n=77), за 100% у женщин принято общее количество женщин с АГ (n=101), * — наличие статистически значимых различий в распространенности этого ФР между мужчинами и женщинами (точный тест Фишера).

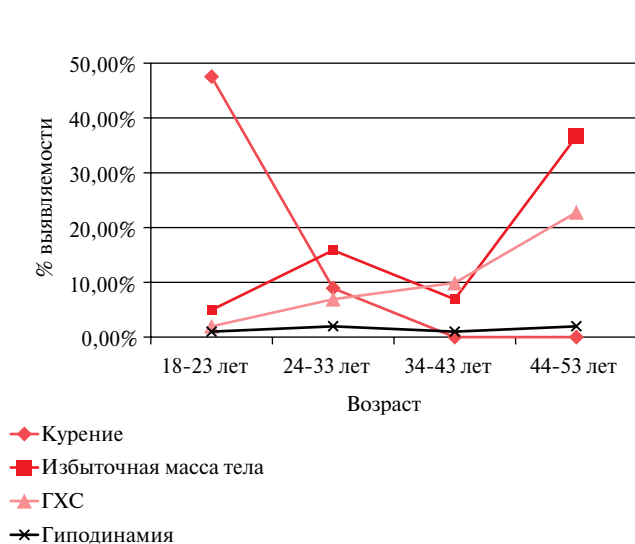


Рис. 1 Динамика выявления ФР у 101 женщины в течение жизни (с 18 до 53 лет).

Примечание: * — за 100% взяты 101 женщина.



Рис. 2 Динамика выявления ФР у 77 мужчин в течение жизни (с 18 до 53 лет).

Примечание: * — за 100% взяты 77 мужчин.

(УФ-025/у); “Контрольные карты диспансерного наблюдения” (форма УФ-030/у); “Карты учета дополнительной диспансеризации работающего гражданина” (форма № 131/у-ДД-10) и другие учетные формы о профилактических и дополнительных диспансеризациях работающих граждан. Из них были отобраны 350 (14% от всех изучаемых амбулаторных карт) амбулаторных карт пациентов в возрасте 44-53 лет (164 мужчины и 186 женщин), которые содержали более полную информацию о проводимой диспансеризации населения. Дополнительно было проведено анкетирование этой группы населения для более подробного ретроспективного анализа заболеваемости и наличия ФР продолжительностью до 25-35 лет. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Диагностические критерии ФР и других патологических состояний и заболеваний устанавливались со-

гласно критериям, рекомендованным Приложением № 2 Приказа Минздрава России от 03.12.2012г № 1006н.

Диагноз АГ устанавливали при регистрации артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст.; лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут., были отнесены к группе курящих; гиперхолестеринемия (ГХС) была диагностирована при повышении общего холестерина $\geq 5,00$ ммоль/л; гиподинамией устанавливали при ходьбе в умеренном или быстром темпе < 30 мин/сут.; избыточная масса тела — при индексе массы тела 25-29,9 кг/м², ожирение — при > 30 кг/м².

При статистической обработке и ретроспективном анализе медико-социальных данных пациентов с АГ продолжительностью 25-35 лет (до 18-летнего возраста каждого пациента в возрастной группе 44-53 лет) с целью выявления динамики появления основных ФР и ХНИЗ использовали пакет программ Statistica for Windows 6.0. Применен точный критерий Фишера и тест Стьюдента

Таблица 2

Структура возникновения и распределения ХНИЗ
у 178 пациентов с АГ в определенные возрастные периоды
(по результатам ретроспективного исследования глубиной 25-35 лет)

ХНИЗ	Возраст			
	18-23 лет n (%)	24-33 лет n (%)	34-43 лет n (%)	44-53 лет n (%)
АГ	31 (17,4%)	- (0,0%)	3 (1,5%)	144 (81,1%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	- (0,0%)
Хронический гастродуоденит	9 (34,6%)	14 (53,9%)	3 (11,5%)	- (0,0%)
Хронический холецистит	- (0,0%)	3 (11,5%)	7 (26,9%)	16 (61,5%)
Дорсопатия	- (0,0%)	- (0,0%)	2 (2,2%)	88 (97,8%)
Хроническая болезнь почек	1 (8,3%)	- (0,0%)	2 (16,7%)	9 (75,0%)
Сахарный диабет	1 (10,0%)	- (0,0%)	2 (20,0%)	7 (70,0%)

Примечание: за 100% взято количество пациентов с каждой нозологией в возрасте 44-53 лет.

Таблица 3

КИ для отдельных ХНИЗ в определенные промежутки времени

АГ				
Возраст	n	N	T	КИ (на 10000)
18-23	31	350	5	177.14286
24-33	0	319	10	0.00000
34-43	3	319	10	9.40439
44-53	144	316	10	455.69620
Язвенная болезнь				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	2	350	5	11.42857
24-33	6	348	10	17.24138
34-43	1	342	10	2.92398
44-53	0	341	10	0.00000
Хронический гастродуоденит				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	9	350	5	51.42857
24-33	14	341	10	41.05572
34-43	3	327	10	9.17431
44-53	0	324	10	0.00000
Хронический холецистит				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	0	350	5	0.00000
24-33	3	350	10	8.57143
34-43	7	347	10	20.17291
44-53	16	340	10	47.05882
Дорсопатия				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	0	350	5	0.00000
24-33	0	350	10	0.00000
34-43	2	350	10	5.71429
44-53	82	348	10	235.63218
Хроническая болезнь почек				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	1	350	5	5.71429
24-33	0	349	10	0.00000
34-43	2	349	10	5.73066
44-53	9	347	10	25.93660
Сахарный диабет				
Возраст	n	N	T	КИ
18-23	1	350	5	5.71429
24-33	0	349	10	0.00000
34-43	2	349	10	5.73066
44-53	7	347	10	20.17291

Примечание: КИ (кумулятивная инцидентность) = $n/(N \times T)$, где n — число ХНИЗ, N — размер выборки, T — величина временного интервала в годах.

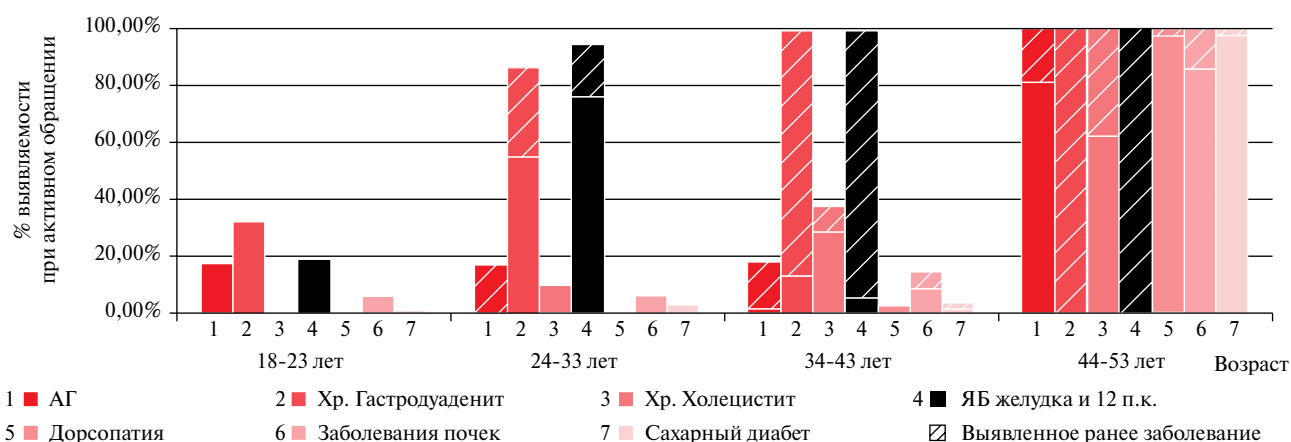


Рис. 3 Формирование коморбидности у пациентов с АГ в течение жизни (18-53 года).

Примечание: изменения статистически значимы для всех заболеваний, точный тест Фишера, $p < 0,001$. ЯБ — язвенная болезнь.

для повторных измерений. Пороговое значение статистической значимости 5%.

Результаты

АГ выявлена у 178 (50,86%) пациентов — 77 мужчин и 101 женщина ($p=0,101$). Диагностика АГ приходится преимущественно на периоды жизни 18-23 и 44-53 лет. Пациентов с АГ без выявленных ФР было 31 (17,42%) — 3 мужчин и 28 женщин, с одним или двумя ФР — 100 (56,18%) человек, с ≥ 3 ФР — 47 (26,4%), т.е. в группе пациентов с АГ 44-53 лет ФР имели 147 (82,58%) пациентов. Особенности распределения ФР у мужчин и женщин представлены в таблице 1.

На рисунках 1 и 2 приведены данные о наличии ФР в каждый временной промежуток: 18-23 лет, 24-33 лет, 34-43 лет, 44-53 лет, у пациентов с АГ. Основным ФР у мужчин на протяжении жизни оставалось курение. Несмотря на большой % курящих женщин 18-23 лет — 47,52%, почти все пациентки оставили вредную привычку к 34 годам. При дополнительном анкетировании 97% опрошенных ранее куривших женщин объясняли отказ от курения к 34 годам появлением детей в их семье. И только 3% опрошенных связывали отказ от курения с ухудшением состояния своего здоровья. Важно отметить, что хотя у мужчин распространенность избыточной массы тела с возрастом к 53 годам увеличилась чуть более чем у женщин — 40,3% и 36,6%, соответственно, различия в росте частоты, связанной с ней ГХС, выросли непропорционально — 48,05% и 22,77%, соответственно.

Выборочная распространенность ХНИЗ у пациентов с АГ когорты 45-54 лет в период с 18 лет до 45-54 лет составила: заболевания органов пищеварения у 61 (34,3%) человека, дорсопатии у 90 (50,1%), хроническая болезнь почек у 12 (6,7%), сахарный диабет у 10 (5,6%) человек. По нозологиям в возрасте 18-23 лет лидировала АГ — 31

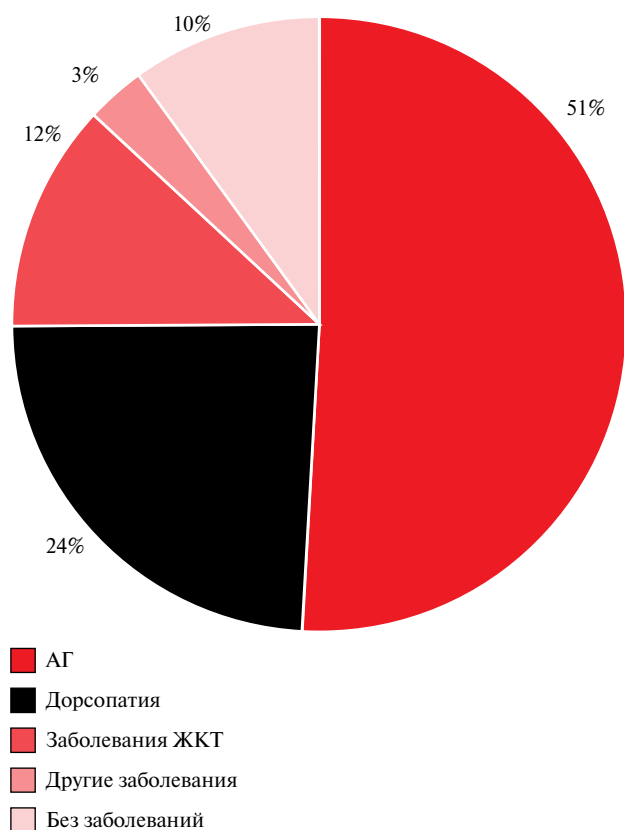


Рис. 4 Структура коморбидности у пациентов с АГ в возрасте 44-53 лет.

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

(17,41%) человек, в 24-33 лет — хронический гастродуоденит у 14 (53,9%), в 34-43 лет — хронический холецистит у 7 (26,9%), в 44-53 лет — АГ у 144 (81,06%) человек. В возрасте 34-43 лет отмечается наименьшее количество впервые выявленных ХНИЗ — 20 нозологий, наибольшее — в возрасте 44-53 лет — 258 нозологий (таблица 2). Кумуля-

тивная инцидентность для отдельных ХНИЗ в каждый временной промежуток представлена в таблице 3.

Таким образом, с 34 до 43 лет в исследуемой группе пациентов обнаружен “диагностический провал” — время наименьшего выявления заболеваний и период, когда клиническая симптоматика заболеваний еще слабо выражена, а трудовая активность пациентов достаточно высока. К 44-53 годам накапливаются ФР, прогрессируют метаболические и гормональные нарушения, формируются стойкие патоморфологические изменения. Это период самой высокой выявляемости АГ и максимальных значений ФР у исследуемых пациентов. Формирование коморбидности с 18 лет до 53 лет отражено на рисунке 3.

Сформированная коморбидность у жителей села имеет свои особенности (рисунок 4). Второе место после АГ занимает дорсопатия (24%), третье — заболевания желудочно-кишечного тракта (12%). Обращает на себя внимание тот факт, что хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные болезни у данной группы пациентов 44-53 лет встречаются редко, и составляют не более 3% в сумме с другими мало диагностируемыми нозологиями, а у пациентов с АГ вообще не были зарегистрированы.

Обсуждение

Уникальность настоящей работы заключается в том, что выполнен ретроспективный анализ на глубину 25-35 лет. Учитывая тот факт, что полученная информация была сверена по трем источникам: амбулаторные карты пациентов, анкетирование изучаемых пациентов и “Карты учета диспансеризации (профилактических медицинских осмотров)”, можно судить о достоверности картины формирования коморбидности у этой группы пациентов на фоне накопления ФР в течение жизни. В литературе, к сожалению, не были обнаружены исследования формирования коморбидности у одних и тех же пациентов за такой длительный временной промежуток.

Авторами изучалась распространенность ХНИЗ, анализ проводили не на репрезентативной выборке и его нельзя сравнивать с эпидемиологическими данными. Тем не менее, в обсуждении целесообразно привести в пример работы, которые оказались очень интересными. Результаты представленного исследования подтвердили тот факт, что АГ является ведущей патологией среди населения в РФ. Проблема раннего начала курения среди пациентов с АГ, преимущественно у лиц мужского пола, подтверждается также в исследовании 423 человек со средним возрастом обследуемых по медиане 22 года [6]. Наличие такого ФР как курение сохраняется у большинства

мужчин в течение всей жизни. Исследования авторов [7] (2006) у мужчин и женщин с АГ в возрасте $56,5 \pm 0,2$ и $60,3 \pm 0,2$ лет, соответственно, определяет соотношение частоты курения среди мужчин и женщин как 30:1

Полученное в исследованиях прогрессирующее показателем ГХС у мужчин свидетельствует в пользу того, что принадлежность к мужскому полу в настоящее время является самым значимым единственным ФР ранней смерти [8]. Быстрый рост частоты ГХС у мужчин ($p=0,021$) и у женщин ($p=0,043$), который наблюдают в возрасте с 34-43 до 44-53 лет (рисунки 1 и 2) также совпадает с результатами, полученными в работе (2016) [9] при исследовании пациентов с АГ: средний показатель общего холестерина в группе пациентов 20-35 лет — 5,0 ммоль/л (3,9-5,5), а в группе 36-45 лет — 6,2 ммоль/л (4,3-6,9). Статистически значимая связь липидного обмена с возрастом подтверждается работой (2014) [10] при изучении особенностей АГ у мужчин в разных возрастных диапазонах.

У 17,4% из 178 пациентов с АГ не были выявлены традиционные ФР, что дает основание для расширения списка изучаемых ФР при дальнейших исследованиях. Например, в работе (2000г) [8] из Медицинской школы Бостонского университета в “Стратификация риска при гипертонии: новые идеи из исследования Фремингема” считаются важными такие ФР при АГ, как повышение частоты сердечных сокращений, гипертрофии левого желудочка, маркеры хронического воспаления. Связь между АГ и ФР подтверждается и во многих других работах.

Заключение

Таким образом, у жителей сельской местности формирование коморбидности происходит преимущественно в возрасте 44-53 лет. Из особенностей коморбидности у этих пациентов следует отметить частое сочетание АГ с дорсопатиями, и относительно редкое — с хронической обструктивной болезнью легких и цереброваскулярными болезнями. Структура распределения ФР в течение жизни неоднородна и достигает максимальных значений (по количеству ФР у одного пациента и степени их выраженности) к периоду формирования коморбидности (кроме курения и профессиональных вредностей). Все рассматриваемые ФР более выражены у мужчин, чем у женщин.

В возрасте 34-43 лет наблюдается так называемый “диагностический провал” — период чрезвычайно низкой выявляемости заболеваний, в связи с чем необходимо особое внимание уделять именно этой возрастной категории с целью своевременного обследования и раннего выявления начальных стадий заболеваний.

Литература

- 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). Russian Journal of Cardiology 2014; 1 (105): 7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1 (105): 7-94. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
- Pedersen HS, Vestergaard M, Prior A, et al. The impact of socioeconomic status and multimorbidity on mortality: a population-based cohort study. Jensen Clinical Epidemiology 2017; 9: 279-89. DOI: 10.2147/CLEP.S129415.
- Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 95-109. DOI: 10.2147/COPD.S54473.
- Health care in Russia. 2015. Article collection Rosstat. Moscow, 2015. 174 p. (In Russ.) Здоровоохранение в России. 2015. Стат. сб. Росстат. М., 2015. 174 с. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. ISBN 978-5-89476-399-6.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control (data from 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, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Intensity of cardiovascular and behavioral risk factors in masked and stable arterial hypertension in young subjects. Arterial Hypertension 2016; 22 (3): 244-52. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы. Артериальная гипертония 2016; 22 (3): 244-52. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-244-252.
- Shalnova SA, Deev AD, Karpov YA. The arterial hypertension and ischemic heart disease in actual practice cardiologist. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (2): 73-80. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (2): 73-80.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000; 13(1), Pt. 2: 3-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678282> [Indexed for MEDLINE].
- Sumerkina VA, Chulkov VS, Golovneva ES, Chulkov VS. Age features of lipid, carbohydrate metabolism and hemostasis in young patients with different components of the metabolic syndrome. Arterial Hypertension 2016; 22 (6): 594-609. (In Russ.) Сумеркина В.А., Чулков В.С., Головнева Е.С., Чулков В.С. Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Артериальная гипертония 2016; 22 (6): 594-609. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-594-609.
- Pastukhov AV, Cherkashin DV, Solncev VN, et al. Peculiarities of arterial hypertension in men of different age ranges. Arterial Hypertension 2014; 20 (4): 296-306. (In Russ.) Пастухов А.В., Черкашин Д.В., Солнцев В.Н. и др. Особенности артериальной гипертензии у мужчин в разных возрастных диапазонах. Артериальная гипертония 2014; 20 (4): 296-306. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-4-296-306.

“Платиновая Унция XVIII” определила лидеров фармацевтической отрасли

Каждую весну в стране проходит значимое для фармацевтической индустрии событие — проведение Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

В течение почти четырёх месяцев Экспертный совет и Организационный комитет рассматривали и обсуждали заявки претендентов на конкурс. И до самого последнего момента — вскрытия конвертов — организаторы конкурса сохраняли интригу относительно программы самой Церемонии награждения, да и гости праздника не знали — кто станет лауреатом Премии “Платиновая Унция XVIII”. И вот 12 апреля отечественный приз “Фарм-Оскар” по номинациям вручен 23-м победителям.

Важная составляющая конкурса — это чистота и контроль подсчета голосов экспертов. Ей традиционно занимается компания “Эрнст и Янг”. В процессе проверки были выявлены 6 голосов экспертов с некорректным голосованием за “родную” компанию, препарат или проект. Данные голоса аннулированы и не учитывались при подведении итогов голосования, так как контроль и качество — базис как фарминдустрии, так и Всероссийского конкурса профессионалов фармацевтической отрасли “Платиновая Унция”.

Отдельные слова благодарности от Организаторов конкурса представителям прессы. Это генеральным информационным спонсорам — “Европейская Медиагруппа” и “Бионика Медиа”, которые приняли

активное участие в информационной подготовке и освещении Церемонии награждения. Хочется отметить, что количество видеокамер, фотокорроров и корреспондентов на празднике было не меньше чем на Каннском фестивале, причем прямую трансляцию праздника впервые показали на “Фармвестник-ТВ”. А тот кто не желал общаться с прессой смог поразвлекаться в специальной фотозоне, спонсором которой выступил препарат “Фосфоглив”.

“Платиновая Унция” — это не только яркий праздник профессионалов фарминдустрии, но и благотворительная акция. Организаторы подготовили для гостей “Благотворительную арт-галерею” и аукцион картин, средства от продажи которых направлены в благотворительный фонд “Подсолнух” **Тимура Бекмамбетова**. Высоко оценены меценаты: компания “Неофарм”, основатель компании **Евгений Олегович Нифантьев**, компания “ААРОН ЛЛОЙД”, генеральный директор **Юрий Витальевич Уляшев**, “Школа Искусств Перотти”, основатели школы **Светлана и Федерико Перотти** (Москва — Верона). Отмечены и индивидуальные благотворители: **Владислав Николаевич Шестаков**, директор ФБУ “Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик”, художник **Владислав Штельц**, а также **Герман Иноземцев**, главный редактор газеты “Фармацевтический вестник” (www.pharmvestnik.ru), “Фармвестник-ТВ”. Главным спонсором “Благотворительной арт-галереи” стала компания “Материя Медика”.

Связь маркеров миокардиальной дисфункции и системного воспаления со структурно-функциональными показателями легких у пациентов с инфарктом миокарда

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.
ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
Кемерово, Россия

Цель. Изучить структурно-функциональные изменения легких у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) с наличием и отсутствием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также их связь с миокардиальной дисфункцией и системным воспалением.

Материал и методы. Включены 189 пациентов с ИМ $\uparrow$ ST: 1 группа — пациенты с ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, 2 — пациенты с ИМ $\uparrow$ ST без патологии легких. Группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам. Исследование функции легких и забор крови выполнялись на 10-12 сут. ИМ $\uparrow$ ST. Для сравнения показателей, отражающих структурно-функциональные изменения легких и сопоставления концентрации С-реактивного белка (СРБ) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сформирована группа контроля из лиц без патологии легких, которая была сопоставима по полу и возрасту с больными ИМ $\uparrow$ ST.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ выявлены более высокие значения показателей, характеризующие долю остаточных объемов в структуре легких. Более высокий уровень остаточного объема (RV) отмечен также у больных ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ по сравнению с группой контроля, однако отношение RV/общая емкость легких (TLC) не превысило нормативных значений. В обеих группах оказались меньшие значения диффузионной способности легких (DLCO)

по сравнению с группой контроля. Наименьшие значения DLCO выявлены у пациентов + ХОБЛ. Концентрация NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) и СРБ (H=38,6; p<0,001) у пациентов с ХОБЛ значимо превышала концентрацию этих маркеров у больных ИМ $\uparrow$ ST без ХОБЛ и лиц группы контроля. Выявлены отрицательные корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с объемом форсированного выдоха за 1 сек, модифицированным индексом Тиффно, DLCO и положительные с показателями внутригрудного объема, RV/TLC.

Заключение. У пациентов с ИМ $\uparrow$ ST выявлено увеличение доли остаточных объемов в структуре легких. В большей степени уровень остаточных объемов повышен у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST + ХОБЛ. Обнаружены ассоциации NT-proBNP и СРБ со структурно-функциональными параметрами легких вне зависимости от наличия ХОБЛ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гиперинфляция, С-реактивный белок, NT-proBNP.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 24–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-24-28>

Поступила 20/03-2018

Принята к публикации 03/04-2018

Relation of the markers of myocardial dysfunction and systemic inflammation with structural and functional parameters of the lungs in myocardial infarction patients

Polikutina O. M., Slepynina Y. S., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the structural and functional changes in the lungs of ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients with absence or presence of chronic obstructive lung disease (COPD), and the relation with myocardial dysfunction and systemic inflammation.

Material and methods. Totally, 189 STEMI patients included: group 1 — STEMI with COPD of moderate and mild grade, 2 — STEMI with no lung pathology. Groups were comparable by clinical and anamnestic parameters. Assessment of lung function and blood collection were done at 10-12 day of STEMI. For comparison of the parameters representing structural and functional changes in the lungs and comparison of C-reactive protein (CRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration, a control group was formed with no pulmonary pathology, comparable by age and sex with the STEMI patients.

Results. In COPD patients, higher values revealed of the parameters representing the part of residual volumes in pulmonary structure. Higher residual volume (RV) was found also in STEMI and no COPD comparing to controls, however the relation RV/TLC (total lung capacity) was not higher than normal range. In both groups there were lower values of diffusion lung capacity (DLCO) comparing to controls. The lowest DLCO found in COPD patients. Concentration of NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) and CRP (H=38,6; p<0,001) in COPD was significantly higher in STEMI with no COPD patients than in controls. The negative correlations found for NT-proBNP and CRP with forced expiratory volume 1 sec, FEV1/FVC1, DLCO, and positive — with the values of thoracic volume, RV/TLC.

Conclusion. In STEMI patients the increase revealed of residual lung volumes. Mostly the level of residual volumes is high in STEMI and COPD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-35-81

e-mail: ompol@rambler.ru

[Поликутина О. М.* — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, Слепынина Ю. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, Баздырев Е. Д. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор].

patients. There are associations of NT-proBNP and CRP with structural and functional parameters of the lungs regardless of COPD.

Key words: myocardial infarction, chronic obstructive lung disease, pulmonary hyperinflation, NT-proBNP.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 24–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-24-28>

ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛГИ — легочная гиперинфляция, СРБ — С-реактивный белок, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по уровню гемоглобина на день исследования, ERV — резервный объем выдоха, FEV1 — объем форсированного выдоха за 1 сек, FEV1/FVC — модифицированный индекс Тиффно, FVC — форсированная жизненная емкость легких, IC — емкость вдоха, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, RV — остаточный объем, RV/TLC — соотношение остаточного объема и общей емкости легких, SVC — жизненная емкость легких, TGV — внутригрудной объем, TLC — общая емкость легких.

Исследования последних лет убедительно показали, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не только увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда (ИМ), но и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Это может быть обусловлено наличием общих факторов риска и звеньев патогенеза, а также тесным взаимодействием бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем [2, 3].

В качестве одного из факторов, влияющих на развитие кардиальной патологии у больных ХОБЛ, рассматривается изменение структуры легочных объемов и формирование легочной гиперинфляции (ЛГИ). ЛГИ способствует нарастанию одышки, ухудшению клинического течения ХОБЛ, а также оказывает механическое воздействие на левый желудочек, затрудняя работу сердца и увеличивая риск развития сердечно-сосудистой патологии [3, 4].

В ряде исследований показано, что у больных ХОБЛ отмечается более высокая концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Это может быть связано как с дисфункцией правого желудочка, так и с формированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Есть предположения, что повышение концентрации натрийуретических пептидов при ХОБЛ обусловлено формированием ЛГИ и сердечной недостаточности [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений легких у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) + и - ХОБЛ, а также их связи с миокардиальной дисфункцией и выраженностью системного воспаления.

Материал и методы

Исследование проведено в 2009–2012 гг на базе НИИ КПССЗ. Протокол исследования разработан согласно Хельсинкской декларации и соответствовал стандартам локального этического комитета учреждения. Добровольное информированное согласие подписано всеми участниками исследования.

В исследование вошли больные ИМ[↑]ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, так и без патологии легких, способные выполнить процедуру исследования респираторной системы.

Критерии исключения: ХОБЛ в стадии обострения, аневризма левого желудочка, значимые нарушения ритма и проводимости, тяжелая сопутствующая соматическая

патология, в т.ч. сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточности, анемия, со снижением уровня гемоглобина в крови <110 г/л.

Диагноз ИМ (ВНОК 2007) и ХОБЛ (GOLD, 2008) устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями на начало исследования.

Включены 189 больных ИМ[↑]ST, которые, в зависимости от наличия ХОБЛ, были разделены на две группы: в 1 группу вошли пациенты с ИМ[↑]ST + ХОБЛ средней и легкой степеней тяжести, во 2 — больные ИМ[↑]ST без патологии легких.

Преобладающее число пациентов 1 группы имело среднюю степень тяжести ХОБЛ — 71 (86,6%) человек, длительность заболевания составила 8 (6;9) лет.

Не выявлено значимых различий по составу групп и анамнестическим характеристикам (таблица 1).

Характеристики ИМ[↑]ST в исследуемых группах были сопоставимы по глубине ($p=0,6173$), локализации ИМ ($p=0,3452$), классу острой сердечной недостаточности по классификации Killip ($p=0,3777$) и количеству эндоваскулярных процедур ($p=0,9011$).

Всем пациентам произведена коронароангиография, процедура чрескожного коронарного вмешательства выполнена у 77 (93,9%) пациентов 1 группы, и у 100 (93,5%) пациентов 2 группы ($p=0,9011$).

Медикаментозная терапия на госпитальном этапе также была сопоставима в обеих группах, включая применение β -адреноблокаторов — у 75 (91,5%) пациентов + ХОБЛ и у 104 (97,2%) - ХОБЛ ($p=0,0986$).

Для сравнения показателей, отражающих структурно-функциональные изменения легких и сопоставления концентрации С-реактивного белка (СРБ) и NT-proBNP сформирована группа контроля из лиц без патологии легких, которая была сопоставима по полу ($\chi^2=0,54$; $p=0,7642$) и возрасту ($H=2,11$; $p=0,3470$) с больными ИМ[↑]ST.

Все больные прошли стандартное клинико-инструментальное обследование, забор крови и исследование функции легких выполнялись на 10–12 сут. течения ИМ. Концентрации СРБ и NT-proBNP в плазме крови определены иммуноферментным методом (тест-система BIOMEDICA (Словения)) согласно инструкции изготовителя.

Всем пациентам выполнено исследование функции легких на диагностическом компьютеризированном комплексе Medgraphics ELIT DL (США) по стандартному протоколу. Результаты представлены в виде процентов от должных величин и рассчитаны прилагаемой компьютерной программой “Breeze Suite 6.2” по формулам Европейского сообщества угля и стали (ECCS) с учетом расы, возраста, пола, массы тела и роста человека. На основании значений постбронходилатационных показателей объема форсированного выдоха за 1 сек (FEV1) и модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC) оценена степень тяжести ХОБЛ (GOLD, 2008). Определялись:

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Признаки	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	p
Всего мужчин, n (%)	64 (78,1)	88 (82,2)	0,4714
Возраст, лет	59 (52;64)	54 (51;63)	0,2086
Данные анамнеза			
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (81,7)	85 (79,4)	0,6935
Стенокардия, n (%)	26 (31,7)	37 (34,6)	0,6756
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	9 (10,9)	16 (14,9)	0,4212
Гиперхолестеринемия, n (%)	17 (20,7)	23 (21,5)	0,8940

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели легких в группах исследования

Показатели	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	Контрольная группа, n=27	p
FVC, %	77 (69;87)	96 (90;106)	95 (90;105)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,9736 p ₁₋₃ <0,001
FEV1, %	66 (54;75)	97 (92;106)	98 (92;102)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,6391 p ₁₋₃ <0,001
SVC, %	80 (74;99)	96 (90;101)	101 (92;106)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0882 p ₁₋₃ <0,001
IC, %	82 (66;92)	104 (90;112)	119(105;134)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0008 p ₁₋₃ <0,001
ERV, %	98 (65;130)	94 (74;108)	83 (73;89)	p ₁₋₂ =0,5022 p ₂₋₃ =0,0653 p ₁₋₃ =0,1519
RV, %	118 (95;151)	100 (90;108)	91 (84;104)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0472 p ₁₋₃ <0,001
TGV, %	117 (104;135)	99 (82;110)	86 (84;93)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0070 p ₁₋₃ <0,001
TLC, %	98 (91;108)	101 (91;107)	96 (91;102)	p ₁₋₂ =0,8699 p ₂₋₃ =0,1377 p ₁₋₃ =0,2135
RV/TLC, %	41 (35;54)	29 (24;36)	30 (24;35)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,9348 p ₁₋₃ <0,001
DLCO, %	62 (55;70)	84 (71;97)	92,5 (87;101)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0198 p ₁₋₃ <0,001

форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV1, FEV1/FVC, жизненная емкость легких (SVC), общая емкость легких (TLC), внутригрудной объем (TGV), емкость вдоха (IC), резервный объем выдоха (ERV), остаточный объем (RV), соотношение RV и TLC (RV/TLC), диффузионная способность легких по монооксиду углерода, скорректированная по уровню гемоглобина на день исследования (DLCO).

При статистическом анализе использован пакет программ Statistica 8.0 (США). Количественные данные приведены в виде медианы и процентилей (Me, 25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков между двумя несвязанными группами проведено непараметрическим U-критерием Манна-Уитни; сравнение трех независимых групп — тестом Краскела-Уоллиса; частоты распространения признаков в группах — критерием χ^2 .

Наличие связи между количественными данными изучалось корреляционным анализом по методу Спирмена. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

У больных + ХОБЛ форсированные показатели выдоха закономерно имели меньшие значения, также выявлены значимо меньшие значения SVC и IC по сравнению с больными - ХОБЛ и контрольной группы (таблица 2).

У пациентов 1 группы наблюдения выявлены более высокие значения RV и RV/TLC. Это указывает на увеличение доли остаточных объемов легких у пациентов + ХОБЛ при сопоставимом уровне TLC

Таблица 3

Концентрации СРБ и NT-proBNP в исследуемых группах

Показатели	1 группа: больные ИМ [↑] ST + ХОБЛ, n=82	2 группа: больные ИМ [↑] ST - ХОБЛ, n=107	Контрольная группа, n=27	p
NT-proBNP, моль/мл	28,9 (17,7;69,5)	15,4 (11,2;30,3)	9,0 (5,6;13,6)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
СРБ, г/л	7,1 (3,5;13,9)	3,6 (2,4;4,7)	2,7 (1,7;3,7)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,0092 p ₁₋₃ <0,001

Таблица 4

Корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с показателями функции легких у больных ИМ[↑]ST с наличием и отсутствием ХОБЛ

Показатели		FEV1, %	FEV1/FVC, %	DLCO, %	TGV, %	RV/TLC, %
NT-proBNP, фмоль/мл	r	-0,3049	-0,4049	-0,3951	0,2407	0,1901
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,0003	0,0053
СРБ, г/л	r	-0,3597	-0,3468	-0,4395	0,1356	0,2763
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,0463	<0,001

с пациентами 2 группы. Этот факт подтверждают уровни TGV, указывающие на значимое увеличение внутригрудного объема газа у пациентов + ХОБЛ. Следует отметить, что выявлен более высокий уровень RV легких у больных ИМ[↑]ST - ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, однако соотношение RV/TLC было сопоставимо с группой контроля, и не превысило нормативных значений. Больные ИМ[↑]ST 1 и 2 групп продемонстрировали меньшие значения DLCO по сравнению с группой контроля. Наименьшие значения диффузионной способности выявлены у пациентов + ХОБЛ. Медиана DLCO у пациентов без ХОБЛ находилась в пределах нормативных значений, однако ее уровень был ниже по сравнению с группой контроля (таблица 2).

Выявлены более высокие концентрации NT-proBNP (H=41,6; p<0,001) и СРБ (H=38,6; p<0,001) в сыворотке крови у больных ИМ[↑]ST + ХОБЛ по сравнению с больными - ХОБЛ и группой контроля (таблица 3).

Отмечены отрицательные корреляционные связи концентраций NT-proBNP и СРБ с показателями, характеризующими степень обструкции дыхательных путей — FEV1, FEV1/FVC, и с DLCO, и положительные — с показателями, отражающими уровень газа в грудной клетке — TGV, RV/TLC (таблица 4).

Таким образом, у пациентов с ИМ[↑]ST обнаружено увеличение доли RV в структуре легких. В большей степени уровень RV повышен у пациентов с ИМ[↑]ST + ХОБЛ. Выявлены ассоциации маркера миокардиальной дисфункции — NT-proBNP и воспаления — СРБ, со структурно-функциональными параметрами легких вне зависимости от наличия ХОБЛ.

Обсуждение

Развитие обструкции периферических дыхательных путей + ХОБЛ препятствует выходу воздуха из легких, создавая “воздушные ловушки” и приводит

к формированию ЛГИ. Формирование ЛГИ происходит уже на ранних стадиях ХОБЛ, что является одним из механизмов развития одышки при физической нагрузке (динамическая гиперинфляция) [3, 7].

Можно предполагать, что прогрессирование ХОБЛ, оцененное по степени снижения показателя FEV1, будет способствовать увеличению выраженности симптомов. Это подтверждено и рядом исследователей, которые отметили наличие связи между показателями спирометрии и выраженностью одышки [8]. Однако было обращено внимание на низкую корреляцию FEV1 и одышки при ХОБЛ [9]. Вероятно, у пациентов с бронхиальной обструкцией одышка имеет многокомпонентный характер, и в ее формировании значительная роль принадлежит ЛГИ [3].

В настоящем исследовании у пациентов с ИМ + ХОБЛ выявлено закономерное снижение форсированных вентиляционных потоков и показателей динамических легочных объемов, обусловленное наличием обструкции дыхательных путей, а также показаны меньшие значения показателя SVC по сравнению с другими группами наблюдения. При этом не зафиксировано изменений SVC в группе без патологии легких, несмотря на обсуждаемый факт снижения этого показателя в остром периоде ИМ [10].

Известно, что проявлением ЛГИ является увеличение остаточных и снижение инспираторных объемов легких [3], что подтверждено в представленном исследовании. Зарегистрированы более высокие значения показателей, отражающие долю RV в структуре легких — TGV, RV, RV/TLC, а также меньшие значения IC в группе + ХОБЛ. При этом медиана RV соответствовала нормативным значениям, а медиана отношения RV/TLC находилась в пределах умеренных изменений объемов легких. Данный факт свидетельствует о формировании ЛГИ у пациентов с сердечно-легочной патологией в сочетании + ХОБЛ даже легкой и средней степеней тяжести.

Однако в группе больных ИМ - ХОБЛ также выявлено преобладание уровней RV, TGV и уменьшение IC по сравнению с контрольной группой. Это указывает на формирование элементов ЛГИ и при изолированном ИМ. Потенциальным механизмом ее развития может являться субклинический (или клинически выраженный) отек легких, возникающий в результате синдрома малого сердечного выброса, приводящий к гипоксии, экспрессии воспалительных медиаторов и по-вышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [11].

В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ оказались более низкими значения показателя диффузионной способности легких. Ранее показано, что изменения DLCO могут быть обусловлены наличием субклинического (внутриканевого) отека альвеолярно-капиллярной мембраны, а также ее повреждением в результате воздействия медиаторов воспаления, фиброза и гипоксии [12, 13].

В представленном исследовании выявлена отрицательная корреляция между уровнем СРБ и DLCO, что подтверждает наличие связи между процессами воспаления и диффузионной способностью легких у пациентов с ИМ. Более высокая концентрация СРБ, показанная выше у пациентов с сочетанной патологией, может способствовать повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны и, как следствие, оказывать влияние на снижение DLCO.

Пациенты с ИМ[↑]ST + ХОБЛ в настоящем исследовании продемонстрировали более высокий уровень NT-proBNP как в сравнении с больными ИМ[↑]ST - ХОБЛ, так и с контрольной группой.

Повышение уровня натрийуретических пептидов может являться предиктором неблагоприятного исхода ИМ независимо от состояния респираторной системы, кроме этого их высокая концентрация может ассоциироваться с выраженностью дисфункции правого желудочка [5, 14]. Со своей стороны, дисфункция правого желудочка, характерная для пациентов с хроническими заболеваниями легких, самостоятельно вносит вклад в повышение уровня натрийуретических пептидов [15].

В выполненном исследовании выявлена взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и показателями функции легких — FEV₁, FEV₁/FVC, а также уровнем RV — TGV, RV/TLC. Это сравнимо с результатами исследования [6], по предположению которых увеличение концентрации натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ может быть обусловлено формированием ЛГИ. Однако механизмы повышения натрийуретических пептидов у пациентов со стабильной ХОБЛ до конца не изучены. Высказано предположение (2008), что повышение уровня NT-proBNP при ХОБЛ отчасти обусловлено гипоксией, которая приводит к росту давления в легочной артерии и последующей дилатации миокарда [16].

Заключение

В формирование ЛГИ вносит вклад не только ХОБЛ, но и изменения, возникшие при ИМ. Можно предполагать, что более высокие уровни NT-proBNP, СРБ, и более низкие значения DLCO у пациентов + ХОБЛ наблюдались еще до развития ИМ, но еще более усугубились при остром коронарном событии.

Литература

- De Miguel Diez J, Morgan CJ, Garcia JR. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 305-12. DOI: 10.2147/COPD.S31236.
- MacLay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143: 798-807. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x.
- O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice* 2015; 1: 4. DOI: 10.1186/s40749-015-0008-8.
- Mamaeva MG, Demko IV, Kraposhina AJu, et al. Features of remodeling in left and right heart in patients with COPD comorbid with CHD. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 6: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25512> (15.02.2018). (In Russ.) Мамаева М.Г., Демко И.В., Крапошина А.Ю. и др. Особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у больных ХОБЛ коморбидных с ИБС. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 6: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25512> (15.02.2018).
- Mueller C, Breidhardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 4-12.
- Mansour AE, Abdelsamad AA, Arman MM. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2012; 61: 297-300. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2012.09.009.
- O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; 4: 225-36.
- Mr Jolić SM, Popović B. Relationship between spirometry and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. 10th International Scientific Conference "Science and Higher Education in Function of Sustainable Development", Serbia 2017; 4: 43-51. <http://sed.vpts.edu.rs/CD%20Proceedings%202017/proceedings/4-8.pdf>.
- Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, et al. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247-51.
- Gray B, Hyde R, Hodges M, et al. Alterations in lung volume and pulmonary function in relation to hemodynamic changes in acute myocardial infarction. *Circulation* 1979; 59: 551-9.
- Chuchalin AG. Pulmonary edema: physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema (part 1). *Russian medical Journal* 2005; 13 (21): 1374-82. (In Russ.) Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких (часть 1). *Русский медицинский журнал* 2005; 13 (21): 1374-82.
- Cattadori G, Wasserman K, Meloni C, et al. Alveolar membrane conductance decreases as BNP increases during exercise in heart failure. *Rationale for BNP in the evaluation of dyspnea. Card Fail* 2009; 15 (2): 136-44. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.10.002.
- Guazzi M, Arena R, Guazzi MD. Evolving changes in lung interstitial fluid content after acute myocardial infarction: mechanisms and pathophysiological correlates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (3): 1357-64. DOI: 10.1152/ajpheart.00866.2007.
- Mayr A, Mair J, Schocke M, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147 (1): 118-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.537.
- Bajmakanova GE, Avdeev SN. Diagnostic and prognostic significance of the terminal n-segment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2011; 6: 80-6. (In Russ.) Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2011; 6: 80-6.
- Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133 (5): 1088-94. DOI: 10.1378/chest.07.1959.

Сонно-подключичное шунтирование при окклюзии первой порции подключичной артерии и мультифокальном атеросклерозе: результаты пятилетнего наблюдения

Тарасов Р. С.¹, Казанцев А. Н.¹, Бурков Н. Н.¹, Ануфриев А. И.¹, Шабаетв А. Р.¹, Лидер Р. Ю.², Миронов А. В.¹, Барбараш Л. С.¹

¹ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово; ²ФГБОУ ВО “Кемеровский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кемерово, Россия

Цель. Анализ частоты и структуры госпитальных и пятилетних послеоперационных осложнений у пациентов с окклюзией первой порции подключичной артерии и мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование включены 45 пациентов, которым проводили сонно-подключичное шунтирование в период 2008–2015 гг.

Результаты. В госпитальном периоде значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. Среди осложнений в единичных случаях диагностировали парезы голосовой связки, купола диафрагмы, лимфорею. По результатам проведенного исследования значимые кардиоваскулярные события произошли только в отдаленном периоде наблюдения, и были связаны с ожиданием следующего этапа реваскуляризации.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность стратификации риска и выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в данной когорте больных, что невозможно без дальнейшего развития персонализированного подхода.

Ключевые слова: окклюзия первой порции подключичной артерии, сонно-подключичное шунтирование, мультифокальный атеросклероз, отдаленные результаты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-29-34>

Поступила 07/07-2017

Принята к публикации 01/02-2018

Carotid-subclavian grafting in occlusion of the first portion of subclavian artery and multifocal atherosclerosis: five year follow-up data

Tarasov R. S.¹, Kazantsev A. N.¹, Burkov N. N.¹, Anufriev A. I.¹, Shabaev A. R.¹, Lider R. Yu.², Mironov A. V.¹, Barbarash L. S.¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health. Kemerovo, Russia

Aim. Analysis of the prevalence and structure of hospital and five year postsurgical complications in patients with occlusion of the first portion of subclavian artery and multifocal atherosclerosis.

Material and methods. To the study, 45 patients included, who had underwent carotid-subclavian shunting during 2008–2015.

Results. In hospital period of follow-up there were no significant adverse cardiovascular events. Among the complications, in several cases there were vocal cords paresis, paresis of the diaphragm dome, lymphorrhea. The study shows that significant cardiovascular events occurred only in long term of the disease period and were related to the following stage of revascularization.

Conclusion. The obtained results underscore the significance of risk stratification and selection of the optimal strategy of revascularization in the cohort of patients, that is impossible unless an approach is personified.

Key words: subclavian artery first portion occlusion, carotid-subclavian graft, multifocal atherosclerosis, long-term results.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-29-34>

БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндоартерэктомия, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, пПКА — первая порция подключичной артерии, СПШ — сонно-подключичное шунтирование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EuroScore II — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS SCORE — Society of Thoracic Surgeons score, SYNTAX Score — Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-34-10, +7 (923) 616-77-79

e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

[Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, м.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Бурков Н. Н. — к.м.н., сосудистый хирург, н.с. лаборатории биопротезирования, Ануфриев А. И. — сердечно-сосудистый хирург, Шабаетв А. Р. — нейрохирург, Лидер Р. Ю. — студент, Миронов А. В. — зав. отделением нейрохирургии, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАН].

Введение

Первая порция подключичной артерии (ппПКА) проходит от устья до отхождения позвоночной артерии. Ее стенотические изменения часто носят бессимптомный характер, однако формирование окклюзии этого сегмента может сопровождаться ишемическими поражениями головного мозга. Как правило, причиной вертебро-базиллярной недостаточности, помимо препятствия кровотоку в ПКА и позвоночной артерии, является позвоночно-подключичное обкрадывание или стилл-синдром, проявляющийся не только острым нарушением мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атакой (ОНМК/ТИА), но и ишемией верхних конечностей, особенно при физической нагрузке [1]. Такое состояние является основным показанием для хирургической коррекции в объеме сонно-подключичного шунтирования (СПШ) [1-3]. Стенотические поражения ппПКА чаще всего носят бессимптомный характер, поэтому в подавляющем большинстве случаев пациент попадает в поле зрения сердечно-сосудистого хирурга в стадии окклюзии артерии. Нередко эти пациенты имеют выраженный неврологический дефицит и сопутствующие заболевания, в связи с чем хирургическая коррекция для них может представлять высокий риск [1, 3]. Особый интерес представляют результаты СПШ в когорте пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА). Их количество в структуре операций СПШ не превышает 10% [1, 3, 4]. В связи с этим, имеет место дефицит крупных исследований, представляющих отдаленные результаты СПШ в целом, и у больных МФА в частности.

В настоящее время в литературе недостаточно информации о частоте и структуре неблагоприятных событий в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с окклюзией ппПКА и МФА [3, 4]. Согласно ряду исследователей, каждому пятому больному, направляющемуся на реваскуляризацию головного мозга, требуется вмешательство на коронарных артериях [2-5]. Острота этого вопроса заключается в определении способа реваскуляризации для этой группы больных ввиду высокой вероятности развития осложнений как в церебральном, так и венечном сосудистых бассейнах [2, 5]. Основываясь на современных отечественных и зарубежных рекомендациях, решающую роль в выборе оптимальной стратегии лечения у пациентов с МФА играет мультидисциплинарная команда, работающая на основе алгоритмов, принятых в конкретном лечебном учреждении [4, 6]. В ее задачи входят: оценка клинического состояния пациента и сопутствующих заболеваний, выявление ведущей патологии, определение анатомии коронарных и брахиоцефальных артерий (БЦА), анализ технических возможностей приме-

нения арсенала хирургических способов лечения: открытая, эндоваскулярная, гибридная, стратификация риска, его минимизация, определение стратегии хирургии, ее сочетанность/последовательность, сроки [4, 6].

Цель настоящего исследования — анализ частоты и структуры госпитальных и пятилетних послеоперационных осложнений у пациентов с окклюзией ппПКА и МФА.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов, которым выполняли СПШ в период 2008-2015гг. Критериями включения были: наличие окклюзии ппПКА и МФА. Под МФА понимали наличие стенотических изменений ($\geq 30\%$) в двух или трех артериальных бассейнах — коронарных артерий (КА), БЦА, артерий нижних конечностей. Критериями исключения — выраженный неврологический дефицит и/или наличие тяжелой патологии, значительно лимитирующей периоперационную выживаемость, что являлось поводом к отказу в хирургической коррекции. Средний период наблюдения составил $64,6 \pm 14,3$ мес. (≈ 5 лет).

Пациентов оценивали, используя две прогностические шкалы EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation): выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического состояния и риск хирургических осложнений (<http://www.euroscore.org/calc>) и SYNTAX Score (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery): выраженность коронарного атеросклероза (<http://www.rnoik.ru/files/syntax>), рассчитанных с использованием соответствующих интерактивных калькуляторов. Выбор стратегии хирургического лечения осуществляла мультидисциплинарная команда на основе комплекса клинико-инструментальных данных, выраженности коронарного атеросклероза, риска хирургического вмешательства по шкале EuroScore II, существующих рекомендаций и внутренних протоколов. В состав команды входили сердечно-сосудистый хирург, специалист по рентгеноэндоваскулярному лечению, кардиолог, невролог, анестезиолог.

Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК/ТИА, дисфункция сонно-подключичного шунта. Динамика прогрессирования атеросклероза во внутренних сонных артериях (ВСА) оценивалась с использованием анализа Anova пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Исследуемая выборка пациентов характеризовалась преобладанием лиц мужского пола. Подавляющее большинство больных имели стенокардию 1-2 функциональных классов, треть — постинфарктный кардиосклероз. Каждый седьмой страдал сахарным диабетом, каждый третий — ожирением. Четверть пациентов перенесли вмешательства на КА или БЦА в анамнезе, более половины — ОНМК/ТИА (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатели	n	%
Период наблюдения, мес.	64,6±14,3	
Возраст	61,2±5,4	
Мужской пол	35	77,7
Безболевого ишемия миокарда	6	13,3
СН 1-2 ФК	39	86,6
ПИКС	13	28,8
СД	7	15,5
ХОБЛ	4	8,9
ХПН	6	13,3
ХИНК ≥26 степень	11	24,4
МФА с поражением трех артериальных бассейнов	45	100
Дислипидемия	45	100
Ожирение	18	40
ФВ ЛЖ		57,5±3,9
ФВ ЛЖ <55%	10	22,2
Легочная гипертензия	5	11,1
Аневризма левого желудочка	2	4,4
EuroScore II	2,8±1,7	
ЧКВ в прошлом	14	31,1
КШ в прошлом	10	22,2
КЭЭ в прошлом	6	13,3
Стентирование ВСА в прошлом	2	4,4
ОНМК/ТИА в прошлом	27	60
Двухсторонние стенозы ВСА	9	20
Окклюзия ВСА	6	13,3

Примечание: ФК — функциональный класс, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ЭКС — электрокардиостимулятор, СН — стенокардия напряжения, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатели	n	%
Окклюзия ппПКА справа	3	6,6
Окклюзия ппПКА слева	42	93,3
Гемодинамически незначимые стенозы артерий н/к	44	97,7
Однососудистое поражение КА	11	24,4
Многососудистое поражение КА	33	73,3
СтЛКА + 1 КА	1	2,2
SYNTAX SCORE, баллы	16,9±7,1	

Примечание: СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, н/к — нижние конечности.

По результатам ангиографии все больные имели атеросклеротическое поражение трех артериальных бассейнов. У каждого пятого выявлялись двусторонние гемодинамически значимые стенозы ВСА, у подавляющего большинства — многососудистое поражение русла КА, так что показатель SYNTAX

Таблица 3

Периоперационная характеристика СПШ и стратегия реваскуляризации

Показатели	n	%
Время пережатия ОСА, мин	16±2,1	
Время пережатия ПКА, мин	18±1,9	
Стратегия реваскуляризации		
1 этап стентирование ВСА — 2 этап СПШ	2	4,4
1 этап КШ — 2 этап КЭЭ — 3 этап СПШ	1	2,2
1 этап КШ — 2 этап СПШ	9	20
1 этап КЭЭ — 2 этап СПШ	2	4,4
1 этап КЭЭ — 2 этап СПШ — 3 этап КШ	3	6,6
1 этап СПШ — 2 этап КЭЭ	2	4,4
1 этап СПШ — 2 этап КШ	3	6,6
1 этап СПШ — 2 этап ЧКВ	4	8,9
1 этап СПШ — 2 этап бифуркационное аорто-бедренное протезирование	1	2,2
1 этап СПШ — по КА консервативная тактика	18	40

Примечание: ОСА — общая сонная артерия.

Таблица 4

Госпитальные результаты

Показатели	n	%
Смерть	0	0
ИМ	0	0
ОНМК/ТИА	0	0
Плевропневмония	2	4,4
Парез голосовой связки	2	4,4
Парез купола диафрагмы	1	2,2
Синдром Горнера	1	2,2
Лимфорея	2	4,4

соответствовал умеренной степени тяжести коронарного атеросклероза (таблица 2).

Половине пациентов мультидисциплинарной командой была определена поэтапная стратегия реваскуляризации головного мозга и миокарда. Наиболее часто СПШ выполнялось вторым этапом после коронарного шунтирования (КШ) со средним промежутком времени 38±14,2 сут. Десяти (22,2%) больным реваскуляризация миокарда была запланирована вторым этапом после СПШ. У части пациентов вмешательство на КА не проводилось в связи с незначимыми стенозическими изменениями (n=14; 31,1%) или малым диаметром КА (n=4; 8,8%) (таблица 3).

В госпитальном периоде значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. Среди осложнений в единичных случаях имели место парезы голосовой связки, купола диафрагмы, лимфорея (таблица 4).

Таблица 5

Отдаленные результаты

Показатели	n	%
Смерть	4	8,8
ИМ	5	11
ОНМК/ТИА	3	6,6
Комбинированная конечная точка*	7	15,5
Полное выполнение плановой многоэтапной стратегии реваскуляризации	20	44,4
Невыполнение плановой многоэтапной стратегии реваскуляризации по причине смерти между этапами	4	8,8
Невыполнение плановой многоэтапной стратегии реваскуляризации по причине стентирования КА в рамках ОКС	3	6,6
Удовлетворительное функционирование сонно-подключичного шунта	100	100

Примечание: * — ИМ+ОНМК/ТИА+смерть.

Таблица 6

Прогрессирование атеросклероза во ВСА в отдаленном периоде наблюдения

Показатели	%	p
Средняя степень стеноза ВСА с ипсилатеральной стороны на момент выписки	34,9±8,1	0,00001
Средняя степень стеноза ВСА с ипсилатеральной стороны на момент контрольной точки	43±7,2	
Средняя степень стеноза ВСА с контралатеральной стороны на момент выписки	30,8±10,4	0,0003
Средняя степень стеноза ВСА с контралатеральной стороны на момент контрольной точки	36,1±8,5	

В отдаленном периоде наблюдения причиной летальных исходов в двух случаях был ИМ, в двух других — ОНМК. Все ИМ были зафиксированы в период между этапами реваскуляризации в ожидании — КШ или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), все ОНМК — в ожидании каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Таким образом, полное выполнение плановой многоэтапной стратегии реваскуляризации по причине летального исхода не получили 4 (8,9%) пациента, а 3 больным ЧКВ было выполнено в рамках экстренной госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) (таблица 5). Средний интервал времени между этапами реваскуляризации составил $44,7 \pm 16,1$ сут. Значимые кардиоваскулярные события у больных возникали в среднем через $18,5 \pm 6$ сут.

После операции на БЦА один раз в полгода проводили плановое цветное дуплексное сканирование, по результатам которого во всех случаях отмечено удовлетворительное функционирование сонно-подключичного шунта (таблица 5). У одного больного был выявлен рестеноз сонной артерии (65%), потребовавший стентирования ВСА. Также была получена значимая динамика в нарастании стеноза контралатеральной и ипсилатеральной ВСА с увеличением последнего на $14,4 \pm 5,7\%$ (таблица 6).

Обсуждение

В настоящее время существует дефицит исследований, посвященных анализу госпитальных и отдаленных результатов СПШ [1, 3, 7, 8]. Практически нет данных, отражающих частоту и структуру осложнений у пациентов с наличием окклюзионно-

стенотических изменений в КА, артериях нижних конечностей и окклюзией ппПКА [1, 3, 4, 7, 8]. В Кузбасском кардиологическом центре на протяжении ряда лет применяется комплекс мер, направленных на диагностику МФА у госпитализированных пациентов. Скрининговое обследование, в частности, включает выполнение цветного дуплексного сканирования, мультиспиральной компьютерной томографии и/или ангиографии не только симптом-связанного артериального бассейна, но и других артериальных регионов: КА, БЦА, инфраренальный отдел аорты и артерии нижних конечностей [1, 2]. Представленная схема диагностики позволяет выявлять больных МФА до манифестации симптомов заболевания и развития кардиоваскулярных катастроф, в т.ч. благодаря данному алгоритму стало возможным сформировать выборку больных МФА, имеющих окклюзию ппПКА и в значительной степени нуждающихся в поэтапной реваскуляризации головного мозга и миокарда с применением техники СПШ.

Ввиду отсутствия рандомизированных исследований и неопределенности в существующих рекомендациях, выбор этапности реваскуляризации головного мозга и миокарда в представленной когорте больных осуществляется на основе опыта и действующих протоколов конкретного учреждения, где планируется вмешательство [4, 6]. Вместе с тем, осложнения при применении поэтапной тактики в той или иной последовательности чаще всего возникают в неоперированном бассейне: при СПШ — ИМ, при КШ — ОНМК/ТИА [1-4]. Этот факт нашел свое подтверждение в настоящем

исследовании. Действительно, каждый седьмой пациент в рамках настоящего исследования имел значимое неблагоприятное кардиоваскулярное событие, включающее смерть, ИМ и/или ОНМК в ожидании следующего этапа хирургической коррекции МФА.

Следует отметить, что пациенты, подвергающиеся реваскуляризации миокарда и головного мозга, нередко имеют высокие риски развития осложнений на фоне тяжелого коморбидного фона. В этой связи, корректная стратификация риска является актуальной задачей, позволяя снизить летальность и частоту послеоперационных осложнений. С целью выбора тактики реваскуляризации в клинической практике нашли признание следующие шкалы: EuroSCORE, STS SCORE (Society of Thoracic Surgeons score), AmblerSCORE (<http://www.ucl.ac.uk/statistics/research/riskmodel/index.html>), Charlson (Charlson Comorbidity Index). С их помощью оцениваются отдельные факторы риска с доказанной статистической значимостью для построения прогностической модели летального исхода в результате выполнения определенного типа оперативного вмешательства.

Несмотря на широкий спектр предлагаемых шкал, в настоящее время для стратификации риска в кардиохирургии свое признание нашла шкала EuroScore II (<http://www.euroscore.org>), благодаря которой были определены факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов при оперативных вмешательствах, приводящих к смерти [9-11]. Однако, по данным рекомендаций по реваскуляризации миокарда, ни одна шкала не прогнозирует риски послеоперационных осложнений у каждого конкретного пациента [12]. Кроме того, шкала EuroSCORE II не учитывает ни один анатомический фактор больного, а STS SCORE является весьма громоздкой, и основана на результатах лечения пациентов, оперированных в 2006г. Тем не менее, применение данных шкал возможно сочетать с интерактивным калькулятором SYNTAX SCORE, оценивающим анатомическую выраженность коронарного атеросклероза (<http://www.rnoik.ru/files/syntax>).

Таким образом, с учетом противоречивости доказательной базы, не представляется возможным окончательно обосновать выбор конкретной стратегии хирургического лечения сочетанных поражений КА и БЦА [1, 13]. Тем не менее, частота и структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения свидетельствует о необходимости выполнения максимально полной реваскуляризации головного мозга и миокарда в ограниченный госпитальный периодом интервал времени.

В проведенном анализе значимых сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде

наблюдения получено не было, что сопоставимо с результатами ряда исследований [1, 4]. Единичные случаи пареза диафрагмального и гортанного нервов в проведенном исследовании связаны с техническими особенностями операции и не превышают допустимых пределов согласно литературе (<5%) [1, 4, 6]. В связи с наличием в надключичной области большого количества лимфатических протоков, вмешательство может сопровождаться их повреждением, что впоследствии проявляется лимфореей. В представленном исследовании такое осложнение было выявлено в двух случаях, что также не превышает аналогичных результатов других исследований [1, 7, 8]. Все осложнения госпитального периода были купированы консервативно.

В отдаленном периоде наблюдения функционирование сонно-подключичного шунта по данным цветного дуплексного сканирования было удовлетворительным. В качестве кондуита использовался синтетический сосудистый протез Vascutek. По сообщениям ряда авторов, этот вид протеза обладает большей долговечностью по сравнению с биологическими и докрановыми [1, 3, 14, 15]. Тем не менее, в виду дефицита исследований, и, следовательно, недостатка данных отдаленных наблюдений в этой когорте больных, четкого лимита работоспособности шунта не установлено. Полученные результаты являются удовлетворительными, и свидетельствуют об отсутствии значимых технических недочетов в имплантации протеза и о достаточном опыте оперирующей бригады.

В отдаленном периоде наблюдения имели место 2 летальных ИМ и 2 летальных ОНМК. В обоих случаях пациентам была проведена плановая реваскуляризация наиболее симптомного органа, и осложнения возникли в период между этапами в ожидании вмешательства на другом артериальном бассейне. О большой значимости лимитированного госпитальным периодом интервала времени для выполнения полной реваскуляризации и необходимости создания моделей персонифицированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации при МФА [2, 3] свидетельствует и то, что 3 больных после выполнения СПШ в ожидании планового ЧКВ поступили на экстренную реваскуляризацию миокарда в рамках ОКС.

Необходимо подчеркнуть, что установленные частота и характер прогрессирования атеросклероза в ВСА по результатам цветного дуплексного сканирования в отдаленном периоде наблюдения коррелирует с данными литературы и отечественными рекомендациями, и находит свое объяснение в естественном течении заболевания, недостаточной комплаентности пациентов назначаемой терапии, и низкой доле пациентов, достигающих целевых значений показателей, отражающих факторы сердечно-сосудистого риска [1, 4-6].

Заключение

Выбор метода реваскуляризации для пациентов с окклюзией ппПКА и МФА является комплексным мультидисциплинарным решением, которое требует рассмотрения большого числа факторов риска, включая клинко-демографические, анатомические (коронарные и цереброваскулярные), инструментальные, и должно учитывать современные рекомендации, локальные протоколы, предпочтения пациентов и опыт хирургической бригады. На протяжении 5 лет наблюдения не было выявлено ни одного случая дисфункции сонно-подключич-

ного шунта, что свидетельствует о высокой эффективности техники СПШ в лечении пациентов с МФА при использовании синтетического сосудистого протеза. По результатам проведенного исследования значимые кардиоваскулярные события были получены только в отдаленном периоде наблюдения, и связаны с ожиданием следующего этапа реваскуляризации. Это подчеркивает важность стратификации риска и выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в данной когорте больных, что невозможно без дальнейшего развития персонализированного подхода.

Литература

- Gavrilenko AV, Ivanov VA, Kuklin AV. Immediate results of operation of sonico-subclavian shunting and endovascular methods of treatment for stenosis of the first segment of the subclavian artery. *Annals of Surgery* 2014; 2: 24-8. (In Russ.) Гавриленко А.В., Иванов В.А., Кузлин А.В. Непосредственные результаты операции сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения при стенозе первого сегмента подключичной артерии. *Анналы хирургии* 2014; 2: 24-8.
- Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Sib honey Magazine* 2017; 1 (32): 14-23. (In Russ.) Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Сиб мед журнал* 2017; 1 (32): 14-23.
- Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN. Factors for the unfavorable prognosis of various surgical strategies for treating patients with concomitant lesions of coronary and brachycephalic arteries in a distant postoperative period *Cardiology and cardiovascular surgery* 2017; 2: 22-32. (In Russ.) Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 2: 22-32. DOI: 10.17116/kardio201710222-39.
- National guidelines for managing patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and Vascular Surgery* 2013; (19) 2: 4-68. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; (19) 2: 4-68.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV. Peripheral atherosclerosis, diabetes mellitus and long-term coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology* 2014; 4: 5-17. (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная кардиология* 2014; 4: 5-17.
- Recommendations of the European Society of Cardiology on diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 4: 4-73. (In Russ.) Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 4: 4-73.
- Gavrilenko AV, Ivanov VA, Kuklin AV. Open surgery or endovascular intervention in the lesions of the first segment of the subclavian artery? *Angiology and Vascular Surgery* 2015; 1 (21): 72-6. (In Russ.) Гавриленко А.В., Иванов В.А., Кузлин А.В. Открытые операции или эндоваскулярные вмешательства при поражениях первого сегмента подключичной артерии? *Ангиология и сосудистая хирургия* 2015; 1 (21): 72-6.
- Gavrilenko AV, Ivanov VA, Kuklin AV. Comparative evaluation of the results of the operation of sonico-subclavian shunting and endovascular methods of treatment for lesions of the first segment of the subclavian artery. *Clinical and experimental surgery. Journal of Academician B.V. Petrovsky* 2014; 4 (6): 37-41. (In Russ.) Гавриленко А.В., Иванов В.А., Кузлин А.В. Сравнительная оценка результатов операции сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения при поражениях первого сегмента подключичной артерии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского* 2014; 4 (6): 37-41.
- Shonbin AN, Bystrov DO. A modern approach to the stratification of the risk of cardiac surgery on the scales Euroscore and Euroscore II. *Human Ecology* 2012; 3: 28-31. (In Russ.) Шонбин А.Н., Быстров Д.О. Современный подход к стратификации риска кардиохирургических операций по шкалам Euroscore и Euroscore II. *Экология человека* 2012; 3: 28-31.
- Bockeria LA, Skopin II, DmitrievaYS. Comment: does euroscore predict postoperative complications? *InterActive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2009; 4 (9): 617.
- Dmitrieva YuS. Application of the euroscore system for the assessment of operational risk in cardiac surgery. *The Bulletin of the Center. A. N. Bakuleva RAMS Cardiovascular diseases* 2011; 1 (12): 14-23. (In Russ.) Дмитриева Ю.С. Применение системы euroscore для оценки операционного риска в кардиохирургии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2011; 1 (12): 14-23. <https://cvsdru-journal.com/catalog/web/viewer.php>.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-Thoracic Surgery* 2014; 46(4): 517-92. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu36601>.
- Mičoviča S, Bošković S. Simultaneous hybrid carotid stenting and coronary bypass surgery versus concomitant open carotid and coronary bypass surgery: a pilot, feasibility study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46 (5): 857-62. DOI: 10.1093/ejcts/ezu009.
- Zatevakhin II, Matyushkin AV, Mustafin AKh. The case of the terminal treatment of a patient with occlusion of the left common carotid artery, the first portion of the left subclavian artery and the critical stenosis of the right internal carotid artery. *Kuban Scientific Medical Gazette* 2013; 4 (139): 54-8. (In Russ.) Затевахин И.И., Матюшкин А.В., Мустафин А.Х. Случай этапного лечения больной с окклюзией левой общей сонной артерии, первой порции левой подключичной артерии и критическим стенозом правой внутренней сонной артерии. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 4 (139): 54-8.
- Starodubtsev VB, Karpenko AA, Al'sov SA, et al. Surgical treatment of patients with the syndrome of subclavian-vertebral stealing. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery* 2009; 1: 61-4. (In Russ.) Стародубцев В.Б., Карпенко А.А., Альсов С.А., и др. Хирургическое лечение пациентов с синдромом подключично-позвоночного обкрадывания. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2009; 1: 61-4.

Опыт применения неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана у больных легочной артериальной гипертензией

Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России.
Санкт-Петербург, Россия

Цель. Представить результаты лечения препаратом мацитентан пациентов, включенных в клиническое исследование SERAPHIN в “НМИЦ им. В. А. Алмазова” (далее — НМИЦ, Центр), определить таргетную терапию больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В работе представлены результаты 151 пациента с ЛАГ, наблюдавшихся в НМИЦ в 2009–2016 гг.

Результаты. Пятилетняя выживаемость пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ, составила 77% при идиопатической ЛАГ, 52% при ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, 81% при ЛАГ, ассоциированной с некорригированными врожденными пороками сердца, 82% у пациентов с корригированными врожденными пороками и 100% при ЛАГ, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека. Группа ЛАГ-специфической монотерапии составила 47% (n=71), где в числе препаратов, безусловно, лидирует ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) силденафил — 74% (n=53). Группу ЛАГ комбинированной специфической терапии составили 66 (44%) пациентов: 48 пациентов получали разные варианты двухкомпонентной терапии, 18 пациентов — трехкомпонентную терапию антагонистом эндотелиновых рецепторов в сочетании с ИФДЭ-5 и простаноидами. В исследование SERAPHIN включены 11 больных ЛАГ, при этом 9 пациентов исходно получали

терапию генерическим ИФДЭ-5. В группе пациентов, получавших терапию мацитентаном, через 6 мес. выявлен статистически значимый прирост дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой (+50 метров), снижение гемодинамических показателей: среднее давление в правом предсердии (-2,3 мм рт.ст.) и легочное сосудистое сопротивление (-445 дин*сек/см⁵). Ни у одного больного не наблюдалось клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз или снижения уровня гемоглобина.

Заключение. Улучшение прогноза у больных ЛАГ по данным регистра Центра связано как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии. Мацитентан подтвердил свои долгосрочные эффективность и безопасность в качестве монотерапии и в комбинации с ИФДЭ-5.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан, SERAPHIN.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 35–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-35-42>

Поступила 21/03-2018

Принята к публикации 27/03-2018

Experience of using the non-selective endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension

Simakova M. A., Goncharova N. S., Karelkina E. V., Moiseeva O. M.

FSBI “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To present the results of treatment with macitentan of patients included in the clinical trial SERAPHIN in Almazov National Medical Research Centre and define target therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) in real clinical practice.

Material and methods. The article presents the results of the 151 patients with PAH followed-up in Almazov National Medical Research Centre from 2009 to 2016.

Results. Five-year survival of PAH patients included in the register of Almazov National Medical Research Centre reached 77% for idiopathic PAH, 52% for PAH associated with systemic scleroderma, 81% for PAH associated with non-repaired congenital heart disease, 82% for patients with repaired congenital shunts and 100% for PAH associated with human immunodeficiency virus infection. The group that received PAH specific monotherapy consisted of 47% (n=71) of patients among which phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5i) sildenafil was undoubtedly the most prescribed drug — 74% (n=53). The group that received combined PAH specific therapy consisted of 66 (44%) patients: 48

patients received various two-component therapy, 18 patients — three-component therapy with endothelin receptor antagonist in combination with PDE-5i and prostanoids. 11 patients with PAH were included in SERAPHIN study of which 9 patients had been already receiving generic PDE-5i therapy. In macitentan group, a statistically significant increase in the 6-minute walk distance (+50 meters) and a decrease in hemodynamic parameters such as mean right atrial pressure (-2,3 mm Hg) and pulmonary vascular resistance (-445 dyn-sec/cm⁵) were observed after 6 months. No patient had a clinically significant increase in liver transaminases or a decrease in hemoglobin levels.

Conclusion. Improvement of prognosis in PAH patients according to the register of the Centre is connected both with early detection of the disease, thanks to the development of specialized healthcare, and more frequent use of combination therapy. Macitentan proved its long-term efficacy and safety as monotherapy and in combination with PDE-5i.

Key words: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, macitentan, SERAPHIN.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (921) 589-87-63

e-mail: maria.simakova@gmail.com

[Симакова М. А.* — к.м.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Гончарова Н. С. — к.м.н., с.н.с. Отдела, Карелкина Е. В. — н.с. Отдела, Моисеева О. М. — д.м.н., зав. Отделом].

АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПС — врожденный порок сердца, ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОР — относительный риск, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССД — системная склеродермия, Т6МХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ЭТ-1 — эндотелин-1, ЭхоКГ — эхокардиография, COMPERA — Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension, REVEAL — Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management, SERAPHIN — Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям, связанным с ремоделированием артерий малого круга кровообращения и повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что неминуемо приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов. В настоящее время, помимо блокаторов кальциевых каналов, назначение которых оправдано только при положительном вазореактивном тесте у пациентов с идиопатической ЛАГ и ЛАГ, вызванной лекарственными препаратами, существует специфическая терапия, направленная на коррекцию трех основных звеньев патогенеза ЛАГ: гиперпродукции основной вазоконстрикторной субстанции эндотелина-1 (ЭТ-1) и дефицита таких вазодилататорных субстанций, как оксид азота и простациклин. Эффективность основных классов ЛАГ-специфических препаратов: антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), стимулятора растворимой гуанилатциклазы и простаноидов, доказана в ходе рандомизированных, клинических исследований (РКИ), отличительной особенностью которых была небольшая по продолжительности плацебо контролируемая фаза, использование преимущественно суррогатных конечных точек и в ряде случаев включение в исследование пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапией. В связи с тем, что дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой (Т6МХ) обратно коррелирует с функциональным классом ЛАГ, ее увеличение в большинстве краткосрочных РКИ использовалось в качестве первичной конечной точки. Однако результаты мета-анализа 22 РКИ не показали значимой связи между увеличением дистанции в Т6МХ и долгосрочным прогнозом больных ЛАГ, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу ухудшения течения заболевания, потребность в трансплантации легких или легочно-сердечного комплекса [1].

Исследование SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) было первым долгосрочным РКИ, в котором эффективность нового АРЭ препарата “мацитентан” оценивалась с использованием комбинированной конечной точки, включающей время до наступления первого события, связанного с ЛАГ — ухудшение

течения заболевания, антриосептостомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных простаноидов, или смерть от любых причин. Об ухудшении течения ЛАГ свидетельствовало уменьшение дистанции в Т6МХ $\geq 15\%$ от исходного уровня, нарастание симптомов заболевания и необходимость его дополнительного лечения. В исследование с медианой продолжительности 115 нед. включены 742 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в группу плацебо, группу мацитентана в дозе 3 мг/сут. и группу мацитентана в дозе 10 мг/сут. В итоге показано, что мацитентан в дозе 10 мг/сут. снижает риск комбинированной конечной точки на 45% по сравнению с плацебо — относительный риск (ОР) 0,55; ДИ 97,5%; 0,39-0,76 ($p < 0,001$) [2]. Было достигнуто значительное улучшение качества жизни больных на фоне терапии мацитентаном 10 мг/сут. [3].

Цель настоящей работы — представить результаты лечения пациентов с ЛАГ, включенных в клиническое исследование SERAPHIN в “НМИЦ им. В. А. Алмазова” (далее — НМИЦ, Центр), препаратом мацитентан и охарактеризовать таргетную терапию больных ЛАГ в реальной клинической практике.

Материал и методы

В работе представлены результаты лечения 151 пациента с ЛАГ, наблюдавшегося в НМИЦ в 2009-2016 гг. В группу идиопатической ЛАГ вошли 100 (66%) пациентов, в группу ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ССД), — 16 (11%) больных, в группу ЛАГ, ассоциированной с корригированными врожденными пороками сердца (ВПС), — 16 (11%) пациентов, в группу ЛАГ, ассоциированной с некорригированными ВПС, — 13 (9%) больных и в группу ЛАГ, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), — 5 (3%) пациентов. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США), оценка правых камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями по ЭхоКГ от 2015 г [4]. Оценка гемодинамики производилась в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Swan-Ganz путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса. Ударный объем, сердечный индекс и ЛСС рассчитывались по стандартным формулам.

Статистические методы. Дескриптивные характеристики представлены в виде: медиана [первый квартиль;

ЛЁГочная артериальная гипертензия — это прогрессирующее заболевание

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ С ОПСАМИТА

60%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем* назначении Опсамита в монотерапии¹

38%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5²

77%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем* назначении Опсамита в монотерапии¹

37%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5²



* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤6 мес.
иФДЭ-5 = ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
ЛАГ = лёгочная артериальная гипертензия

РАННИЙ
СТАРТ | **ОПСАМИТ®**
мацитентан

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ®³

Антагонист эндотелиновых рецепторов. **Показания:** Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации у взрослых пациентов с: первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд–Пью); исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит®; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). **Побочное действие:** наиболее часто встречались назофарингит, бронхит, головная боль, периферические отёки, анемия. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

1. Simonneau G et al. Eur Respir J 2015; 46(6): 1711–1720. 2. Jansa P, Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310.



ACTELION

A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY
OF **Johnson & Johnson**

ООО «Актелион Фармасьютикалз РУС»
127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 23, этаж 7, офис 750
Эл. почта: drugsafetyru@actelion.com; Тел.: +7 495 2583594

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ,
включенных в регистр НМИЦ им. В. А. Алмазова на момент верификации диагноза

Показатели	ИЛАГ n=100	ЛАГ-ССД n=16	ЛАГ-ВПСк n=16	ЛАГ-ВПСнк n=13	ЛАГ-ВИЧ n=5	p
M±m/Me (25%;75%)						
Возраст, года	47±15	57±11	37±9	39±14	36±25	0,009*
Женский пол	72%	95%	71%	64%	74%	0,010*
I ФК	3%(n=3)	0	14%(n=2)	9%(n=1)	0	-
II ФК	32%(n=32)	25%(n=4)	36%(n=6)	45%(n=5)	40%(n=2)	-
III ФК	56%(n=56)	69%(n=11)	43%(n=7)	27%(n=3)	40%(n=2)	0,023*
IV ФК	9% (n=9)	6% (n=1)	7% (n=1)	18% (n=2)	20% (n=1)	-
Дистанция в Т6МХ, м	383±106	326±105	415±90	399±80	424±106	0,009*
Мочевая кислота, ммоль/л	484±133	526±118	501±119	480±101	501±118	0,043*
NT-proBNP, пг/мл	2253±296	2589±453	1033±353	1122±321	1589±453	0,031*
Гемодинамические показатели						
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	54±15	48±4	61±15	68±6	42±15	0,023*
ДЗЛК, мм рт.ст.	7,4±4,2	7,6±5,1	8±5	15±5,6	9,6±1	0,019*
ЦВД, мм рт.ст.	7,1±5,2	6,4±2,1	7±4,1	11±2	8,9±0,1	0,880
СИ	2,1±0,7	2,0±0,6	2,3±0,7	1,85±0,5	2,28±0,09	0,861
ЛСС, дин*сек/см ⁵	960±415	939±432	958±448	1696±371	852±61	0,001*
Индекс ЛСС	1678±702	1657±816	1528±1007	2782±370	1757±816	0,002*
SvO ₂ , %	62±9	64±11	66±14	63±11	58±7	0,017*
ЭхоКГ показатели						
Площадь ПП, см ²	27±9	27±4	21,5±2	-	24±3	0,045*
ПЖ парастеральный размер, мм	38±7	38±9	36±10	35±11	36±7	0,671
ПЖ базальный размер, мм	50±7	48±6	49±7	48±8	44±7	0,031*
ПЖ:ЛЖ	1,39±0,36	1,34±0,29	1,16±0,30	1,73±0,56	1,23±0,04	0,021*
Свободная стенка ПЖ, мм	7,1±1,5	5,8±1,5	7,7±1,6	8,6±1,9	6,2±1,3	0,021*
Диаметр ЛА, мм	31±5	30±6	33±7	35±8	33±3	0,758
FAC, %	30±8	26±7	31±8	-	30±5	0,271
TAPSE, мм	18±5	15±3	14±4	16±2	16±3	0,028*
TAVS, м/сек	11±3	9±2	10±3	11±4	9±2	0,023*
Расчетное систолическое ДЛА, мм рт.ст.	97±25	83±19	88±25	104±17	87±15	0,031*
Наличие выпота, %	21% (n=14)	52% (n=10)	17% (n=1)	9% (n=1)	20% (n=1)	0,011*

Примечание: символом * — обозначены статистически значимо различающиеся показатели, для сравнения бинарных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера; для числовых показателей U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения. ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ПЖ — правый желудочек, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, ПП — правое предсердие, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, ЦВД — центральное венозное давление, FAC — процент изменения площади ПЖ в одном сердечном цикле, NT-proBNP — натрийуретический пропептид, SvO₂ — смешанная венозная сатурация, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAVS — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

третий квартиль] для числовых данных, число пациентов (процент от общего количества) для бинарных и категориальных показателей. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Функции выживаемости рассчитывались, используя метод Каплана-Майера, результаты представлены в виде графиков с указанием 95% доверительных областей для вероятности выживаемости. Сравнение выживаемости групп выполнялось log-rank тестом. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, ниж-

нюю границу доказательной мощности брали равной 80%. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 1.0.136 — © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210844-448-121, info@rstudio.com).

Результаты

В исследование включали только пациентов с ЛАГ, ежегодно наблюдающихся в Центре для возможности качественной оценки объема терапии и выживаемости пациентов в группах. Среднее время от появления жалоб до постановки диагноза составляло 2,8 лет, что сопоставимо с данными таких

крупных регистров, как COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) и REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) [5]. Клиническая характеристика включенных в наблюдательное исследование пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с разной этиологией ЛАГ различались по полу и возрасту. Группа пациентов ССД состояла преимущественно из женщин и была значительно старше остальных. Больные ЛАГ, ассоциированной с ССД, характеризовались более низкими показателями функционального статуса, высоким уровнем биомаркеров сердечной недостаточности, низкими показателями систолической функции правого желудочка по данным ЭхоКГ исследования при сопоставимых с другими группами пациентов показателях гемодинамики малого круга кровообращения.

Говоря об объеме ЛАГ-специфической терапии, следует подчеркнуть, что по существующему в РФ законодательству государственное обеспечение в рамках орфанной патологии получают только пациенты с идиопатической и наследственной ЛАГ.

В связи с этим около половины пациентов (47%, n=71) получают монотерапию, где в числе препаратов, безусловно, лидирует ИФДЭ-5 силденафил — 74% (n=53) (рисунок 1). Следует отметить, что в группе монотерапии абсолютное большинство

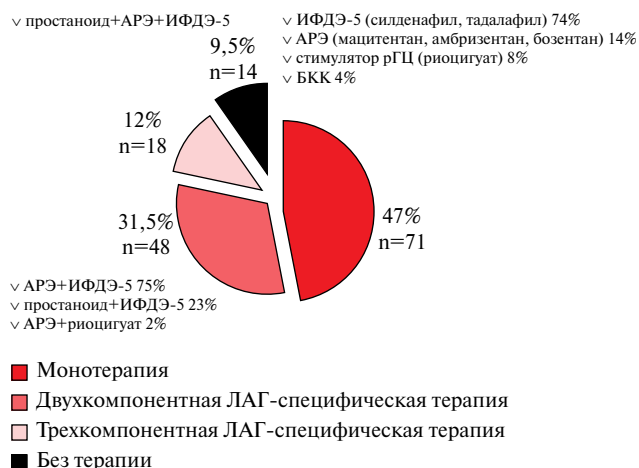


Рис. 1 Распределение пациентов по характеру ЛАГ-специфической терапии.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ, включенных в исследование SERAPHIN

Показатели	Визит рандомизация	Визит 6 мес.	p
Возраст, года	51±1		
Женский пол	91%		
Длительность заболевания, г	3,8 (3,4;6,2)		
Пациенты, рандомизированные в группу мацитентана (n=7)			
ФК II	28% (n=2)	27% (n=3)	-
ФК III	72% (n=5)	73% (n=4)	-
Дистанция в Т6МХ, м	367±87	417±70	0,030*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	61±12	57±4,6	0,081
ДЗЛК, мм рт.ст.	4,8±2,6	5,2±2,2	0,671
ЦВД, мм рт.ст.	9,5±4,1	7,2±2,1	0,034*
СВ, л/мин	3,5±0,6	4,6±1,0	0,063
СИ	2,6±0,7	2,9±0,6	0,309
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1316±489	871±143	0,028*
SvO ₂ , %	67±7	72±11	0,234
Пациенты, рандомизированные в группу плацебо (n=4)			
ФК III	75% (n=3)	100% (n=4)	-
ФК IV	25% (n=1)	0	-
Дистанция в Т6МХ, м	380±87	403±70	0,068
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	62±12	62±4,6	1
ДЗЛК, мм рт.ст.	6,5±1,6	10,0±2,1	0,317
ЦВД, мм рт.ст.	6,3±3,1	11±2,1	0,593
СВ, л/мин	3,5±0,8	3,4±1,1	0,713
СИ	1,97±0,7	1,85±0,6	0,713
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1311±376	1451±245	0,715
SvO ₂ , %	59±6	60±11	1

Примечание: символом * обозначены статистически значимо различающиеся показатели, для сравнения бинарных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера; для числовых показателей U-критерий Манна-Уитни, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ДЛА — давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, ЦВД — центральное венозное давление, SvO₂ — смешанная венозная сатурация. Результаты исследования публикуются с разрешения спонсора исследования компании Actelion Pharmaceuticals Ltd.

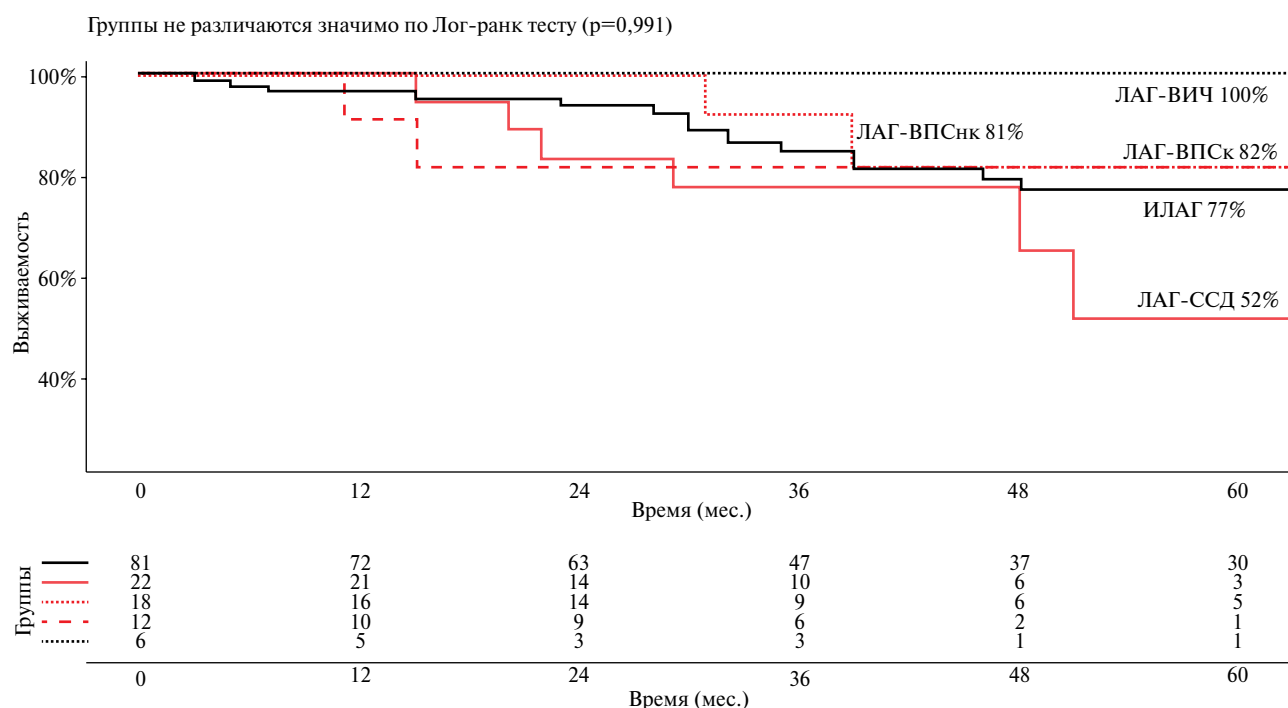


Рис. 2 Кривые пятилетней выживаемости Каплан-Мейера для пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии заболевания.

составляют больные ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями 81% ($n=58$), которые не получают государственного обеспечения ЛАГ-специфической терапией. Небольшое число пациентов (22%, $n=16$), которые остаются в категории низкого риска и не нуждаются в эскалации терапии, получают монотерапию АРЭ или растворимым агонистом гуанилатциклазы. Крайне мала группа идиопатической ЛАГ — пациентов, реагирующих на острый вазореактивный тест (4%, $n=3$), у которых сохраняется эффективность терапии блокаторами кальциевых каналов, что соответствует данным других регистров [5]. В группу комбинированной ЛАГ-специфической терапии вошли 66 (44%) пациентов: 48 пациентов получали разные варианты двухкомпонентной терапии, 18 пациентов — трехкомпонентную терапию АРЭ в сочетании с ИФДЭ-5 и протаноидами. Наиболее часто используемым сочетанием в рамках двухкомпонентной терапии является комбинация ИФДЭ-5 и АРЭ в виду ее доказанной эффективности и экономической целесообразности [6].

Первый опыт применения мацитентана в лечении пациентов с ЛАГ получен в рамках РКИ SERAPHIN (2009-2012гг). В исследование включены 11 пациентов ЛАГ, среди которых 8 пациентов с идиопатической ЛАГ, 2 пациента с ЛАГ, ассоциированной с корригированным ВПС, и один пациент с ЛАГ, ассоциированной с ССД. Из 11 больных до включения в исследование 9 получали терапию генерическим силденафилом в стабильной дозе

>3 мес., что допускалось дизайном исследования. Всем пациентам исходно и через 6 мес. после начала терапии выполняли катетеризацию правых камер сердца. Клиническая характеристика больных, включенных в РКИ, в зависимости от группы рандомизации приведена в таблице 2. Несмотря на немногочисленность выборки, в группе пациентов, получавших терапию мацитентаном, через 6 мес. выявлен статистически значимый прирост дистанции в Т6МХ (+50 метров) и снижение таких гемодинамических показателей, как среднее давление в правом предсердии (-2,3 мм рт.ст.) и ЛСС (-445 дин*сек/см⁵). В дальнейшем в открытой фазе РКИ все пациенты продолжали получать комбинированную терапию мацитентаном и силденафилом, в которой мацитентан подтвердил свою безопасность: ни у одного больного не наблюдалось клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз или снижения уровня гемоглобина. За период 2009-2018гг выживаемость больных ЛАГ составила 36%, что во многом обусловлено высоким процентом больных с III функциональным классом (ФК) на момент включения в исследование. Об этом свидетельствуют данные регистра COMPERA, в котором пятилетняя выживаемость больных высокого риска составила 32,4% vs 75,9% в группе низкого риска [7].

Если проанализировать прогноз всех пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ, то их пятилетняя выживаемость составляет 77% для идиопатической ЛАГ, 52% для ЛАГ, ассоциированной с ССД,

81% для ЛАГ, ассоциированной с некорригированными ВПС, 82% для ЛАГ с корригированными ВПС и 100% для ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (рисунок 2). Наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с ССД, что также соответствует данным международных регистров. Высокая смертность в этой группе больных обусловлена не только коморбидностью и поздней диагностикой ЛАГ, но и малой доступностью таргетной терапии: только 25% (n=4) пациентов получали комбинированную терапию силденафилом в сочетании с мацитентаном. Более высокие показатели пятилетней выживаемости пациентов с ЛАГ в представленном регистре по сравнению с данными американского регистра REVEAL (57%), вероятно, связаны с возрастными особенностями исследуемой выборки (средний возраст в регистре REVEAL 50 ± 17 лет), объемом и характером лекарственной терапии, а также с меньшим процентом больных с III-IV ФК [8]. Увеличение выживаемости больных ЛАГ по данным регистра Центра по сравнению с зарубежными регистрами связана как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии.

Обсуждение

Исследование SERAPHIN впервые в условиях длительного контролируемого наблюдения большой популяции больных ЛАГ позволило оценить прогноз и выявить основные факторы риска прогрессирования заболевания. На основании анализа результатов РКИ были сформулированы рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, которые существенно изменили алгоритм лечения больных ЛАГ, сделав акцент на индивидуальную стратификацию риска с ранним началом комбинированной терапии [6]. Принятию подобного решения способствовали и результаты исследования SERAPHIN, в котором 63,7% пациентов уже исходно получали ЛАГ специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5. Назначение мацитентана в дозе 10 мг/сут. дополнительно снижало риск прогрессирования заболевания/смертности на 38% — ОР 0,62; ДИ 95%; 0,43-0,89 ($p=0,009$) и госпитализаций на 37% — ОР 0,63; ДИ 95%; 0,41-0,96 [9]. Таким образом, с учетом результатов монотерапии (снижение риска прогрессирования заболевания/смертности на 45%) и комбинированной терапии мацитентан стал первым лекарственным препаратом, который подтвердил свою эффективность и безопасность в лечении больных ЛАГ в долгосрочном исследовании.

Действие ЭТ-1 реализуется через специфические рецепторы двух типов, связанные с G-белком: ET_A , которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов, и ET_B , кото-

рые находятся, главным образом, на эндотелиальных клетках и в меньшей степени на гладкомышечных клетках и фибробластах. Опосредованно через ET_A рецепторы ЭТ-1 вызывает развитие вазоконстрикторных реакций и ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, тогда как, воздействуя на ET_B рецепторы эндотелиальных клеток, увеличивает продукцию оксида азота и простаглицлина, способствуя вазодилатации. Подобный феномен послужил основой создания селективного АРЭ, блокирующего ET_A рецепторы. Однако избыточная стимуляция ET_B рецепторов в условиях гиперпродукции ЭТ-1 приводит к уменьшению их плотности на эндотелиальных клетках и увеличению на гладкомышечных клетках и фибробластах, что усугубляет структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке и служит дополнительным доказательством необходимости неселективной блокады эндотелиновых рецепторов [9]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови и увеличение его экспрессии в легочной ткани коррелирует с тяжестью ЛАГ [10]. Если учесть, что до 80% синтезируемого ЭТ-1 остается в сосудистой стенке и только 20% попадает в кровоток, то очевидным становится необходимость применения АРЭ, обладающих высокой тканеспецифичностью, каким является препарат мацитентан.

В краткосрочных контролируемых исследованиях бозентан — старейший из трех доступных неселективных АРЭ, в качестве монотерапии продемонстрировал свою эффективность в отношении гемодинамических показателей, клинической симптоматики и сроков наступления прогрессии заболевания [11, 12]. Однако с учетом современных тенденций к раннему назначению комбинированной терапии с целью снижения риска прогрессирования ЛАГ все больше внимания уделяется поиску наиболее оптимальных лекарственных комбинаций с учетом межлекарственного взаимодействия. Об этом свидетельствуют и результаты исследования COMPASS-2 (Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil versus Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension), в котором добавление бозентана к монотерапии силденафилом не повлияло на течение ЛАГ [13]. В качестве возможной причины столь неожиданного результата рассматривалось опосредованное через систему цитохрома P450CYP3A4 снижение концентрации силденафила при добавлении бозентана [14]. Кроме того, среди трех зарегистрированных в настоящее время АРЭ бозентан обладает наибольшим гепатотоксическим потенциалом, из-за которого препарат не может рассматриваться в качестве препарата первого ряда для пациентов с недавно диагностированной ЛАГ. Напротив, новый неселективный тканеспецифичный препарат мацитентан в дозе 10 мг не только подтвердил свою эффектив-

ность у больных ЛАГ в качестве монотерапии, но и в комбинации с силденафилом [15]. Препарат обладает хорошим спектром безопасности и не имеет ранее описанных для этого класса препаратов гепатотоксических эффектов или клинически значимых лекарственных взаимодействий. Намеченная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества тенденция раннего назначения комбинированной терапии нашла свое отражение в реальной клинической практике. Доля пациентов, получающих комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, в регистре Центра составляет 44%, что значительно выше, чем в одном из наиболее крупных европейских регистров COMPERA (19%) [7].

В заключение следует подчеркнуть, что неблагоприятный прогноз ЛАГ диктует необходимость раннего начала терапии у пациентов с недавно диагностированным заболеванием, используя все возможности комбинированной пероральной терапии, среди которой наиболее эффективной следует признать комбинацию АРЭ и ИФДЭ5. Улучшение прогноза больных ЛАГ по данным регистра Центра связано как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии. Мацитентан подтвердил свою долгосрочную эффективность и безопасность в качестве монотерапии и в комбинации с ИФДЭ5.

Литература

1. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *JACC* 2012; 60: 1192-201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
2. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
3. Mehta S, Kutumba B, Sastry S, Souza R. Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial *CHEST* 2017; 151 (1): 106-18. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1473.
4. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (3): 233-70. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
5. Awdish R, Caijgas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21 (3): 223-8. DOI: 10.1007/s10741-015-9510-y.
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
7. Hoeper M, Kramer T, Zixuan Pan, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700-40. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
8. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122 (2): 164-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
9. Jansa P, Tomás Pulido. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18: 1-11. DOI: 10.1007/s40256-017-0260-1.
10. Nadeau V, Potus F, Boucherat O, et al. Dual ETA/ETB blockade with macitentan improves both vascular remodelling and angiogenesis in pulmonary arterial hypertension *Pulmonary. Circulation* 2017; 8 (1): 1-15. DOI: 10.1177/2045893217741429.
11. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
12. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-18.
13. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405-13. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
14. Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration* 2017; 94 (1): 26-37. DOI: 10.1159/000470916.
15. Aypar E, Alehan D, Karagöz T, et al. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2018; 28 (4): 542-7. DOI: 10.1017/S1047951117002542.

Эндоваскулярное лечение пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции легочной тромбэндартерэктомии с использованием системы денервации Symplicity

Руденко Б. А.¹, Фещенко Д. А.¹, Шаноян А. С.¹, Драпкина О. М.¹, Гаврилова Н. Е.¹, Береговская С. А.¹, Ахадова А. Ш.¹, Шукуров Ф. Б.¹, Власов В. Ю.¹, Жаворонкова Е. А.¹, Бойцов С. А.², Дземешкевич С. Л.³, Колтунов А. Н.⁴, Едемский А. Г.⁵

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Москва; ³ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского. Москва; ⁴ФГБУ 3 Центральный клинический военный госпиталь им. А. А. Вишневого Министерства обороны Российской Федерации. Красногорск, Московская область; ⁵ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить безопасность и эффективность радиочастотной денервации легочной артерии (ЛА) с помощью системы Symplicity у пациентов с резидуальной легочной гипертензией (ЛГ) после операции тромбэндартерэктомии из ЛА.

Материал и методы. В исследование были включены 12 пациентов с признаками остаточной ЛГ (по данным эхокардиографии среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст.), перенесших оперативное лечение (тромбэндартерэктомию) по поводу хронической тромбоэмболической ЛГ. Средний временной интервал между установлением диагноза ЛГ и проведением легочной денервации составлял 8,5 лет. После катетеризации правых отделов сердца и тензиометрии в малом круге кровообращения выполнена точечная циркулярная радиочастотная денервация правой и левой ЛА в области их устьев с помощью абляционного катетера системы Symplicity. Успех процедуры определялся по снижению среднего давления в ЛА >10 мм рт.ст., отсутствию осложнений, увеличению толерантности к физическим нагрузкам непосредственно после процедуры и в отдаленном периоде — через 12 мес.

Результаты. В отдаленном периоде после вмешательства отмечалось достоверное снижение среднего давления в ЛА с 58 ± 6 до 33 ± 4 мм рт.ст. ($p < 0,01$), легочного сосудистого сопротивления с $8,6 \pm 2,1$ до $3,2 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и повышение толерантности к физическим нагрузкам — увеличение дистанции с 321 ± 19 м

до 487 ± 29 м ($p < 0,01$). За период наблюдения 1 пациент умер через 8 мес. после включения в исследование вследствие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения. У остальных пациентов отсутствовали неблагоприятные события, незапланированные госпитализации. 9 пациентов отметили значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки и слабости, у 3 пациентов был отменен прием силденафила. Осложнений (смерть, аритмии, перфорации ЛА, острый тромбоз ЛА или в месте доступа, кровотечения) при выполнении радиочастотной абляции ЛА не отмечено.

Заключение. Использование системы Symplicity при денервации ЛА безопасно и эффективно. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения клинической пользы этих процедур у пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, тромбоэмболия легочных артерий, радиочастотная абляция легочных артерий, система денервации Symplicity.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 43–48
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-43-48>

Поступила 26/11-2017

Принята к публикации 16/03-2018

Endovascular treatment of the residual thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thrombendarterectomy with the denervation system Symplicity

Rudenko B. A.¹, Feshchenko D. A.¹, Shanoian A. S.¹, Drapkina O. M.¹, Gavrilova N. E.¹, Beregovskaya S. A.¹, Akhadova A. Sh.¹, Shukurov F. B.¹, Vlasov V. Yu.¹, Zhavoronkova E. A.¹, Boytsov S. A.², Dzemeshkevich S. L.³, Koltunov A. N.⁴, Edemsky A. G.⁵

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow; ³V. B. Petrovskiy Russian National Research Center of Surgery. Moscow; ⁴FSBI Third Central Clinical Military Hospital n.a. Vishnevsky A. A. of the Ministry of Defense. Krasnogorsk, Moscow Oblast; ⁵E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology. Novosibirsk, Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (985) 330-38-33

e-mail: dfeshenko@gnicpm.ru

[Руденко Б. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Фещенко Д. А.* — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, Береговская С. А. — зав. первым кардиологическим отделением, Ахадова А. Ш. — врач-кардиолог первого кардиологического отделения, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Власов В. Ю. — м.н.с., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Жаворонкова Е. А. — врач ультразвуковой диагностики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, зав. отделением хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Колтунов А. Н. — к.м.н., и/о зав. отделением хирургического лечения приобретенных и врожденных пороков сердца, Едемский А. Г. — врач сердечно-сосудистый хирург центра хирургии аорты и коронарных артерий].

Aim. To assess the safety and efficacy of radiofrequency denervation of pulmonary artery (PA) with the Simplicity system in patients with residual pulmonary hypertension (PH) after the thromboendarterectomy surgery.

Material and methods. To the study, 12 patients included, with the signs of residual PH (by echocardiography data, mean PH pressure ≥ 25 mmHg), who had undergone surgery (thromboendarterectomy) for chronic thromboembolic PH. Mean time interval between the diagnosis of PH and pulmonary denervation was 8,5 years. After catheterization of the right chambers of the heart and tensiometry in small circle circulation, the spot circular radiofrequency denervation performed of the right and left PH at the area of ostia, with ablation catheter Simplicity. The success was defined by decrease of mean PA pressure >10 mmHg, absence of complications, exercise tolerance increase after the procedure immediately and in 12 months.

Results. At long term period after the intervention there was significant decrease of mean PA pressure from 58 ± 6 to 33 ± 4 mmHg ($p < 0,01$), of pulmonary vascular pressure from $8,6 \pm 2,1$ to $3,2 \pm 1,4$ mmHg ($p < 0,01$)

and increase of exercise tolerance from 321 ± 19 m to 487 ± 29 m ($p < 0,01$). During the follow up period, 1 patient died in 8 months after inclusion due to severe gastrointestinal bleeding. The rest did not present with adverse events or non-planned hospitalizations. Nine patients noted significant improvement of general health, decrease of dyspnea and fatigue, 3 patients had discontinued sildenafil. There were no complications at PA radiofrequency ablation procedure (death, arrhythmias, PA perforation, acute PA thrombosis in the place of access, bleeding).

Conclusion. Utilization of the Simplicity system in PA denervation is safe and effective. Further randomized studies in need to confirm clinical benefits from the procedures in PH patients.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, radiofrequency ablation of pulmonary arteries, denervation system Simplicity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 43–48

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-43-48>

дДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, СВ — сердечный выброс, сДЛА — систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ЛА) и обструкция крупных ветвей ЛА характеризуются высокой летальностью и плохим отдаленным прогнозом [1]. Одним из негативных последствий острой и хронической тромбоэмболии является развитие легочной гипертензии (ЛГ). Для большинства пациентов выполнение операции тромбэндартэктомии позволяет улучшить как качество жизни, так и прогноз. Однако остается нерешенным вопрос о протективном влиянии тромбэндартэктомии на прогрессирование ЛГ в отдаленном периоде. При длительном течении тяжелая ЛГ приводит к возникновению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и образованию локальных тромбов в непораженных ветвях ЛА.

В 80-х годах была продемонстрирована [2, 3] эффективность хирургической денервации ЛА и химической симпатэктомии в снижении легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и среднего давления в легочной артерии (срДЛА), вызванных растяжением легочного ствола в результате баллонной дилатации. Полученные результаты этих экспериментов, а также бурное развитие ренальной денервации в лечении резистентной артериальной гипертензии [4, 5], подвигли ученых к использованию методики радиочастотной абляции ЛА с целью снижения давления в сосудах малого круга кровообращения. С 2012г началось активное изучение этого метода в рамках клинических исследований не только на физиологических моделях ЛГ у животных [6, 7], но и в лечении идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) у людей [8]. Авторы первого исследования I фазы, в котором впервые была применена радиочастотная абляция ЛА у человека,

использовали специально разработанный циркулярный абляционный катетер [8].

Целью представленного исследования является оценка эффективности и безопасности применения широко известной системы денервации Symplicity в снижении давления в ЛА (ДЛА) у пациентов с резидуальной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) после хирургического лечения.

Материал и методы

В исследование были включены 12 пациентов с признаками резидуальной ЛГ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) СрДЛА ≥ 25 мм рт.ст., перенесших оперативное лечение (тромбэндартэктомию) по поводу ХТЛГ. Набор пациентов проводился в течение 2015–2016гг. До выполнения легочной денервации пациенты получали терапию антикоагулянтами (варфарином), диуретиками (гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут.), блокаторами кальциевых каналов (амлодипин в дозе 5–10 мг/сут.), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (сildenafil суммарно 60 мг/сут.) и дигоксином (0,125 мг/сут.). У всех пациентов отмечена одышка, утомляемость, периферические отеки. Средний временной интервал между установлением диагноза ЛГ и проведением легочной денервации составил 8,5 лет (таблица 1). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол обследования пациентов включал в себя тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для оценки функционального статуса, ЭхоКГ, ангиопульмонографию, а также катетеризацию правых отделов сердца с тензиометрией в малом круге кровообращения. Согласно протоколу исследования, результаты этих диагностических методов оценивались до эндоваскулярного лечения (легочной денервации) и в отдаленном периоде (через 12 мес.). В качестве аппарата для проведения ЭхоКГ использовали систему GE VIVID 7 system (General Electric Co), все изме-

Таблица 1
Основные клинические характеристики пациентов

	n=12
Возраст, лет	52±25
Мужчины, n (%)	7 (58,3)
Время от постановки диагноза до легочной денервации, лет	8,5±2,4
Симптомы, n (%)	
Потеря сознания	1 (8,3)
Усталость	12 (100)
Боль в грудной клетке	2 (16,7)
Слабость	12 (100)
Периферические отеки	12 (100)
Медикаментозная терапия, n (%)	
Блокаторы кальциевых каналов	7 (58,3)
Силденафил	8 (66,7)
Диуретики	12 (100)
Дигоксин	4 (33,3)
Антикоагулянты	12 (100)
Кислородотерапия	2 (16,7)
Функциональный класс ЛГ, n (%)	
I	0 (0)
II	2 (16,7)
III	8 (66,7)
IV	2 (16,7)



Рис. 1 Ангиопульмонография.

ния проводили в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [9]. Катетеризация правых отделов сердца выполнялась через бедренный или югулярный доступ в зависимости от наличия или отсутствия ранее имплантированного кава-фильтра.

Процедура. Легочная денервация

После обеспечения доступа к вене (бедренной или внутренней яремной) по методу Селдингера с помощью 6F интродьюсеров первым этапом выполнялась катетеризация правых отделов сердца, тензометрия в малом круге кровообращения с использованием катетера Сван-Ганца. Для оценки инвазивных параметров гемодинамики проводились измерения систолического, диастолического, среднего давления в правом предсердии, правом желудочке, в легочной артерии (сДЛА, лДЛА, срДЛА), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ) методом термодилуции, ЛСС (по формуле $LCC = (срДЛА - ДЗЛА) / СВ$). Вторым этапом для подтвер-



Рис. 2 Система Symplicity.

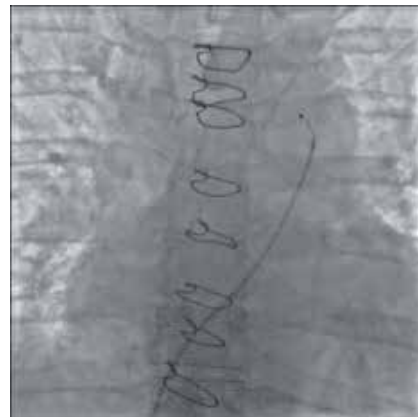


Рис. 3 Положение концевой части абляционного катетера.

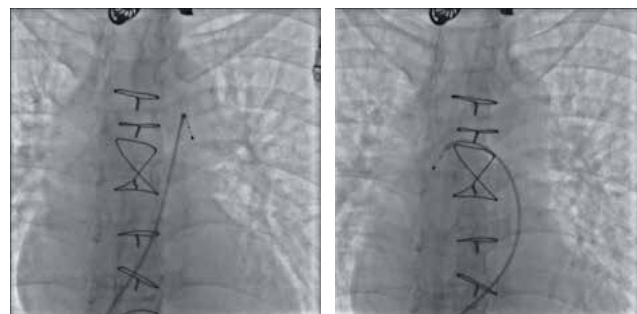


Рис. 4 Радиочастотная абляция левой и правой ЛА.

ждения тромбоэмболического генеза ЛГ, а также точной визуализации области бифуркации легочного ствола и измерения диаметра ЛА с помощью диагностического катетера pig-tail выполняли ангиопульмонографию (рисунок 1).

Третий этап включал в себя проведение радиочастотной абляции устьев правой и левой ЛА (отступая 2 мм от бифуркации легочного ствола) с помощью абляционного катетера системы денервации Symplicity, доставленного на направляющем катетере JR4 (рисунок 2). Для обеспечения плотного контакта электрода катетера с эндотелием направляющий катетер слегка подтягивали на себя, что приводило к высвобождению концевой управляемой части абляционного катетера Symplicity, далее ей с помощью переключателя на ручке придавался необходимый угол наклона (рисунок 3, 4).

Генератор Symplicity снабжен системой непрерывного мониторинга с автоматическим прекращением воздей-

Таблица 2

Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения

	До вмешательства	Через 12 мес.	p
сДЛА, мм рт.ст.	65±12	49±11	<0,01
срДЛА, мм рт.ст.	48±10	31±6	<0,01
ЛСС, ед. Вуда	8,6±2,1	3,2±1,4	<0,01
ТШХ, м	251±81	387±51	<0,01

ствия в случае резкого падения импеданса или повышения температуры, что происходит при потере контакта со стенкой. После радиочастотной аппликации кончик катетера выпрямляется. Для выполнения следующей аппликации кончик катетера перемещался под флюороскопическим контролем на расстоянии 1–2 мм от первоначального положения с помощью поворотов ручки по или против часовой стрелки. В среднем выполняется по 7–10 аппликаций в устье каждой ЛА.

На протяжении всего вмешательства проводился непрерывный мониторинг электрической активности сердца и системного артериального давления. Успех процедуры определялся по снижению срДЛА >10 мм рт.ст. и отсутствию осложнений. Пациентов наблюдали в блоке интенсивной терапии ≥12 ч после процедуры.

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки: повышение толерантности к переносимым нагрузкам по данным ТШХ, снижение сДЛА и срДЛА, ЛСС (по результатам катетеризации правых отделов сердца) через 12 мес.

Вторичные конечные точки: оценка безопасности проводимого лечения — возникновение неблагоприятных событий — смерть от всех причин, перфорация ЛА, тромботические осложнения и кровотечения.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовались непараметрические критерии. Результаты непрерывных переменных представлены в виде средних значений (±стандартное отклонение). Для проведения анализа статистической значимости различий непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента, категориальных переменных — точный критерий Фишера. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивались как статистически значимые при достижении уровня статистической значимости (p) <0,05 (p <0,05). Все анализы проводили с помощью статистической программы SPSS версии 20.0 для Windows (SPSS Institute, Чикаго, Иллинойс).

Результаты

У всех пациентов процедура радиочастотной абляции ЛА прошла успешно с достижением необходимого критерия эффективности — снижение срДЛА >10 мм рт.ст. После 12 мес. наблюдения все пациенты подверглись катетеризации правых камер сердца с тензиометрией, ЭхоКГ, оценке ТШХ. В отдаленном периоде после вмешательства отмечалось достоверное снижение срДЛА с 48±10 до 31±6 мм рт.ст. (p <0,01), ЛСС с 8,6±2,1 до 3,2±1,4 мм рт.ст. (p <0,01) и повышение толерантности к физическим нагрузкам — увеличение

дистанции с 251±81 м до 387±51 м (p <0,01) (таблица 2). За период наблюдения 1 пациент умер через 8 мес. после включения в исследование вследствие тяжелого желудочно-кишечного кровотечения. У остальных пациентов отсутствовали неблагоприятные события, незапланированные госпитализации. 9 пациентов отметили значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки и слабости, у 3 пациентов был отменен прием силденафила. Осложнений — смерть, аритмии, перфорации ЛА, острый тромбоз ЛА или в месте доступа, кровотечения, при проведении радиочастотной абляции ЛА не отмечено. Все пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии ≥12 ч, и были выписаны из больницы через 2 сут.

Обсуждение

Тромбэндартерэктомия из ЛА является “золотым стандартом” лечения пациентов с ХТЛГ. Однако в более половине случаев после успешно проведенного оперативного вмешательства у пациентов сохраняется резидуальная ЛГ. Считается, что стойкое повышение давления в системе ЛА и ЛСС обусловлено эмболией в дистальное русло, не доступное для имеющихся хирургических и эндоваскулярных методов (баллонная ангиопластика). Наличие резидуальной ЛГ ассоциировано с плохим отдаленным прогнозом вследствие недостаточной эффективности медикаментозной терапии и быстро прогрессирующей ХСН.

Дистальная эмболия в легочное русло приводит к возникновению реактивной вазоконстрикции прекапиллярных артериол в непораженных участках посредством активации симпатической нервной системы. Длительно существующая ишемия способствует поддержанию патологической стимулирующей активности симпатической нервной системы, нервные волокна и вегетативные ганглии которой концентрируются в области бифуркации легочного ствола [10, 11]. Воздействие на область расположения этих вегетативных ганглиев приводит к денервации ЛА, снижению активности симпатического влияния, и, как следствие, к снижению уровня ДЛА, ЛСС.

Впервые радиочастотное воздействие стали исследовать на экспериментальной модели ЛГ у животных [6]. При раздувании баллона в одной из крупных ЛА возникало повышение срДЛА

и ЛСС с достижением пиковых значений на 5 мин эксперимента. После проведения радиочастотной абляции области бифуркации легочного ствола отмечалась нормализация гемодинамических параметров.

В 2013г были опубликованы первые результаты 1 фазы исследования PADN-1 (First-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension), в котором оценивалась эффективность и безопасность радиочастотной абляции ЛА у пациентов, страдающих ИЛГ [8]. В исследование включен 21 пациент, у которых проведение комплексной специфической терапии было неэффективным: 13 пациентов подверглись операции; 8 — отказались от операции, но продолжили прием ранее назначенной терапии и вошли в группу контроля. В качестве первичных конечных точек оценивались гемодинамические (срДЛА) и клинические параметры (уровень толерантности к физическим нагрузкам, определяемые с помощью ТШХ). Для выполнения легочной денервации использовался специально разработанный для этого исследования 7,5F абляционный циркулярный катетер с 10 электродами на конце по типу *lasso*, обеспечивающий максимально плотный контакт электродов с сосудистой стенкой. Согласно протоколу исследования, необходимо было осуществить 3 аппликации: в дистальной части бифуркации основного ствола ЛА, а также в области устьев левой и правой ЛА. По данным ЭхоКГ через 3 мес. в контрольной группе каких-либо различий в сравнении с исходными показателями не отмечалось, тогда как в исследуемой группе наблюдалось снижение ДЛА, как сДЛА, так и срДЛА; уменьшение симптомов ХСН; повышение результатов ТШХ. За время процедуры ни одного осложнения не было зарегистрировано.

В течение последующих 2 лет продолжилась 2 фаза исследования PADN-1 [12]. В общей сложности были включены 66 пациентов, при этом помимо пациентов с ИЛГ (n=20) денервации ЛА подверглись пациенты, страдающие ЛГ вследствие заболеваний соединительной ткани (n=11); врожденных пороков сердца, подвергшихся хирургической коррекции (n=8); ХТЛГ после тромбэндартерэктомии (n=9); дисфункции левого желудочка с сопутствующим высоким ЛСС (n=18). Основной задачей 2 фазы исследования было продемонстрировать отдаленные результаты эффективности и безопасности нового метода лечения. Полученные данные соотносились с результатами 1 фазы исследования. Новый метод подтвердил свою эффективность и безопасность.

В ходе исследования обнаружили, что основное снижение гемодинамических параметров наблюдалось в течение первых 6 мес., последующие 6 мес. ознаменовались стабилизацией показателей. Это

косвенно может свидетельствовать о положительном влиянии денервации на ремоделирование сосудистой стенки.

Система ренальной денервации Symplicity используется для лечения резистентной артериальной гипертензии в течение многих лет. Она включает в себя автоматизированный радиочастотный генератор и управляемый 6F катетер с концевым электродом. В генераторе имеются встроенные алгоритмы непрерывного мониторинга параметров абляции, в случае резкого падения сопротивления или повышения температуры происходит автоматическое прекращение воздействия. Это позволяет свести к минимуму риск перфорации артерии. До сих пор в зарубежной и отечественной литературе нет сведений о возникновении подобного осложнения.

В нескольких исследованиях, включая рандомизированные, клинические исследования, была продемонстрирована клиническая эффективность радиочастотной абляции почечных артерий [4, 13, 14]. Выявленное значимое снижение артериального давления позволило уменьшить потребность в назначении высоких доз препаратов, а в некоторых случаях полностью отказаться от комбинированной терапии. Несмотря на противоречивые результаты в отношении клинической эффективности ренальной денервации, рандомизированное клиническое исследование Symplicity III подтвердило клиническую безопасность процедуры [5]. Частота осложнений не различалась между основной и контрольной группами с симуляцией процедуры (*sham-procedure*).

Схожие анатомические характеристики почечных и ЛА позволяют использовать систему Symplicity для радиочастотной абляции ЛА. Существенным преимуществом абляционного катетера системы Symplicity является наличие механизма вращения и управления кончиком катетера. Это дает возможность согнуть кончик катетера под острым углом и обеспечить плотный контакт с сосудистой стенкой. Вращая ручку катетера, проводится циркулярное радиочастотное воздействие с шагом 2 мм правой и левой ЛА на расстоянии 1-2 мм дистальнее их устьев. В среднем хирург выполняет по 7-10 точечных абляций в каждой артерии.

Полученные результаты исследований (2013г, 2015г), а также представленного исследования, в котором впервые была использована система денервации Symplicity, доказали, что радиочастотная абляция ЛА может по праву считаться достойной альтернативой медикаментозному лечению пациентов с резидуальной ЛГ. В то же время фармакологический рынок претерпевает бурное развитие, в последнее время разработаны новые лекарственные средства с различными механизмами влияния для лечения ЛГ [1, 15]. Однако долгосрочные

эффекты многих лекарственных препаратов остаются неясными. Стоит упомянуть и о потенциальных ограничениях долгосрочной лекарственной терапии: в первую очередь, высокая стоимость — ежегодный курс Риоцигуата составляет 1500 тыс. рублей в год, и серьезные побочные эффекты.

Литература

1. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980; 77: 525-30.
3. Laks MM, Juratsch CE, Garner D, et al. Acute pulmonary artery hypertension produced by distention of the main pulmonary artery in the conscious dog. *Chest* 1975; 68: 807-13.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1393-401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
6. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention* 2013; 22; 9 (2): 269-76. DOI: 10.4244/EIJV9I2A43.
7. Rothman A, Arnold N, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduced pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002569. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
8. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *JACC* 2013; 62: 1092-100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
9. Lang RM, Bierig M, Devereus RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
10. Verity MA, Bevan JA. Fine structural study of the terminal effector plexus, neuromuscular and intermuscular relationships in the pulmonary artery. *J Anat* 1968; 103 (1): 49-63.
11. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 (5): 785-802.
12. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002837. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
13. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57 (5): 911-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
14. Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol* 2012; 2 (3): 10. DOI: 10.3389/fphys.2012.00010.
15. Galiè N, Palazzini M, Leci E, et al. Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 708-24. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70145-6.

Заключение

Использование системы Symplicity для денервации ЛА безопасно и эффективно. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения клинической пользы этих процедур у пациентов с ЛГ.

Результаты 4-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид: факторы, влияющие на заболеваемость и смертность популяции в сельских регионах России и Кыргызской Республики

Концевая А. В.¹, Мырзаматова А. О.¹, Халматов А. Н.², Худяков М. Б.¹, Полупанов А. Г.³, Алтымышева А. Т.⁴, Баланова Ю. А.¹, Каширин А. К.⁵

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия; ²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б. Н. Ельцина. Бишкек, Кыргызская Республика; ³Национальный центр кардиологии и терапии имени акад. М. М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызская Республика; ⁴Представительство Всемирной организации здравоохранения в Кыргызской Республике. Бишкек, Кыргызская Республика; ⁵ГБУЗ “Самарский областной клинический госпиталь ветеранов войн”. Самара, Россия

Несколько последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одними из лидирующих причин смерти во всем мире. Распространенность основных факторов риска (ФР) ССЗ имеет географическую и этническую вариабельность. Отдельные наблюдения свидетельствуют, что, по-видимому, коренные и некоренные популяции, проживающие в различных, зачастую чрезвычайно контрастных климатогеографических и социально-экономических условиях, могут иметь значительные различия в распространенности ССЗ и их ФР.

Цель. Изучить 4-летнюю выживаемость и ассоциации ФР с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью среди жителей сельской местности двух стран: России, Кыргызской Республики, с анализом этнических особенностей (по данным исследования Интерэпид).

Материал и методы. Исследование было проведено в рамках международного проекта “Интерэпид”, которое включало одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их ФР, и проспективный этап среди жителей малых городов, и сельской местности двух стран: Россия, Кыргызская Республика. В анализ включены результаты обследования репрезентативных выборок сельского населения Волжского района Самарской области РФ (n=1050), Чуйской области Кыргызской Республики (n=1341) в возрасте 20-64 лет. Исследование в России и Кыргызской Республике проводилось по единому протоколу Интерэпид с использованием специально разработанных опросников в 2011-2012 гг. В анализ включены следующие конечные точки: случаи смерти от всех причин; случаи смерти от ССЗ; случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, реваскуляризация любого сосудистого бассейна — аортокоронарное шунтирование, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей.

Результаты. Стандартизованная по возрасту выживаемость оказалась выше среди жителей Кыргызской Республики, составив 98,8%, в Самарской области — 95,7%. В Кыргызской Республике фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые конечные точки зарегистрированы у 14,7% респондентов, без этнических различий, а в Самарской области всего у 2,1% (p<0,01). Курение оказало достоверное влияние на неблагоприятные исходы только среди мужчин в обеих выборках. Влияние артериальной гипертензии было незначимым в отношении исходов в Самарской области в течение 4 лет наблюдения, но выявлено достоверное влияние данного ФР в Кыргызской Республике. Избыточное потребление животного жира среди жителей Кыргызской Республики ассоциировалось с развитием нефатальных сердечно-сосудистых исходов, без этнических различий.

Заключение. Сравнение результатов трех популяционных групп показало различный вклад ФР в развитие анализируемых неблагоприятных исходов в течение 4 лет проспективного наблюдения. Несмотря на непродолжительный период наблюдения, полученные на данном этапе результаты свидетельствуют о достоверном прогностически неблагоприятном влиянии курения, артериальной гипертензии и избыточного потребления животного жира на развитие анализируемых исходов среди исследуемых популяций с этническими и по странам различиями. Все это диктует необходимость разработки дифференцированных лечебно-профилактических программ и мер в русской популяции и среди коренных жителей Кыргызской Республики, в т.ч. с учетом особенностей распространенности ФР ССЗ и их влияния на прогноз жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, сердечно-сосудистая заболеваемость, факторы риска, этнические различия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 49–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-49-56>

Поступила 22/11-2017

Принята к публикации 15/02-2018

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (966) 377-39-93

e-mail: azaliya89@list.ru

[Концевая А. В. — д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе, Мырзаматова А. О. — соискатель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Халматов А. Н. — к. м. н., доцент кафедры терапии № 2 специальности лечебное дело, Худяков М. Б. — ведущий инженер лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Алтымышева А. Т. — к. м. н., консультант, Полупанов А. Г. — д. м. н., в. н. с. отделения артериальных гипертензий, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Каширин А. К. — к. м. н., заместитель начальника госпиталя по организационно-методической работе].

Results of the 4-year prospective observation in the prospective trial Interepid: factors influencing morbidity and mortality in the population of rural regions of Russia and Kyrgyz Republic

Kontsevaya A. V.¹, Myrzamatova A. O.¹, Khalmatov A. N.², Khydyakov M. B.¹, Polupanov A. G.³, Altymysheva A. T.⁴, Balanova Yu. A.¹, Kashirin A. K.⁵

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia; ²B. N. Eltsyn Kyrgyz-Russian Slavic. Bishkek, Kyrgyz Republic; ³M. M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁴Regional Office of the World Health Organization in Kyrgyz Republic. Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁵SBHI Samarskiy Oblast Clinical Hospital of Military Veterans. Samara, Russia

Recent decades, cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of mortality throughout the world. The prevalence of the main risk factors (RF) for CVD varies ethnically and geographically. Single observations witness that native and non-native populations inhabiting various, often quite contrast climatic and geographical, as social-economic conditions, might show a broad variety in CVD and RF prevalence.

Aim. To evaluate the 4-year survival rate in association with the RF and cardiovascular morbidity and mortality among rural inhabitants of Russia and Kyrgyz Republic, with analysis of ethnic specifics (by the data from trial "Interepid").

Material and methods. The study was conducted under the framework of international project "Interepid" that included momentary epidemiological study of the prevalence of the main chronic non-communicable diseases and RF, and prospective step in small town and rural settlements of two countries — Russia and Kyrgyz Republic. In the analysis the results included of representative selections of rural inhabitants of the Volzhskiy region of Samarskaya Oblast of Russia (n=1050), and of Chuyskaya Oblast of Kyrgyz Republic (n=1341), age 20-64 y.o. In Russia and in Kyrgyz Republic the study was done by one protocol Interepid with specifically developed surveys (2011-2012). To the analysis, the endpoints included: all-cause mortality, CVD mortality, non-fatal cardiovascular events: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or transient ischemia, unstable angina, revascularization of any vascular pool — coronary bypass, endovascular revascularization, carotid endarterectomy, lower limbs arteries revascularization.

Results. The standardised by age survival rate was higher among the Kyrgyz Republic inhabitants — 98,8%, and in Samarskaya oblast — 95,7%. In Kyrgyz Republic the fatal and non-fatal cardiovascular endpoints were registered in 14,7% responders, with no ethnical differences, and in Samarskaya oblast — only in 2,1% (p<0,01). Smoking had significant influence on adverse outcomes only in males in both selections. The influence of arterial hypertension was non-significant for the outcomes in Samarskaya Oblast during 4-year observation, however there was significant influence of this RF in Kyrgyz Republic. Overconsumption of animal fat among the Kyrgyz Republic inhabitants associated with the development of non-fatal cardiovascular outcomes, with no ethnical differences.

Conclusion. The comparison of the results in three groups of population showed different impact of RF on development of the analyzed adverse outcomes in 4 years of prospective follow-up. Regardless the not that long term follow-up, the data obtained at the moment witness on reliable and prognostically significantly adverse influence of smoking, arterial hypertension and overconsumption of animal fat on the development of analyzed outcomes among the studied populations with ethnical and local differences. All these point the necessity is clear for development of differential management programs and events in Russian population and in native inhabitants of Kyrgyz Republic, including the specifics of CVD RF prevalence and influence on life prognosis.

Key words: cardiovascular mortality, cardiovascular morbidity, risk factors, ethnic differences.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 49–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-49-56>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительные интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, Интерэпид — ИНТЕРнациональный ЭПИдемиологический проект.

Введение

Несколько последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одними из лидирующих причин смерти во всем мире [1]. В странах постсоветского пространства показатели смертности от ССЗ одни из самых высоких во всем мире [2]. Одной из причин является высокая распространенность и недостаточный контроль факторов риска (ФР). Влияние ФР на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в различных популяциях остается одним из актуальных вопросов современной эпидемиологии [3]. В течение последних десятилетий продемонстрировано, что вклад того или иного модифицирующего ФР на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в разных популяциях может существенно различаться.

Из всех возможных ФР развития ССЗ наибольший интерес с точки зрения профилактической медицины представляют поведенческие фак-

торы, которые поддаются коррекции на популяционном и на индивидуальном уровнях.

Несмотря на высокие цифры сердечно-сосудистой летальности во всем мире, распространенность основных ФР ССЗ имеет географическую и этническую вариабельность. Ряд исследований выявили расовые/этнические различия распространенности артериальной гипертензии (АГ), курения и ожирения среди лиц, проживающих в одной стране в сходных условиях [4–7]. Обусловлено ли это генетическими различиями или же особенностями образа жизни, ассоциированными с разной этнической принадлежностью, остается неизвестным.

Согласно американским авторам относительный риск развития сердечно-сосудистой смертности, ассоциированный с АГ и гиперлипидемией выше среди афроамериканских жителей США [8]. А по результатам исследования в Великобритании, этническая принадлежность является независимым

ФР и ассоциирована с высоким сердечно-сосудистым риском, так же, как курение и гиперхолестеринемия (ГХС) [9]. Авторами было отмечено, что риск развития ССЗ, ассоциированный с инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией, был выше у мигрантов из Индии, в сравнении с коренными европейскими жителями [9].

Несмотря на большое разнообразие национального состава РФ, исследований по анализу этнических особенностей распространенности ФР ССЗ на территории постсоветского пространства выполнено немного. Отдельные имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что, возможно, коренные и некоренные популяции, проживающие в различных, зачастую чрезвычайно контрастных климатогеографических и социально-экономических условиях, могут иметь значительные различия в распространенности ССЗ и их ФР [10, 11]. В связи с этим именно регион Средней и Центральной Азии представляет возможность для изучения роли этнических различий и процесса трансформации ФР в неблагоприятные исходы.

Цель — изучение 4-летней выживаемости и ассоциации ФР с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью среди жителей сельской местности двух стран: России и Кыргызской Республики, с анализом этнических особенностей по данным исследования Интерэпид (ИНТЕРнациональный ЭПИДемиологический проект).

Материал и методы

Представленное исследование является когортным, проспективным исследованием, которое было выполнено в рамках международного проекта “Интерэпид”, включающего одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний, их ФР, и проспективный этап среди жителей малых городов, и сельской местности двух стран: Россия, Кыргызская Республика.

Одномоментное исследование. В анализ включены результаты обследования репрезентативных выборок сельского населения Волжского района Самарской области РФ ($n=1050$), Чуйской области Кыргызской Республики ($n=1341$) в возрасте 20–64 лет. Исследование в России и Кыргызской Республике проводилось по единому протоколу Интерэпид с использованием специально разработанных опросников в 2011–2012 гг. В рамках исследования Интерэпид обследование включало опрос по специальной карте, объективные данные и лабораторные анализы. “Карта профилактического обследования” включала 9 блоков информации, в т.ч. паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезам, наличие ФР и др.

Помимо заполнения анкеты были замерены антропометрические показатели, артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений. АД измеряли на обеих руках по методу Короткова в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1986. Критериями повышенного АД служили: систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое

АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. При обнаружении повышенного АД пациента осматривали повторно через 2–3 сут.

Курение: этот ФР признавали в случае выкуривания в течение 1 сут. хотя бы одной сигареты.

АГ определяли по критериям повышенного АД — САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или при нормальном уровне АД — САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Признаками ожирения считали: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 . ИМТ рассчитывали как отношение веса тела в кг к росту в m^2 (kg/m^2).

Критериями ГХС служили: уровень общего холестерина в крови $> 5,2$ ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов.

Критериями сахарного диабета рассматривали: уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прием гипогликемической терапии.

Злоупотребление алкоголем считали такой уровень употребления алкоголя, выше которого, согласно мнению экспертов ВОЗ [12] алкоголь начинает наносить вред здоровью, в частности, для мужчин > 22 стандартных доз в нед. и/или > 5 доз в сут., для женщин > 14 доз в нед. и/или > 3 доз в сут. В качестве стандартной одной дозы алкоголя принимались рекомендованные ВОЗ 10 г чистого алкоголя или 12,7 мл спирта [12].

Избыточное потребление животного жира оценивалось как использование животных масел в процессе приготовления пищи и/или ежедневного потребления сливочного масла и маргарина.

Этнические группы. Анализ проводился среди жителей Самарской области России и двух этнических групп Кыргызской Республики (лица русской и коренной национальностей).

Проспективный этап. Проспективный этап исследования проходил по специальному протоколу, который включал контакт с участником исследования, определение жизненного статуса, возникновение конечных точек; верификация случая смерти: медицинское свидетельство о смерти, гражданскому свидетельству о смерти и опрос родственников; верификация выбывших из исследования — отправка запроса о жизненном статусе пациента в паспортный отдел по месту жительства или в ЗАГС; верификация нефатальных конечных точек — амбулаторная карта, выписка из истории болезни, опрос участника исследования, опрос родственника.

В анализ включены следующие конечные точки:

- случаи смерти от всех причин;
- случаи смерти от ССЗ;
- случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, реваскуляризация любого сосудистого бассейна — аортокоронарное шунтирование, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, каротидная эндартэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей. Контроль жизненного статуса проводили через 4 года от момента первичного осмотра респондента.

Статистическая обработка. При статистической обработке полученных данных использовали программу SPSS 19.0 с пакетом стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Z, критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия

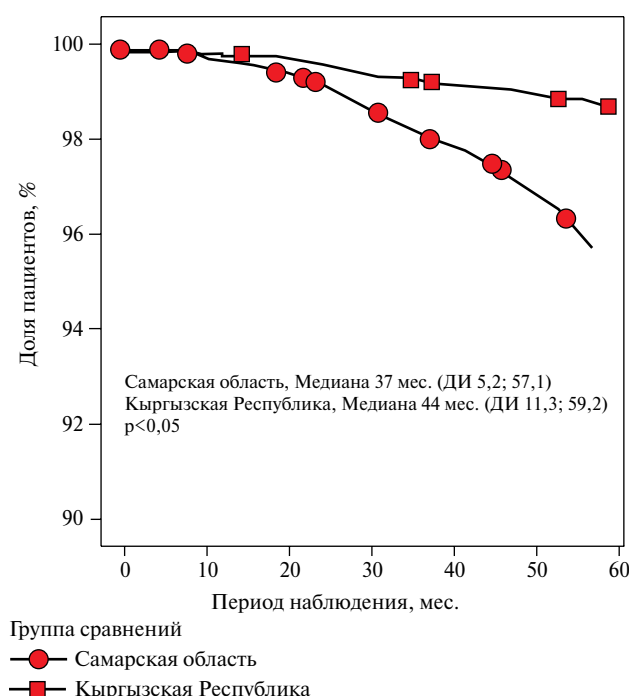


Рис. 1 Выживаемость среди сельских жителей Самарской области и Кыргызской Республики в течение 4 лет наблюдения (Каплан-Мейер).

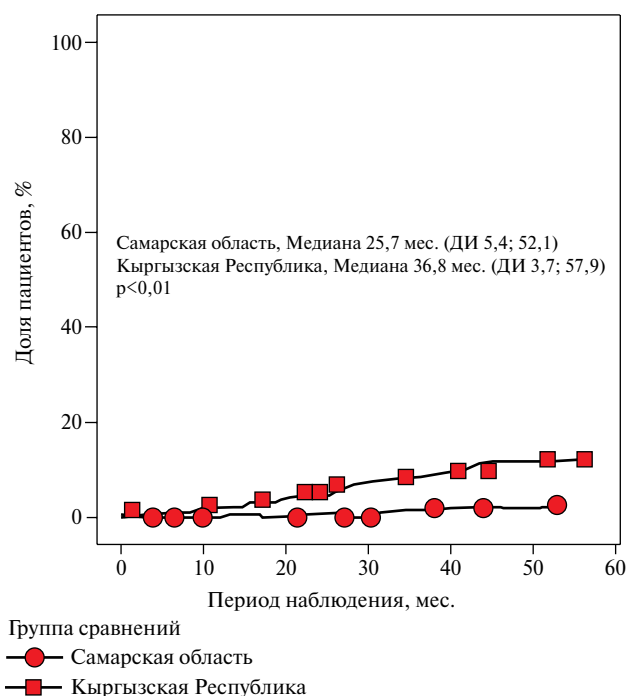


Рис. 2 Развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди сельских жителей Самарской области и Кыргызской Республики в течение 4 лет наблюдения (Каплан-Мейер).

Стьюдента. Взаимосвязь между показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену и однофакторного регрессионного анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Оценку частоты событий проводили методами анализа выживаемости: регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера. Расчет выживаемости проводили от числа всех включенных в исследование.

Различия в группах оценивались по суммарной вероятности достижения конечных точек при помощи логарифмического рангового критерия. Для построения кривых выживаемости и определения прогностически значимых показателей применяли регрессионную модель пропорционального риска Кокса.

Данные стандартизованы по возрасту, согласно европейскому стандарту 2009г [13]. В связи с тем, что в Самарской области количество обследованных в возрастной группе 20-29 лет было единичным, они были исключены из анализа.

Результаты

В одномоментное эпидемиологическое исследование в Самарской области включены 1050 респондентов, в Кыргызской Республике 1341.

Среди пациентов, включенных в исследование, наблюдались высокие показатели распространенности традиционных сердечно-сосудистых ФР, таких как АГ, курение, ГХС, ожирение. Общая характеристика участников исследования включала результаты распространенности ФР, и опубликована ранее [14].

В Самарской области жизненный статус удалось установить у 919 человек из 1050 (отклик 87,5%). Количество выбывших из исследования (переезд/отсутствие контакта) составило 131 (12,5%).

В Кыргызской Республике жизненный статус был отслежен у 1180 респондентов из 1341 (отклик 88%). Выбывших из исследования было 161 (11,2%).

Среди пациентов с установленным жизненным статусом в распределении по полу в Самарской области женщины составили 59% ($n=542$) выборки, мужчины 41% ($n=377$), в Кыргызской Республике женщины — 56,1% ($n=662$), мужчины — 43,9% ($n=518$). В Кыргызской Республике в распределении по национальности жизненный статус был установлен у 95,8% ($n=739$) коренных жителей и 89,1% ($n=441$) лиц русской национальности.

Средний возраст в Самарской области составил $48,6 \pm 7,3$ лет, в Кыргызской Республике $44,9 \pm 11,6$ лет.

Общий период наблюдения в 2 исследуемых группах составил от 0,7 до 4,9 (в среднем — 3,9) года. Выживаемость к концу этого этапа исследования в Самарской области составила 95,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 93,3%-97,7%). В Кыргызской Республике — 98,8% (95% ДИ 97,3%-99,3%) (рисунок 1). Кривые выживаемости начали расходиться через 10 мес. наблюдения, что свидетельствует о меньшей выживаемости среди жителей Самарской области при стандартизации по возрасту

Таблица 1

Факторы риска, и их влияние на прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

Группа сравнения	Смертность от всех причин, ОР (95% ДИ)	Смертность от ССЗ, ОР (95% ДИ)	Нефатальные ССЗ, ОР (95% ДИ)
Курение			
Самарская область	1,32 (0,68; 2,52)	1,28 (0,87; 2,66)	1,08 (0,61; 2,33)
Мужчины	2,11 (1,01; 2,87)**	2,08 (1,03; 2,91)**	1,98 (1,01; 2,58)*
Кыргызская Республика	1,26 (0,73; 2,87)	1,21 (0,78; 2,11)	1,18 (0,72; 2,46)
Мужчины	1,99 (1,02; 3,01)*	2,02 (1,15; 2,66)*	2,21 (1,33; 2,69)**
ГХС			
Самарская область	1,15 (0,79; 1,71)	1,31 (0,96; 1,73)	1,27 (0,77; 2,18)
Кыргызская Республика	1,17 (0,61; 1,83)	1,44 (0,66; 2,01)	1,36 (0,83; 2,22)
Ожирение			
Самарская область	1,35 (0,55; 2,42)	0,87 (0,52; 0,97)	0,8 (0,56; 1,02)
Кыргызская Республика	0,98 (0,87; 2,54)	0,99(0,78; 1,19)	0,71 (0,52; 0,92)
Низкая физическая активность			
Самарская область	0,81 (0,51; 1,14)	0,89 (0,53; 1,14)	0,96 (0,67; 1,37)
Кыргызская Республика	1,11 (0,71; 1,86)	1,05 (0,62; 1,36)	1,01 (0,78; 1,51)
Сахарный диабет			
Самарская область	1,13 (0,56; 1,35)	0,97 (0,49; 1,13)	1,23 (0,58; 1,48)
Кыргызская Республика	1,24 (0,61; 1,42)	1,11 (0,55; 1,39)	1,37 (0,63; 1,41)
Чрезмерное потребление алкоголя			
Самарская область	0,77 (0,51; 1,13)	0,69 (0,53; 0,98)	1,21 (0,66; 1,33)
Кыргызская Республика	0,91 (0,73; 1,10)	0,81 (0,65; 0,97)	0,98 (0,57; 1,21)
Избыточное потребление животного жира			
Самарская область	0,76 (0,53; 1,01)	0,68 (0,54; 0,97)	0,83 (0,40; 0,99)
Кыргызская Республика	0,87 (0,65; 1,21)	0,91 (0,71; 1,18)	2,21 (1,12; 4,41)**
Избыточное потребление животного жира среди 2 этнических групп в Кыргызской Республике			
Русские	0,77 (0,65; 0,84)	0,86 (0,71; 0,93)	1,94 (1,12; 3,76)*
Кыргызы	0,91 (0,78; 1,21)	1,11 (0,85; 1,18)	2,31 (1,45; 4,41)**

Примечание: * — $p < 0,05$ для лиц с наличием ФР в сравнении с лицами без ФР, ** — $p < 0,01$ для лиц с наличием ФР в сравнении с лицами без ФР.

(рисунок 1). В выборке Кыргызской Республики этнических различий в смертности от всех причин среди русских и коренных жителей не найдено.

Наиболее частой причиной смерти у мужчин и у женщин в обеих исследуемых группах были ССЗ — >65% в структуре общей смертности.

Частота развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых конечных точек в исследуемых выборках достоверно различалась.

За анализируемый период наблюдения в Кыргызской Республике фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий развилось больше, чем в Самарской области (рисунок 2). При анализе развития исследуемых сердечно-сосудистых исходов в Кыргызской Республике, этнические различия были недостоверны, таким образом, неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы развились на одном уровне, как среди коренных жителей, так и среди русской популяции.

В рамках проспективного этапа исследования оценили прогностическое значение некоторых ФР в отношении их влияния на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В таблице 1 представлены данные прогностической значимости ФР в развитии анализируемых исходов.

Курение. В целом в обеих когортах курение не оказало влияния на фатальные и нефатальные конечные точки. Однако при раздельном анализе отдельно среди женщин и мужчин выявлено, что у курящих мужчин достоверно увеличивается риск развития всех анализируемых исходов в обеих исследуемых когортах с относительным риском (ОР) (1,01-3,01) (таблица 1).

Артериальная гипертензия. При анализе прогностической значимости АГ в отношении развития неблагоприятных исходов в течение 4 лет наблюдения, в Самарской области достоверного влияния не обнаружено. В Кыргызской Республике наличие АГ достоверно ассоциировалось со смертностью от всех причин — ОР 2,34; 95% ДИ 0,88; 3,61 ($p < 0,01$), сердечно-сосудистой смертностью — ОР 3,03; 95% ДИ 0,72; 5,37 ($p < 0,01$), нефатальными конечными точками — ОР 3,39; 95% ДИ 1,12; 6,06 ($p < 0,01$). Провели такой анализ в выборке Кыргызской Республики среди двух этнических групп: лица русской и корен-

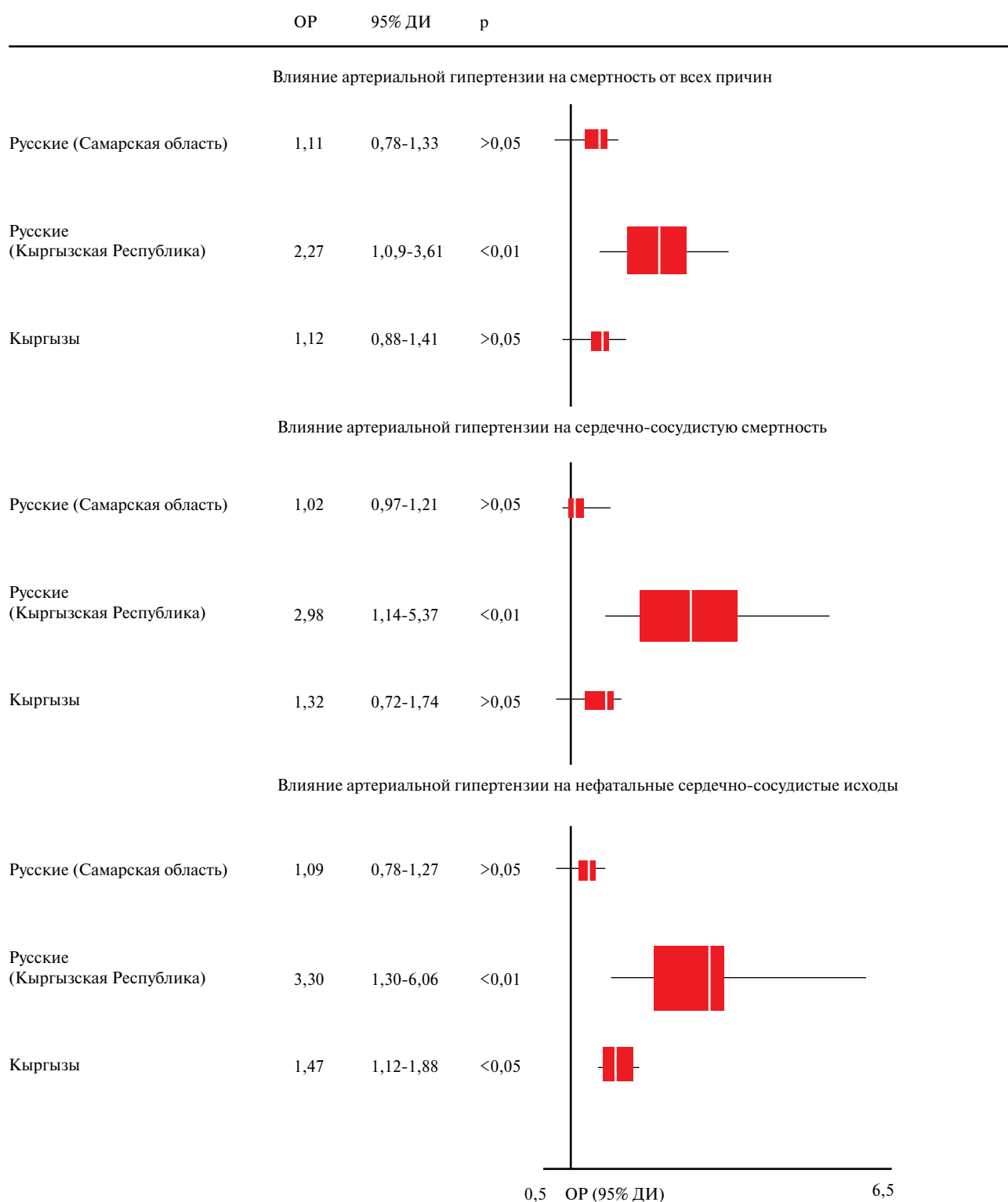


Рис. 3 Этнические различия прогностического значения АГ на риск развития фатальных и нефатальных конечных точек в исследуемых выборках.

Примечание: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

ной национальностей. По данным анализа пропорционального риска, после коррекции на пол и возраст, была выявлена прогностическая значимость АГ в отношении всех причин смерти — ОР 2,27; 95%

ДИ 1,09; 3,61 ($p<0,01$) и сердечно-сосудистой смертности — ОР 2,98; 95% ДИ 1,14; 5,37 ($p<0,01$) только среди русской популяции, и нефатальных конечных точек — ОР 3,30; 95% ДИ 1,30; 6,06 ($p<0,01$) среди

русской популяции и — ОР 1,47; 95% ДИ 1,12; 1,88 ($p < 0,05$) среди коренных жителей (рисунок 3).

Избыточное потребление животного жира. Помимо традиционных ФР ССЗ, были проанализированы особенности нерационального питания сельского населения в исследуемых выборках. Среди всех анализируемых групп населения, достоверное влияние избыточного потребления животного жира на нефатальные сердечно-сосудистые исходы было выявлено среди жителей Кыргызской Республики — ОР 2,21; 95% ДИ 1,12; 4,41 ($p < 0,01$), без этнических различий (таблица 1).

Такие ФР как ГХС, ожирение, низкая физическая активность, гипергликемия, чрезмерное потребление алкоголя не оказали достоверного влияния на развитие анализируемых исходов ни в одной из исследуемых популяций — данные ОР и 95% ДИ представлены в таблице 1.

Обсуждение

В рамках проспективного эпидемиологического исследования среди жителей двух стран СНГ — Россия, Кыргызская Республика, получены данные о 4-летнем прогнозе жизни и частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у жителей сельской местности с учетом этнических различий.

Стандартизованная по возрасту выживаемость оказалась выше среди жителей Кыргызской Республики, составив 98,8%, в Самарской области — 95,7%, соответственно. В свою очередь риски развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в двух исследуемых популяциях были различны. В Кыргызской Республике фатальные и нефатальные конечные точки зарегистрированы у 14,7% респондентов, без этнических различий, а в Самарской области всего у 2,1% ($p < 0,01$).

Курение представляет с собой значимый ФР ССЗ в странах СНГ [15]. Выявленные гендерные различия прогностического вклада курения в смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость, с достоверным влиянием у мужчин и его отсутствием у женщин, связана с высокой распространенностью этого ФР среди мужского пола в исследуемых выборках. Отсутствие такого эффекта среди женщин, вероятно, связано с низкой распространенностью курения в исследуемых когортах.

Кроме курения, значимый вклад в смертность определяет АГ [16]. Имеется информация о значимости этнической принадлежности в отношении распространенности АГ среди жителей одной страны [5, 17] и данные, подтверждающие, что этническая принадлежность является независимым предиктором наличия АГ [4].

В представленном исследовании не выявлено влияние АГ в отношении исходов в Самарской

области в течение 4 лет наблюдения, но обнаружено достоверное влияние этого ФР в Кыргызской Республике, причем как в развитии фатальных, так и нефатальных конечных точек среди русской популяции и в развитии нефатальных конечных точек среди коренных жителей.

В свою очередь, наибольшая распространенность АГ и при этом низкий контроль уровня АД наблюдались среди русских жителей Кыргызской Республики [14]. Особенности образа жизни в Кыргызской Республике, перенимаемые лицами русской национальности (прежде всего питание с большим количеством соли, ежедневное потребление животного жира) также являются одними из факторов, определяющих данный значительный градиент, т.к. генетически русские, живущие в этих странах на протяжении нескольких поколений, менее приспособлены к данным поведенческим особенностям.

Избыточное потребление животного жира среди жителей Кыргызской Республики ассоциировалось с развитием нефатальных сердечно-сосудистых исходов у русских жителей — ОР 1,94; 95% ДИ 1,12; 3,76 ($p < 0,05$) и у коренных — ОР 2,31; 95% ДИ 1,45; 4,41 ($p < 0,01$). При оценке особенностей нерационального питания в исследуемых выборках, повышенное потребление животного жира было распространено более чем у 90% жителей Кыргызской Республики, без этнических различий, что свидетельствует о перенятии этой привычки питания русскими жителями у коренных. В свою очередь, пропорциональный риск развития нефатальных сердечно-сосудистых исходов при избыточном потреблении животного жира сопоставим с риском при наличии АГ. Это демонстрирует в большей степени независимый вклад модифицируемых ФР, в частности привычек питания, в развитие нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

В настоящей работе представлены первые результаты проспективного этапа исследования Интерэпид. Сравнение результатов трех популяционных групп показало различный вклад ФР в развитие анализируемых неблагоприятных исходов в течение 4 лет проспективного наблюдения. Выявлены как различия между странами, так и этнические и гендерные различия. Курение оказало существенное влияние на кумулятивную 4-летнюю выживаемость в двух выборках только среди респондентов мужского пола. Влияние АГ на выживаемость среди пациентов в Самарской области не обнаружено, но оно достоверно увеличивало риск неблагоприятных событий среди жителей Кыргызской Республики. Избыточное потребление животного жира внесло вклад в развитие нефатальных сердечно-сосудистых событий

среди жителей Кыргызской Республики, без этнических различий.

Несмотря на непродолжительный период наблюдения, полученные на данном этапе результаты свидетельствуют о достоверном прогностически неблагоприятном влиянии курения, АГ и избыточного потребления животного жира на развитие анализируемых исходов среди исследуемых популяций, с этническими и по странам различиями. Этнические различия и отличия между странами могут быть обусловлены комплексом факторов, включая климато-географические параметры, социальное положение, культурные особенности образа жизни и прежде всего питания.

Отсутствие влияния на прогноз таких ФР, как ГХС, ожирение, низкая физическая активность, гипергликемия, чрезмерное потребление алкоголя

может быть обусловлено тем, что риски, ассоциированные с данными ФР требуют большего периода наблюдения или большего объема выборки. Однако, полученные результаты еще раз демонстрируют значимость курения и АГ для прогноза в странах СНГ.

Все это диктует необходимость разработки дифференцированных лечебно-профилактических программ и мер в русской популяции и среди коренных жителей Кыргызской Республики, в т.ч. с учетом особенностей распространенности ФР ССЗ и их влияния на прогноз жизни. Однако проспективный этап исследования продолжается, и, возможно, в дальнейшем будут получены новые сведения о влиянии других ФР на кумулятивную выживаемость и прогноз жителей села в исследуемых выборках.

Литература

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*, 2014; 35 (42): 2950-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu489.
- WHO: Mortality Database. WHO, 2014. [Online]. Available: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/#. [Accessed: 02-Nov-2016].
- Vishram JK. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors. *Dan Med J* 2014; 61 (7). PMID: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123126.
- Holmes L, Hossain J, Ward D, Opara F. Racial/Ethnic Variability in Hypertension Prevalence and Risk Factors in National Health Interview Survey. *Hypertension* 2013; 8. DOI: 10.5402/2013/257842.
- Hicken MT, Lee H, Morenoff J, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence: reconsidering the role of chronic stress. *Am J Public Health* 2014; 104 (1): 117-23. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301395.
- Israel TA, King BA, Dube SR. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2005-2012. US, 2014. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6302.pdf>.
- Mowery PD, Dube SR, Thorne SL, et al. Disparities in Smoking-Related Mortality Among American Indians/Alaska Natives. *Am J Prev Med* 2015; 49 (5): 738-44. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.05.002.
- Martins D, Tareen N, Ogedegbe G, et al. The relative risk of cardiovascular death among racial and ethnic minorities with metabolic syndrome: data from the NHANES-II mortality follow-up. *J Natl Med Assoc* 2008; 100 (5): 565-71. DOI: 10.1016/S0027-9684(15)31304-3.
- Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular disease. *Heart* 2003; 89 (6): 681-6. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1767706/>
- LaBarron K, Hill, Dixie D, Hu, Koenig J, et al. Ethnic Differences in Resting Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med* 2015; 77 (1): 16-25. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000133.
- Kaplan RC, Avilés-Santa ML, Parrinello ChM, et al. Body Mass Index, Sex, and Cardiovascular Disease Risk Factors Among Hispanic/Latino Adults: Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (4): 2-11. DOI: 10.1161/JAHA.114.000923.
- Nemtsov AV. Alcoholic history of Russia: The newest period, 2009, М.: Librokom. (in Russ.) Немцов А. В. Алкогольная история России: Новейший период, 2009, М.: Librokom. Available: WWW.DEMREVIEW.HSE.RU.
- Princeton University, "ECO 572", 2009-2016. [Online]. Available: <http://data.princeton.edu/econ572>.
- Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Polupanov AG, et al. Ethnic differences in the prevalence of major cardiovascular risk factors among rural residents in the Russian region and regions of Kyrgyzstan and Kazakhstan. *Russian Cardiology Journal* 2017; 6 (146): 113-21. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Полупанов А. Г. и др. Этнические особенности распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей сельской местности в Российском регионе и регионах Кыргызстана и Казахстана. *Российский кардиологический журнал* 2017; 6 (146): 113-21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-113-21.
- WHO: Tobacco control country profiles. WHO, 2015: http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/en.
- Carlsson A, Theobald H, Hellenius M, et al. Cardiovascular and total mortality in men and women with different blood pressure levels-A 26 year follow up. *Blood Press* 2009; 18 (3): 105-10. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32835ea233.
- Carson AP, Howard G, Burke GL, et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis" *Hypertension* 2011; 57 (6): 1101-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168005.

Клинические аспекты применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов старческого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы

Мартемьянова Е. Г.^{1,2}

¹ООО “Преображенская клиника”. Екатеринбург; ²ООО “МЦ Бивита”. Екатеринбург, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность оригинального этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов кардиологического профиля в возрасте ≥ 75 лет.

Материал и методы. В наблюдательном исследовании в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 24 пациента в возрасте 75–88 лет. Критерии отбора: возраст ≥ 75 лет; установленный ранее диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН); применение оригинального препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия, тяжелые конкурирующие заболевания. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $80,33 \pm 4,06$ лет; в группе наблюдения были 16 (66,7%) женщин и 8 (33,3%) мужчин. Пациенты последовательно обращались в клинику на амбулаторный прием врача-кардиолога с диагнозами: хроническая ИБС (I25.0–I25.9), ХСН с сохраненной систолической функцией (I50.0–I50.9). Все пациенты были консультированы неврологом, имели установленный диагноз цереброваскулярная болезнь (I 65–67). Для уменьшения симптомов старческой астении из рекомендаций невролога согласно рутинной клинической практики в схему лечения был включен оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат. Мексидол назначался по схеме, рекомендованной производителем: внутривенные инфузии 500 мг 5 сут., далее перорально по 125 мг 3 раза/сут.; общий курс лечения — 8 нед.

Результаты. Статистически значимые результаты были зафиксированы через 6 мес. от начала исследования. Увеличилась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы у мужчин с $304,00 \pm 87,09$ до $388,63 \pm 92,28$ м ($p=0,01$), у женщин с $346,06 \pm 56,81$ до $427,69 \pm 76,87$ м ($p=0,003$); также уменьшились проявления старческой астении. Не было ни одного пациента с клинически значимым ухудшением; за весь период наблюдения пациенты не вызывали бригады неотложной помощи или участковых врачей и не госпитализировались.

Заключение. У коморбидных пациентов в возрасте ≥ 75 лет на фоне терапии Мексидолом увеличилась дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, уменьшились явления астении, что свидетельствует об эффективности препарата. Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии, что служит подтверждением безопасности.

Безусловно, требуются масштабные клинические исследования для создания алгоритма ведения геронтологического пациента с хронической ИБС и ХСН в поликлинике.

Ключевые слова: Мексидол, сердечная недостаточность, старческая астения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 57–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-57-62>

Поступила 27/02-2018

Принята к публикации 20/03-2018

Clinical aspects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in elderly patients with cardiovascular pathology

Martemianova E. G.^{1,2}

¹LLC “Preobrazhenskaya Clinic”. Ekaterinburg; ²LLC “IC Bivita”. Ekaterinburg, Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of original ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) in cardiological patients ≥ 75 year old.

Material and methods. In the observational study, according to ethical standards of Khelsinki Declaration, with informed consent, 24 patients participated, age 75–88 y.o. Inclusion criteria: age ≥ 75 y.o.; already diagnosed coronary heart disease (CHD) and/or chronic heart failure (CHF); Mexidol usage. Exclusion criteria: absent informed consent, severe comorbidities. Mean age of the patients at inclusion $80,33 \pm 4,06$ y.o.; 16 (66,7%) females and 8 (33,3%) males. Patients consequently visited office of cardiologist with the diagnoses: chronic CHD (I25.0–I25.9), CHF with preserved systolic function (I50.0–I50.9). All patients were consulted by neurologist, had an established diagnosis of cerebrovascular disease (I65–67). To reduce the symptoms of frailty, among the neurologist recommendations, with accordance to routine

clinical practice, the original Mexidol was included. Mexidol was prescribed by a scheme of manufacturer: intravenous infusions 500 mg x 5 days, then per os 125 mg t.i.d.; overall treatment — 8 weeks.

Results. Statistically significant results were noted in 6 months from the study start. There was significant increase of 6 minute walking distance in men from $304,00 \pm 87,09$ to $388,63 \pm 92,28$ m ($p=0,01$), in women from $346,06 \pm 56,81$ to $427,69 \pm 76,87$ m ($p=0,003$); also there were less signs of frailty. No one patient showed significant worsening of the condition; during the overall follow-up, patients did not call emergency or primary care physicians and did not hospitalize.

Conclusion. In comorbidity patients aged ≥ 75 y.o. at Mexidol treatment, there was increase of 6-minute walking test distance, decrease of asthenia signs, that witness for the medication efficacy. All patients showed good tolerability of the drug that witness for safety.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 284-84-71

e-mail: martgordon@yandex.ru

[Мартемьянова Е. Г.* — ¹к.м.н., кардиолог, ²кардиолог, главный врач].

Obviously, there are broad trials needed to sum up a gerontological algorithm of CHD and CHF patient management in outpatient setting.

Key words: Mexidol, heart failure, frailty.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 57–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-57-62>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКО — Российское кардиологическое общество, СА — старческая астения, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХИБС — хроническая ИБС, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association — функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Введение

В амбулаторной практике кардиолога значительную долю пациентов составляют лица пожилого и старческого возрастов. Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения пожилыми считаются люди 60–74 лет, возраст 75–90 лет является старческим, лица ≥ 90 лет относятся к долгожителям [1].

Общеизвестно, что полиморбидность является одной из актуальных проблем при ведении геронтологического пациента. По приблизительным оценкам, при обследовании пациентов пожилого и старческого возрастов одновременно диагностируются 4–6 болезней и патологических процессов. Как правило, такие пациенты принимают массу препаратов по назначению врачей разных специальностей, и кардиологу приходится учитывать особенности взаимодействия лекарств. Зачастую врач вынужден работать с пациентом, имеющим низкую приверженность лечению, что также является характерной проблемой в лечении пациентов пожилого и старческого возрастов. Взаимовлияние патологий различных органов и систем, атипичное течение ряда заболеваний, стертая клиническая картина могут создавать сложности для выбора оптимальных схем терапии. Поэтому соблюдение баланса эффективность–безопасность в терапии пациентов пожилого и старческого возрастов кардиологического профиля является важной задачей для клинициста.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности оригинального этилметилгидроксипиридина сукцината (коммерческое название “Мексидол”) в применении у пациентов кардиологического профиля в возрасте ≥ 75 лет.

Материал и методы

В наблюдательном исследовании, выполненном в ООО “Преображенская клиника” г. Екатеринбурга, на условиях добровольного информированного согласия, в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации, приняли участие 24 пациента в возрасте 75–88 лет. Критериями отбора являлись следующие позиции: возраст ≥ 75 лет; установленный ранее диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН); отсутствие острых заболеваний и обострений хронических заболеваний; прием препарата Мексидол по схеме, рекомендованной в инструкции к препарату. Критериями исключения служили

отсутствие информированного согласия, отказ пациента предоставить свои данные для статистической обработки, неконтролируемый сахарный диабет (СД) и тяжелые соматические и психические конкурирующие заболевания.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $80,33 \pm 4,06$ лет, в группе наблюдения были 16 (66,7%) женщин и 8 (33,3%) мужчин; самому молодому участнику выборки было 75 лет, самому старшему — 88 лет. Пациенты последовательно обращались в клинику на амбулаторный прием врача-кардиолога для обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения с диагнозами: хроническая ИБС (ХИБС, I25.0–I25.9), ХСН с сохраненной систолической функцией (I50.0–I50.9) без прогрессирования симптомов, фракция сердечного выброса $>50\%$ по Симпсону. Диагностику заболеваний проводили исходя из ретроспективного анализа анамнестических данных, полученных из медицинских карт согласно принятым клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХИБС и ХСН. Все пациенты были консультированы неврологом, имели установленный диагноз цереброваскулярной болезни (I 65–67).

У всех пациентов в медицинской документации присутствовало подписанное согласие на обезличенную обработку персональных данных в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ от 27.07.2006г “О персональных данных”; учтены требования Федерального закона № 13-ФЗ “О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях”, вступившего в силу с 07.02.2017г; Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011г “Об основах охраны здоровья граждан в РФ”.

У всех пациентов был проведен унифицированный сбор анамнестических данных, включающий исследование факторов риска и оценку симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринной патологии; также проводился сбор анамнеза по применению лекарственных средств. Кардиолог оценивал общий статус, жалобы пациента, параметры систолического и диастолического артериального давления (АД), пульса, антропометрические данные — рост, вес, индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам был проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Дополнительно собиралась информация по выявлению старческой астении (СА) при расспросе и объективном осмотре:

- выявление синдрома падений, нарушения походки, гипотермии, недержания и неудержания мочи, синдрома мальнотриции, саркопении;
- определение когнитивного дефицита, деменции и депрессии [2, 3].

Лабораторные исследования выполняли согласно стандартным лабораторным методам, и включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с оценкой следующих параметров: общий белок и фракции, общий холестерин, мочевины, креатинин, глюкоза, “печеноч-

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

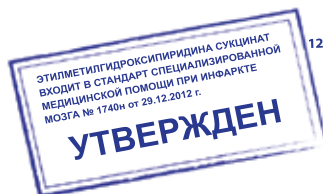


Реклама.



Препарат выбора №1, 2014¹

- ☞ **Референтный (оригинальный) препарат**^{3, 4}
- ☞ **Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный и антиоксидантный эффекты**^{5, 6}
- ☞ **Максимальное количество показаний в инструкции по медицинскому применению (для соответствующих лекарственных форм препаратов с группировочным наименованием "этилметилгидроксипиридина сукцинат")**^{7, 9, 10}
- ☞ **Инъекционная и таблетированная лекарственные формы, возможность последовательной терапии**^{8, 9, 10}
- ☞ **Возможность использования максимальной суточной дозировки при парентеральном введении и приеме per os**^{7, 9, 10}



1. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 3. Письмо Минздрава России №20-3/1262 от 19.09.2016 г., Письмо ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №13586 от 09.09.2016 г. Данные находятся в досье компании. 4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 28.12.2017 г.). 5. Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр.15-17. 6. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 7. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru, на 30.05.2017 г. 8. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г. 10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г. 11. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год, распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 г. №2885-р. 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2012 г. №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».

Рег. №: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., дата переоформления 08.12.2015 г.

Рег. №: раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - Р N002161/01 от 14.03.2008 г., дата переоформления 29.08.2017 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 121069, г. Москва, Новинский бульвар, д. 18, стр. 1, помещение VIII, тел: +7 (495) 626-47-50.

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



ные ферменты”, щелочная фосфатаза, билирубин общий и фракции, амилаза, тиреотропный гормон, уровень витамина Д — 25(OH)D. Всем пациентам проводили электрокардиографию с регистрацией 12 отведений в покое на аппарате Shiller Cardiovit AT — 101, ультразвуковое исследование сердца на аппарате Sonoline — G60S (“Siemens”), суточное мониторирование электрокардиограммы на системе “Кардиотехника” (Инкарт, г. Санкт-Петербург).

Ведение пациентов осуществлялось согласно клиническим рекомендациям: Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики по лечению пациентов со стабильной ИБС, 2015г; Клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) “Хроническая сердечная недостаточность”, утвержденные на конгрессе ОССН “Сердечная недостаточность 2016” [4, 5].

Вопросы по питанию, отказу от курения и регулярной физической активности обсуждались согласно Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, РКО, 2011г [6]. При наличии избыточной массы тела и/или ожирения пациентам назначалась диетотерапия и регулярные физические нагрузки. При дефиците массы тела и выявлении саркопении пациентам рекомендовали лечебное питание, увеличение энергетической ценности блюд, посильные силовые упражнения. Всем пациентам предлагали увеличить двигательный режим (пешая ходьба, “скандинавская ходьба” или эквивалентная неинтенсивная физическая нагрузка по 30 мин в сут. 5-7 сут. в нед.) согласно Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, РКО, 2011г [6]. При наличии показаний в соответствии с принятыми стандартами назначалась гиполлипидемическая терапия: розувастатин или аторвастатин согласно рекомендациям “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017г” [7]. Всем курящим пациентам был рекомендован отказ от курения. Все пациенты из группы наблюдения отрицали регулярное употребление алкоголя в период проведения исследования.

Каждому пациенту была предложена индивидуальная схема восполнения дефицита витамина Д для лечения и профилактики остеопороза. При определении остеопороза пациенты получали антирезорбтивные препараты (золедроновая кислота) и препараты кальция согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза [8].

Пациентам с артериальной гипертензией (АГ) рекомендовали ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут. Участники исследования получали антигипертензивную терапию и лечение по поводу ХСН в виде монотерапии или комбинированной терапии с использованием препаратов следующих групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл), сартаны (валсартан, лозартан), диуретики (гидрохлортиазид, торасемид), антагонисты альдостерона (спиронолактон), β -адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат), антагонисты кальция (амлодипин). Препараты назначали с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ, 2010г; Клинических рекомендаций РКО и ОССН “Хроническая сердечная недостаточность”, 2016г [5]. При диагностике нарушений углеводного обмена пациентам с избыточной массой тела и ожирением было рекомендовано соблюдение определенных диетических принципов питания.

При наличии СД 2 типа пациенты принимали по назначению эндокринолога метформин в дозе от 500 до 1000 мг/сут. в комбинации с видаглиптином или ситаглиптином. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) находились на терапии дигоксином, амиодароном; в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений все пациенты принимали пероральные антикоагулянты (ривароксабан) согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП, 2012г. По поводу ХИБС пациентам назначали стандартную терапию; из 24 больных ни один не принимал нитраты в постоянном режиме. По поводу нарушений ритма — суправентрикулярная, желудочковая экстрасистолия, назначалась стандартная терапия с использованием антиаритмических препаратов.

Все пациенты до включения в исследование находились на “базисной” терапии, но при этом имели ряд жалоб, характерных для СА, как например, низкая оценка своих сил и показателей своего здоровья, недооценка собственных возможностей (показательным в этом плане стал ТШХ). Для уменьшения симптомов СА из рекомендаций невролога согласно рутинной клинической практике в схему лечения был включен препарат из фармакотерапевтической группы антиоксидантных средств, оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат. В качестве средств, уменьшающих проявления астении, антиоксиданты используются в практике врача-невролога достаточно давно. Механизм действия Мексидола обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Точка приложения антигипоксикантов в кардиологии — попытка предотвращения метаболических последствий ишемии.

Препарат под названием Мексидол назначали всем пациентам со СА по схеме, рекомендованной производителем: первоначально внутривенно капельно 500 мг в разведении 0,9% раствором натрия хлорида 200 мл курсом на 5 инфузий, далее прием препарата пациенты продолжали *per os* по 125 мг 3 раза в сут., общий курс лечения составлял 8 нед.

Коррекцию лечения врач проводил при необходимости во время визита пациента. Интересно, что дозы антигипертензивных препаратов существенно не отличались от исходных в течение периода наблюдения, поскольку все пациенты находились на изначально подобранной “базисной” терапии.

Средняя частота визитов к врачу составила 1 раз в 2-3 мес. Помимо очных визитов, пациенты могли связаться с врачом-кардиологом по телефону или через Интернет. Эффективность терапии врач и пациент оценивали через 4, 12 и 24 нед.

При статистической обработке использовали пакет “Statistica for Windows 6.0”. При нормальном распределении результаты приведены в виде средних и стандартных отклонений.

Результаты

В исследовании приняли участие 24 пациента, средний возраст $80,33 \pm 4,06$ лет. Антропометрические параметры представлены в таблице 1. Среди пациентов, включенных в группу наблюдения, метаболический синдром (МС) имели 10 (41,6%) человек, причем в группе женщин МС был диагностирован у 33,3%, в группе мужчин — всего у 2 чело-

Таблица 1

Антропометрические характеристики пациентов на момент включения в исследование

Пол (n=24)	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Число лиц с МС
Женщины (16)	80,88±4,18	158,0±3,85	61,9±12,01	24,69±4,05	8 (33,3%)
Мужчины (8)	80,00±3,42	161,0±4,00	63,46±13,7	24,48±5,26	2 (8,3%)

Таблица 2

Распределение пациентов по нозологиям

Пол (n=24)	ПИКС	СД 2 типа	ИБС+ХСН	ИБС+ФП	ИБС+ХСН+ФП	ФП (постоянная/ пароксизмальная)	Экстрасистолия
Женщины (n=16)	3	5	16	5	5	4/1	14
Мужчины (n=8)	2	0	8	2	2	1/1	4

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 3

Результаты ТШХ и оценка астении врачом и пациентом в начале исследования и через 6 мес.

Показатели	Участники (n=8/16)	Исходно	Через 24 нед.	p
Дистанция, м	Муж	304,00±87,09	388,63±92,28	0,01
	Жен	346,06±56,81	427,69±76,87	0,003
Оценка астении (баллы)	Муж	2,25±1,28	1,38±1,06	0,007
	Жен	1,56±0,53	1,06±0,77	0,095
ФК ХСН	Муж	2,25±1,28	1,75±0,89	0,007
	Жен	2,25±0,45	1,44±0,63	0,001

Примечание: в крайней правой колонке отображены результаты двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями; n — количество пациентов, p — оценка различий по сравнению с исходными данными.

век (8,3% от общей численности группы). Средние значения ИМТ в группах мужчин и женщин практически не различались.

Распределение пациентов по нозологическим группам представлено в таблице 2. На момент включения в исследование все пациенты имели установленный ранее диагноз ХИБС, ХСН I-II функциональных классов (ФК) по NYHA, гипертоническая болезнь 3 ст. Пять пациентов имели в анамнезе постинфарктный кардиосклероз — 20,83%, 5 больных наблюдались эндокринологом по поводу СД 2 типа; у 5 пациентов из 24 имелась постоянная форма ФП; у 2 — пароксизмальная форма ФП без пароксизмов на момент исследования. Сочетание ИБС и ФП имели 7 (29,17%) человек (5 женщин и 2 мужчины). У 18 больных на момент начала исследования была зарегистрирована экстрасистолическая аритмия (суправентрикулярная и желудочковая) по результатам суточного мониторингирования электрокардиограммы.

Явления СА различной степени выраженности наблюдались у всех пациентов, включенных в исследование. Ввиду отсутствия динамометрии индекс астении не вычислялся, между тем ТШХ по оценке врача и пациентов оказался наиболее наглядным методом оценки не только ФК ХСН, но и выраженности СА. В этой работе использован опрос, где результат оценивали в баллах сам пациент: 0 — нет слабости, хороший физический тонус; 1 — присутствует незначительная слабость, несколько снижен

физический тонус; 2 — слабость выражена умеренно, физический тонус снижен; 4 — слабость значительная, значительно снижен тонус. Результаты оценки состояния пациентов в начале исследования и через 6 мес. представлены в таблице 3. В крайней правой колонке отображены результаты двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями; n — количество пациентов, p — оценка различий по сравнению с исходными данными.

Обсуждение

При анализе результатов, полученных в ходе выполнения работы, статистически значимые были зафиксированы через 6 мес. от начала исследования. Особенный интерес для исследователя представили показатели ТШХ, традиционно используемые в кардиологии для оценки ФК ХСН. В ходе наблюдения удалось установить увеличение пройденной дистанции у мужчин от 304,00±87,09 до 388,63±92,28 м (p=0,01), у женщин от исходных показателей 346,06±56,81 до 427,69±76,87 м (p=0,003). Увеличение этого параметра сказалось на изменении ФК ХСН у ряда пациентов, что может свидетельствовать о стабилизации процессов течения ХСН.

Немаловажно, что все пациенты отметили улучшение общего тонуса, настроения, уменьшение слабости. Клинически значимое улучшение было достигнуто по контролю АД. Кроме того, важен факт отсутствия госпитализаций по причине прогрессиру-

вания ХИБС и/или ХСН. Не было ни одного пациента с клинически значимым ухудшением; за весь период наблюдения пациенты не вызвали бригады неотложной помощи или участковых врачей. Возможно, такой факт имеет объяснение в том, что исходно пациенты, отобранные в группу наблюдения, были соматически и психически сохранны, без тяжелых сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации. Все пациенты принимали качественные оригинальные препараты и имели хорошую приверженность лечению и выполнению немедикаментозных рекомендаций врача. Все пациенты были из социально благополучных семей и имели поддержку близких родственников (и/или супругов). Отдельно следует заметить, что усиленная регулярная физическая нагрузка, восполнение энергетического дефицита в случае мальдигестии и борьба с саркопенией — потерей мышечной массы — значительно улучшают активность у пациентов этой возрастной группы, что незамедлительно сказывается на повышении общего тонуса.

Малочисленность наблюдаемой группы пациентов и критерии отбора не позволяют позиционировать результаты, полученные в этой работе, на всю когорту пациентов старческого возраста с ХИБС и ХСН, но актуальность подобных исследований очевидна. Вероятно, интерес будет представлять изучение уровня натрийуретического пептида и его фракции для оценки наличия прогрессирования ХСН. Автор считает перспективным применение ТШХ как одного из методов оценки СА у соматически сохранных пациентов в возрасте ≥ 75 лет.

Литература

1. Health services must stop leaving older people behind, news release: WHO (World Health Organisation), 2017. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/health-older-people/en/> (29.09.2017).
2. Ilnitsky AN, Proshchaiev KI. Specialized geriatric examination. V.F. Kuprevich Gerontological journal. 2012; 4-5: 66-84. (In Russ.) Ильницкий А. Н., Прошаев К. И. Специализированный гериатрический осмотр. Геронтологический журнал им. В. Ф. Купревича 2012; 4-5: 66-84.
3. Ilnitsky AN, Proshchaiev KI. Senile asthenia (Frailty) as the concept of modern gerontology. Gerontology 2013; 1, 1: 5-16. (In Russ.) Ильницкий А. Н., Прошаев К. И. Старческая астения (Frailty) как концепция современной геронтологии. Геронтология 2013; 1, 1: 5-16.
4. Stable ischemic heart disease. Guidelines for physicians-patient practice. M.: LLC "Medikom", 2015. 28 p. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики. М.: ООО "Медиком", 2015. 28 с. ISBN 978-5-91264-068-1.
5. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). ICD CODE-150.0/150.1/150.9 OH. Moscow. Publication Of the Russian society of cardiology 2016; 5-92. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). КОД МКБ — 150.0/150.1/150.9. Москва.

Заключение

В исследовании приняли участие 24 пациента в возрасте ≥ 75 лет с диагнозом ХИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. С учетом коморбидности и наличия прогностически неблагоприятных заболеваний, на фоне "базисной терапии" ХИБС и ХСН удалось продемонстрировать улучшение субъективных и объективных параметров оценки статуса пациентов вследствие добавления к терапии оригинального этилметилгидроксипиридина сукцината, что свидетельствует об эффективности препарата.

Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии Мексидолом; при парентеральном и пероральном введении препарата не было выявлено лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и осложнений лечения. Этот факт расценивается как подтверждение безопасности применения адекватных доз Мексидола у пациентов старческого возраста с ХИБС и ХСН стабильного течения.

Безусловно, требуются масштабные клинические исследования для создания алгоритма ведения геронтологического пациента с ХИБС и ХСН в условиях поликлинического учреждения. Поиск новых решений по лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности, равно как и выявление геропротективных свойств известных уже препаратов и открытие новых средств для поддержания жизни является трендом современной медицины.

- Издание Российского кардиологического общества 2016: 5-92. <http://ossn.ru/upload...003/РекомендацииОССН...30012017.pdf> (29.09.2017).
6. Cardiovascular prevention. The national guidelines. All-Russian scientific society of cardiologists. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 6-64. Suppl. 2 (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 6-64. Приложение 2. ISSN 1728-8800.
7. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision, 2017. National society of atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia 2017; 3: 5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017г. Национальное общество по изучению атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2017; 3: 5-22.
8. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis. Research Institute of rheumatology. V.A. Nasonova. Moscow, 2014. <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/>. (29.09.2017). (In Russ.) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой. Москва, 2014. <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/>. (29.09.2017).

Индивидуальный подход к ведению беременной с тромбозом протеза клапана сердца

Мамедгусейинова С.С.¹, Лапочкина Н.Д.¹, Матюшков Н.С.², Кокорин В.А.¹, Гордеев И.Г.¹, Гришина И.С.², Конышева О.В.², Аверков О.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ТКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

В приведенном клиническом примере демонстрируется индивидуальный подход к лечению тромбоза механического протеза аортального клапана. Особенность случая состоит в беременности пациентки сроком 12-13 нед., применении агрессивной антитромботической терапии, отсутствии геморрагических осложнений и осложнений со стороны плода.

Ключевые слова: тромбоз протеза клапана, беременность, врожденный порок сердца, тромболизис, антикоагулянты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 63–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-63-67>

Поступила 18/04-2018

Принята к публикации 23/04-2018

Individual approach to management of pregnancy in woman with prosthetic heart valve thrombosis

Mamedguseyinova S.S.¹, Lapochkina N.D.¹, Matyushkov N.S.², Kokorin V.A.¹, Gordeev I.G.¹, Grishina I.S.², Konysheva O.V.², Averkov O.V.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; ²City Clinical Hospital № 15 n.a. O.M. Filatov. Moscow, Russia

In the clinical case, an individual approach is demonstrated to management of mechanical aortic valve thrombosis. The specifics of the case is in 12-13 weeks pregnancy of the patient, in aggressive antithrombotic therapy, absence of hemorrhagic complications and complications of the fetus.

Key words: prosthetic valve thrombosis, pregnancy, inborn heart defect, thrombolysis, anticoagulation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 63–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-63-67>

ABK — антагонисты витамина К, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ЭхоКГ — эхокардиография.

Протезирование клапанов — один из ведущих методов лечения клапанных пороков сердца. Пациенты с имплантированными протезами сердечных клапанов относятся к категории очень высокого риска тромбозомболических осложнений (ТЭО). Механические протезы клапанов имеют более высокую долговечность, но чаще сопряжены с развитием ТЭО по сравнению с биологическими протезами. Борьба с тромбозами и эмболиями — главная стратегия ведения таких пациентов, а ее успешность во многом определяет прогноз больного. Для предотвращения ТЭО необходимо пожизненное применение антикоагулянтов, однако даже адекватная терапия не всегда позволяет избежать развития ТЭО.

При обструктивном тромбозе механического протеза у критических больных без тяжелой сопутствующей патологии эксперты Европейского общества кардиологов (таблица 1) рекомендуют проведение экстренного или неотложного репротезирования клапана: показано (класс I, уровень доказательства С). Тромбо-

литическая терапия (ТЛТ) (рекомбинантным тканевым активатором плазминогена 10 мг болюсно + 90 мг за 90 мин в сочетании с нефракционированным гепарином (НФГ) или стрептокиназой 1,5 млн ед. без НФГ) должна рассматриваться в тех ситуациях, когда хирургическое вмешательство не представляется возможным или сопряжено с крайне высоким риском, либо с тромбозом протезов правых отделов сердца (класс IIa, уровень С). Хирургическое вмешательство также предпочтительно при больших (>10 мм) неструктивных тромбах протеза с эмболическим синдромом. В случае тромбоза биологического протеза рекомендована антикоагулянтная терапия с применением антагонистов витамина К (ABK) и/или НФГ и последующим рассмотрением вопроса о повторном оперативном вмешательстве (класс I, уровень С).

Благодаря успехам сердечно-сосудистой хирургии, женщины достигают детородного возраста, в связи с чем ведение беременности у такого контингента представ-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n_lapochkina@bk.ru

[Мамедгусейинова С.С. — врач, старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Лапочкина Н.Д.* — врач, старший лаборант кафедры, Матюшков Н.С. — к.м.н., зав. отделением интенсивной терапии, Кокорин В.А. — к.м.н., доцент кафедры, Гордеев И.Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Гришина И.С. — зав. кардиологическим отделением, Конышева О.В. — зав. родильным домом, Аверков О.В. — д.м.н., профессор, ²заместитель главного врача по медицинской части].

Таблица 1

Европейские рекомендации по ведению больных с тромбозом протеза клапана сердца (2017) (Адаптировано из [10])

Рекомендации	Класс	Уровень
Тромбоз механического протеза клапана сердца		
Экстренное или неотложное репротезирование клапана показано при обструктивном тромбозе у критических больных без тяжелой сопутствующей патологии.	I	C
Тромболизис (рекомбинантным тканевым активатором плазминогена 10 мг болюсно + 90 мг за 90 мин в сочетании с НФГ или стрептокиназой 1,5 млн ед. без НФГ) должен рассматриваться в тех ситуациях, когда хирургическое вмешательство не представляется возможным или сопряжено с крайне высоким риском, либо с тромбозом протезов правых отделов сердца.	IIa	C
Хирургическое вмешательство должно быть рассмотрено при больших (>10 мм) необструктивных тромбах протеза с эмболическим синдромом.	IIa	C
Тромбоз биологического протеза клапана сердца		
Антикоагулянтная терапия с применением АВК и/или НФГ рекомендована больным с тромбозом биопротеза клапана перед рассмотрением вопроса о повторном оперативном вмешательстве.	I	C

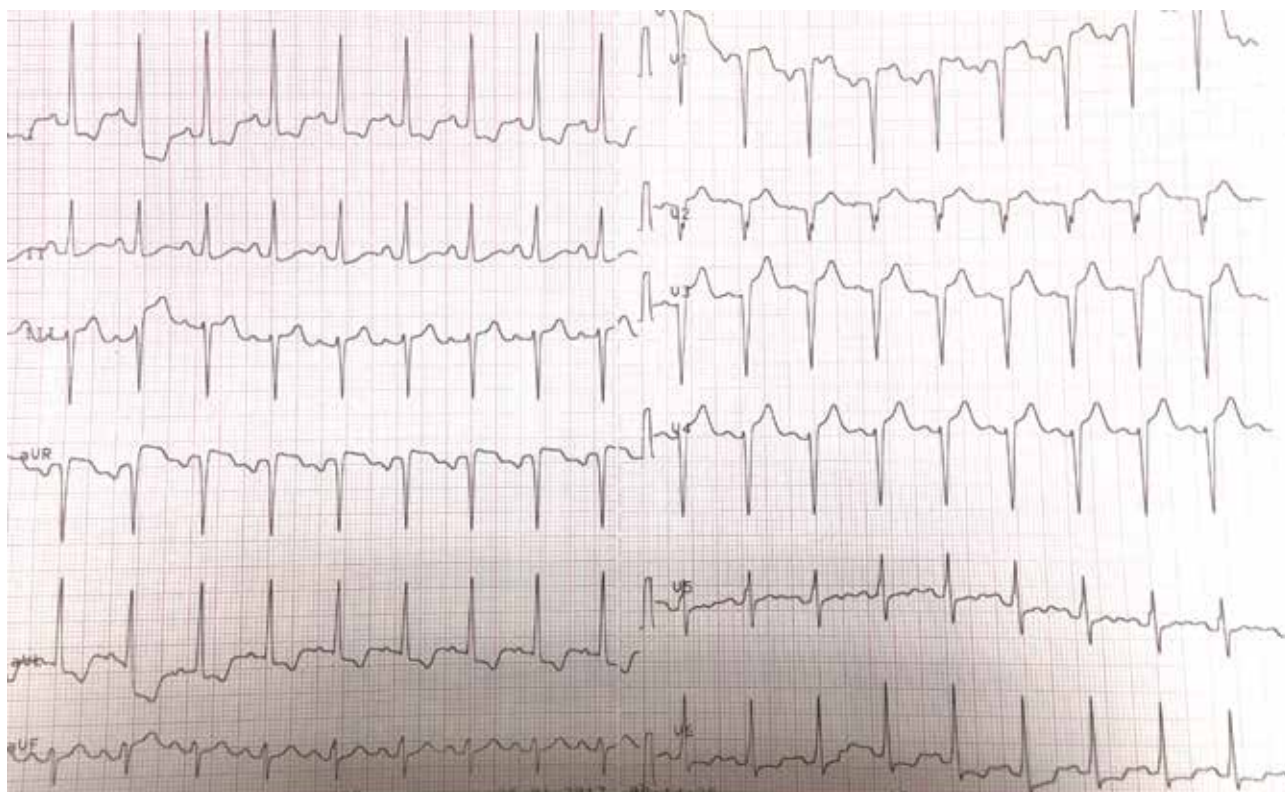


Рис. 1 Электрокардиограмма больной при поступлении.

ляет собой новую проблему [1]. Осложнениями у этой группы пациентов являются инфекционный эндокардит, тромбоз клапана, инфаркт миокарда, инсульты, акушерские кровотечения, увеличивается частота осложнений со стороны плода. Во время беременности изменения в системе гемостаза приводят к состоянию гиперкоагуляции, что увеличивает риск тромбоза протеза до 10-17% [2-4]. Предлагаем клинический пример тромбоза механического протеза аортального клапана у беременной женщины, с благополучным исходом.

Клинический пример

Пациентка В., 31 год, по направлению из поликлиники госпитализирована в кардиологическое отделение ГKB № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы

для обследования и решения вопроса о выборе антикоагулянтной терапии. При поступлении предъявляла жалобы на одышку и снижение толерантности к физической нагрузке.

В анамнезе у больной выявленный в детстве врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан со стенозом, по поводу чего в 1998г в НЦССХ им. А.Н. Бакулева была выполнена баллонная вальвулопластика. В 2008г после перенесенного бактериального эндокардита выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом “МедИнж”. Принимала варфарин под контролем международного нормализованного отношения. За полтора года до настоящей госпитализации по поводу планируемой беременности была переведена на подкожное введение эноксапарина



Рис. 2 Чреспищеводная ЭхоКГ.

натрия (Клексан) $0,8 \text{ мг} \times 2 \text{ раза/сут.}$ с последующим снижением дозы до $0,6 \text{ мг} \times 2 \text{ раза/сут.}$ На 11 нед. беременности (монохориальная биамниотическая двойня) в связи с угрозой прерывания беременности находилась в ГКБ № 64, где диагностирована ретрохориальная гематома, начата терапия дидрогестероном.

При осмотре. Состояние средней тяжести. Число дыханий — 19 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, грубый систолический шум во всех точках аускультации. Частота сокращений сердца — 98 уд./мин. Артериальное давление — 115/70 мм рт.ст. На электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений — 113 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (рисунок 1).

При обследовании на эхокардиограмме (ЭхоКГ) (рисунки 2, 3) гемодинамические параметры протеза аортального клапана значительно превышали нормативные значения (аортальный протез: $V_{\text{max}} 4,5 \text{ м/с}$, $\text{PGr } 90/45 \text{ ммHg}$), обращало на себя внимание ограничение подвижности запирательного элемента протеза за счет гиперэхогенного округлого образования размером до 6 мм. Проведена чреспищеводная ЭхоКГ, где подтверждено наличие тромба ($V_{\text{max}} 5 \text{ м/с}$, $\text{PGr } 125 \text{ ммHg}$).

На фоне инфузии НФГ отмечалось нарастание пикового и среднего градиентов на протезе аортального клапана. Консилиумом было решено, что в данном

случае оптимальным методом лечения является прерывание беременности по медицинским показаниям и неотложное хирургическое лечение в объеме репротезирования аортального клапана, однако от предложенной тактики пациентка категорически отказалась, в связи с чем принято решение о проведении системной ТЛТ. В течение 24 ч вводили тканевой активатор плазминогена (Актилизе) со скоростью 1 мг/ч, в следующие 2 сут. инфузию проводили с уменьшением дозы до 0,5 мг/ч. На фоне такой терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения пикового и среднего градиентов давления, но на следующие сут. регистрировали повышение этих показателей. Принято решение о проведении повторного сеанса ТЛТ на скорости 0,5 мг/час в течение еще 72 ч. Каждые 8-12 ч проводили ЭхоКГ-контроль, ультразвуковое исследование плода, осмотр акушером-гинекологом.

После повторной ТЛТ отмечена нормализация транспротезного градиента (рисунок 4), состояние больной стабилизировалось, со стороны плодов осложнений не выявлено. Далее проводилась инфузия гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, подбор дозы варфарина в сочетании с приемом ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендованной комбинированной антитромботической терапией в составе варфарина и аспирина.

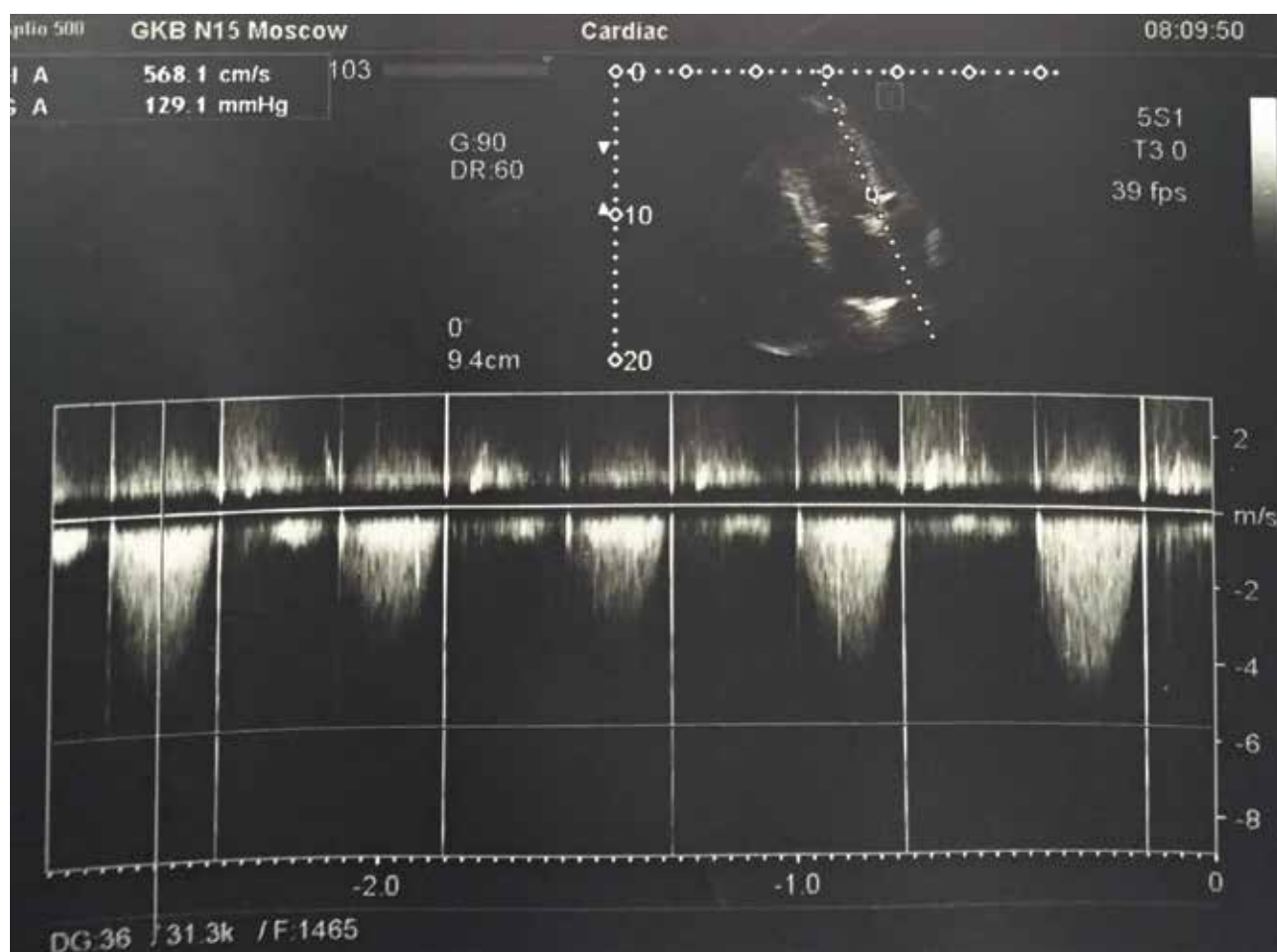


Рис. 3 Чреспищеводная ЭхоКГ.

На 35 нед. гестации выявлена преэклампсия легкой степени тяжести, принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения — рождена двойня. Учитывая длительный прием антитромботической терапии, высокий риск кровотечения, в целях предупреждения геморрагических осложнений выполнена двусторонняя перевязка маточных артерий. При обследовании новорожденных врожденной патологии не выявлено.

Телефонный контакт спустя год после госпитализации показал, что пациентка чувствует себя удовлетворительно, повторных госпитализаций не было, ЭхоКГ не проходила, продолжает принимать варфарин под контролем международного нормализованного отношения. У обоих детей выявлен пролапс митрального клапана и открытое овальное окно.

Обсуждение

Жалобы на одышку у пациентов с протезами клапанов должны вызывать подозрение на клапанный тромбоз. В данном случае, единственной жалобой пациентки являлась одышка.

У больной, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию с достигнутым уровнем антикоагуляции, произошло развитие тромбоза протезированного клапана. Тромбообразованию способствовало

стечение нескольких факторов: ток крови вокруг механического клапана проходит под высоким давлением, это может привести к активации тромбоцитов и повышению риска развития тромбоза на поверхности клапана и последующего риска эмболии; кроме того, во время беременности изменения в системе гемостаза приводят к состоянию гиперкоагуляции, что увеличивает риск тромбоза протеза до 10-17% [2, 4].

Применение варфарина во время беременности относится к категории X по FDA (Американское агентство по контролю лекарств и пищевых продуктов): выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия этого лекарственного средства на плод человека — риски для плода от данного лекарства превышают возможную пользу для беременной женщины.

Имеющаяся ограниченная информация свидетельствует, что осложнения, вызываемые варфарином у плода, зависят от дозы. Наблюдение за 58 беременностями с 31 здоровым ребенком показало, что количество осложнений увеличивается при применении доз >5 мг/сут., что имело место у больной.

В литературе имеются лишь единичные описания случаев, когда фибринолизис был успешно использован у беременных женщин с клапанным тромбозом

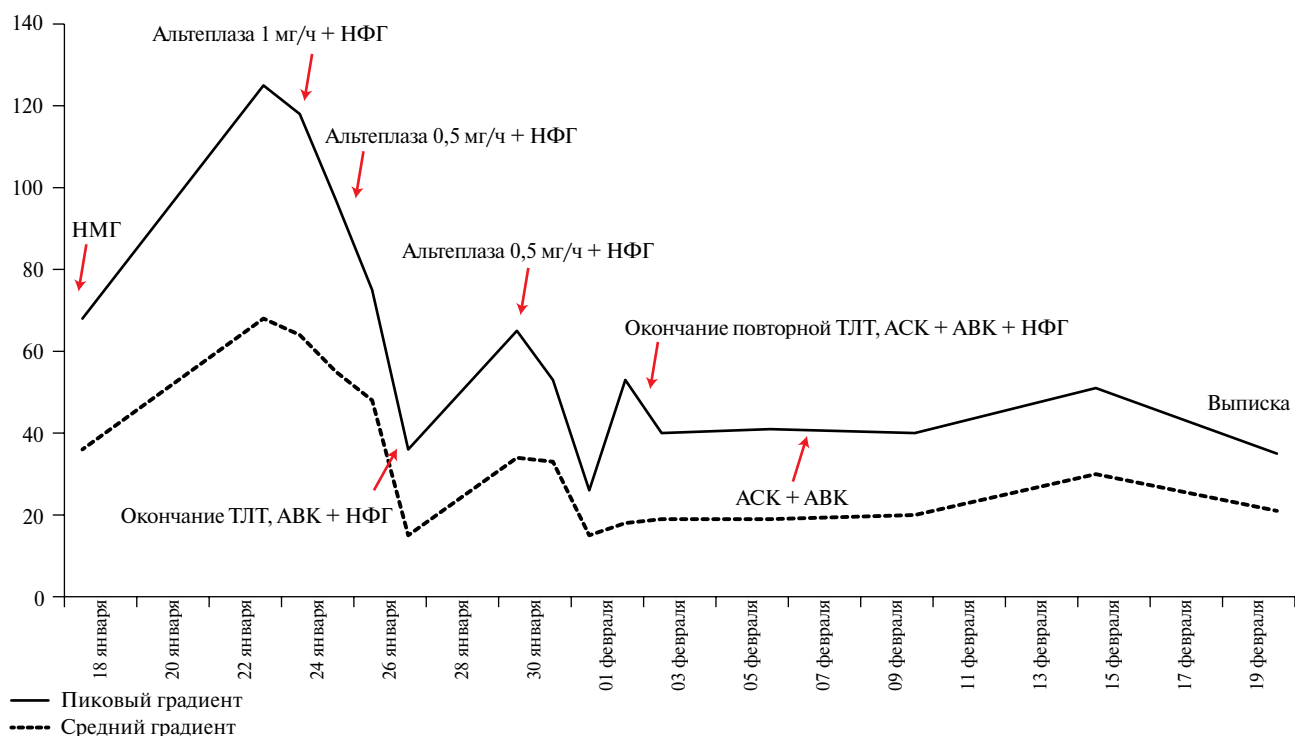


Рис. 4 Динамика транспротезного градиента на фоне проводимой терапии.
Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

без отрицательного влияния на плод. Но многие исследователи [5, 6] считают, что фибринолизис является более безопасным вариантом лечения для большинства пациентов, чем операция, и должен быть рассмотрен.

Представленный клинический случай демонстрирует трудность выбора тактики лечения в ситуации, когда рациональное желание врачей разрешить тромбоз без последствий для жизни пациентки противоречит желанию самой пациентки сохранить беременность. Не только сугубо биомедицинские проблемы, но проблемы психологического и социального уровней становятся частью ведения больных в подобных ситуациях [7]. Несмотря на разъяснительную беседу о высоких рисках неблагоприятных для плода последствий ТЛТ и продолжительной антикоагулянтной терапии, мнение пациентки было взято за основу.

Такой путь индивидуализации ведения принимает во внимание пациента как личность. Разрабатываются различные способы клинического интервью, позволяющие врачам лучше понять желания пациента, а пациенту — лучше разобраться в проблеме [8].

Существующая противоречивость клинических руководств еще раз подчеркивает важность пополнения доказательной базы и регулярного обновления практических рекомендаций [9, 10]. Кроме того, все более насущной становится необходимость консенсуса по поводу лечения и профилактики ТЭО у пациентов с протезированными клапанами сердца. Возможно, в ближайшем будущем эксперты Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и других авторитетных международных сообществ придут к необходимости разработки такого консенсуса и/или совместных рекомендаций.

Литература

1. Uebing A, Steer P, Yentis S, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ* 2006; 332: 401-6. DOI: 10.1136/bmj.332.7538.401.
2. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the ESC registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). *Circulation* 2015; 132 (2): 132-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242.
3. Ngayana T, Moodley J, Naidoo DP. Cardiac disease in pregnancy. *Cardiovasc J South Afr* 2008; 19: 3: 145-51.
4. Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 91-9.
5. Lengyel M. Management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 329-34. DOI: 10.2147/PPA.S16420.
6. Kaya EB, Kocaba U, Aksoy H, et al. Successful fibrinolytic treatment in a pregnant woman with acute mitral prosthetic valve thrombosis. *Clin Cardiol* 2010; 33: 6: E101-3. DOI: 10.1002/clc.20637.
7. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol* 2014; 9 (113): 22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность
8. Taratukhin EO, Kudanova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16 (1): 34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдук О.Ю. Человекоцентрированное интервью как инструмент работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (1): 34-9. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
9. Taratukhin EO. Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol* 2015; 9 (125): 80-3. (In Russ.) Таратухин Е.О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. Российский кардиологический журнал 2015; 9 (125): 80-3. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-80-83.
10. Valvular Heart Disease (Management of). *ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J* 2017; 38 (36): 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.

Возможности радионуклидных методов диагностики в оценке риска внезапной сердечной смерти

Аншелес А. А.^{1,2}, Завадовский К. В.², Сазонова С. И.², Сергиенко В. Б.¹, Карпов Р. С.²

¹Институт клинической кардиологии им А. Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва; ²Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”. Томск, Россия

Внезапная сердечная смерть является причиной летального исхода у значительной части пациентов с кардиологическими заболеваниями. Фракцию выброса левого желудочка в настоящее время указывают в качестве основного критерия стратификации риска внезапно сердечной смерти, однако этот параметр является недостаточно достоверным. Методы радионуклидной диагностики позволяют визуализировать более тонкие патофизиологические процессы, в большей мере отражающие вероятность возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В обзоре представлены современные данные о возможностях радионуклидной оценки клеточной перфузии, преходящей ишемии, жизнеспособности мио-

карда, а также миокардиального кровотока, метаболических нарушений и симпатической иннервации миокарда.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, внезапная сердечная смерть.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-68-74>

Поступила 26/10-2017
Принята к публикации 16/02-2018

Nuclear imaging in sudden cardiac death risk assessment

Ansheles A. A.^{1,2}, Zavadvovskiy K. V.², Sazonova S. I.², Sergienko V. B.¹, Karpov R. S.²

¹Myasnikov Clinical Cardiology Institute of “National Medical Center of Cardiology” of the Ministry of Health. Moscow; ²Cardiology Research Institute of “Tomskiy National Research Medical Center of RAS”. Tomsk, Russia

Sudden cardiac death is a cause of fatal outcomes in large proportion of cardiovascular patients. Left ventricle ejection fraction at the moment is the main criteria for sudden cardiac death risk stratification, however the parameter is not enough reliable. Nuclear imaging methods make it to visualize finer pathophysiological processes representing the probability of the life threatening ventricular arrhythmias development. The review is focused on recent data on

nuclear imaging for cellular perfusion assessment, transient ischemia, vitality of myocardium and myocardial blood flow, metabolic disorders and sympathetic innervation.

Key words: nuclear imaging, sudden cardiac death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-68-74>

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МИБГ — ¹²³I-мета-йод-бензил-гуанидин, МИБИ — ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, СА — симпатическая активность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, HMR — Heart/Mediastinal Ratio (соотношение сердце/средостение).

Внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет значительную часть всех смертельных случаев от кардиологических заболеваний у взрослого населения. В текущих рекомендациях ESC (European Society of Cardiology) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) указывается в качестве ключевого количественного параметра для стратификации риска ВСС и планирования тактики ведения пациента [1]. В частности, у пациентов с выраженным нарушением систолической функции ЛЖ — ФВ ЛЖ ≤35%, имплантация кардиовертера-дефибрил-

лятора (ИКД) позволяет достоверно увеличить выживаемость. Проблема заключается в том, что среди всех случаев ВСС до 70% приходится на пациентов с ФВ >35%, и многим из них, согласно соответствующим рекомендациям, имплантация ИКД не показана [2]. Эта ситуация заставляет искать другие, более достоверные предикторы ВСС, и использовать диагностические методы, позволяющие визуализировать ранние нарушения физиологических процессов, способных привести к ВСС. Они могут быть различными, однако, в конечном

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: a.ansheles@gmail.com

[Аншелес А. А. — ¹к.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ²с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Завадовский К. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Сазонова С. И. — д.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии].

итоге, общим конечным событием в большинстве случаев ВСС является возникновение некупируемой фибрилляции желудочков. Триггер этого процесса часто остается неустановленным, однако известно, что наиболее высокому риску ВСС подвержены пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и различными видами кардиомиопатий (КМП): дилатационной КМП, гипертрофической КМП, воспалительной и с аритмогенной дисплазией правого желудочка [3].

Несмотря на патогенетические различия всего спектра кардиологических заболеваний, ведущих к ВСС, всех их объединяет появление на определенном этапе морфологических повреждений миокарда, которые могут быть стабильными — постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), фиброз, или преходящими (ишемия), очаговыми или диффузными. К примеру, по периметру рубцовых и фиброзных участков миокарда формируются зоны гетерогенной электрофизиологической реакции и аберрантной проводимости, которые к тому же усугубляются на фоне преходящей ишемии и нарушений симпатической иннервации миокарда [4]. Оценка состояния всех этих морфофункциональных процессов: сократимости, перфузии, склерозирования, ишемии, гибернации, иннервации, параллельное или последовательное ухудшение которых ведет впоследствии к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям, является основной целью диагностической визуализации с помощью радионуклидных методов [5]. Помимо своей ключевой возможности — визуализации клеточных и молекулярных процессов *in vivo*, методы радионуклидной кардиологии характеризуются высокой воспроизводимостью, позволяющей оценивать динамику указанных процессов [6].

Для оценки сократительной функции миокарда наиболее часто используется эхокардиография. Однако долгое время именно радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами была золотым стандартом среди неинвазивных методов в оценке нарушений локальной и глобальной сократимости обоих желудочков. Современный метод радионуклидной томовентрикулографии, синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ), позволяет получить исчерпывающую информацию о ФВ, локальной сократимости, объемных, скоростных и временных показателях ЛЖ и правого желудочка, включая точный анализ параметров их диастолической функции, а также построение фазовых полярных карт и гистограмм, которые отражают последовательность сокращения сегментов желудочков [7-9]. Это позволяет визуализировать участки как внутрижелудочковой, так и межжелудочковой диссинхронии [10-12]. Несколько менее точным, но более удобным методом оценки сократимости миокарда ЛЖ является синхронизирован-

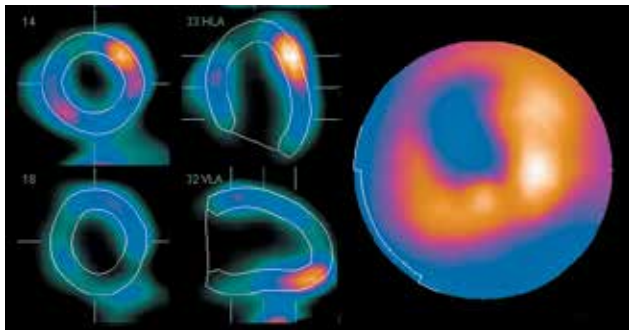
ная с ЭКГ перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ). Преимуществом этого способа является то, что оценка сократимости производится одновременно с основным перфузионным протоколом, не увеличивая общее время исследования [13]. При этом получаемые данные о сократимости ЛЖ оказываются достаточно точными и воспроизводимыми для стратификации риска ВСС и определения показаний к установке ИКД [14-16].

В целом, оценка сократительной функции миокарда, как правило, не составляет большого труда для всех современных видов функциональной лучевой диагностики. В то же время в визуализации более тонких морфофункциональных повреждений миокарда возможности методов ядерной кардиологии являются уникальными.

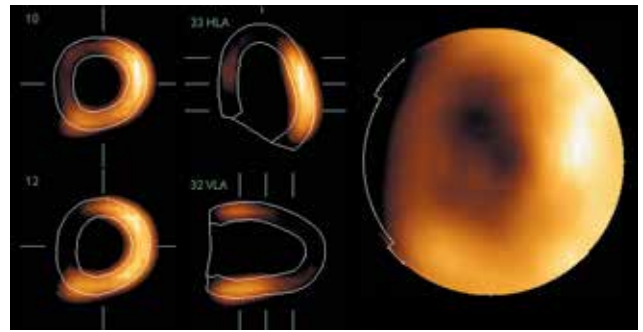
В частности, радионуклидные перфузионные исследования миокарда с помощью ОЭКТ и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяют выявлять стабильные (ПИКС, фиброз) и преходящие (ишемия) нарушения перфузии миокарда [17]. Ключевым преимуществом этих методик является диагностика нарушений именно клеточной перфузии, поскольку все радиофармпрепараты (РФП), используемые при этих исследованиях: ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) для ОЭКТ, ^{13}N -аммоний, ^{82}Rb -хлорид, ^{18}F -фторпиридаз для ПЭТ, проникают через мембрану неповрежденных кардиомиоцитов [13, 18].

Рубцовые изменения миокарда являются мощным субстратом аритмогенеза [12]. Процессы, протекающие в ткани миокарда после инфаркта миокарда, приводят к образованию гетерогенных структур с нарушенной деполяризацией и реполяризацией, автономной дисфункцией [19]. Прилежащие к рубцовым зонам области ишемизированного, но жизнеспособного миокарда являются субстратом реципрокной желудочковой тахикардии [20]. Несмотря на то, что магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет более высокую разрешающую способность, позволяющую визуализировать более мелкие, субэндокардиальные участки ПИКС, метод перфузионной ОЭКТ также является достаточно чувствительным в определении клинически значимых рубцовых зон, в т.ч. в контексте оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [21].

Выявление преходящей ишемии миокарда важно не только в связи с тем, что она является самостоятельным фактором аритмогенеза, но и поскольку ее наличие является основным показанием для коронарной реваскуляризации, которая в этих случаях снижает риск ВСС [22, 23]. При этом основным параметром, позволяющим предсказать повышенный риск ВСС, оказался SSS (Summed Stress Score — сумма баллов после нагрузочной



А



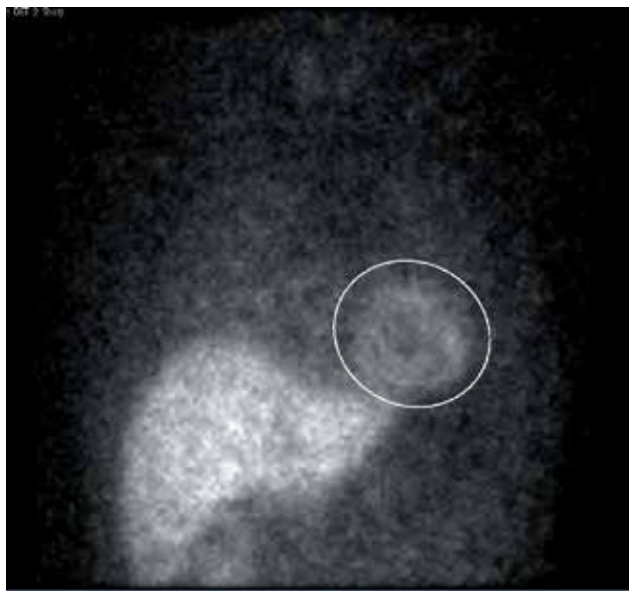
Б

Рис. 1 (А, Б) Определение локализации и объема жизнеспособного миокарда ЛЖ у пациента с хронической ИБС (собственные данные). По данным перфузионной ОЭКТ (А): визуализируется два стабильных дефекта перфузии ЛЖ. По данным ПЭТ с ФДГ (Б): дефект накопления ФДГ в передне-верхушечных сегментах ЛЖ, согласованный с дефектом перфузии в данной зоне, свидетельствует о необратимом повреждении (ПИКС). Однако включение ФДГ в нижней стенке указывает на обратимый характер нарушения перфузии в этой зоне.

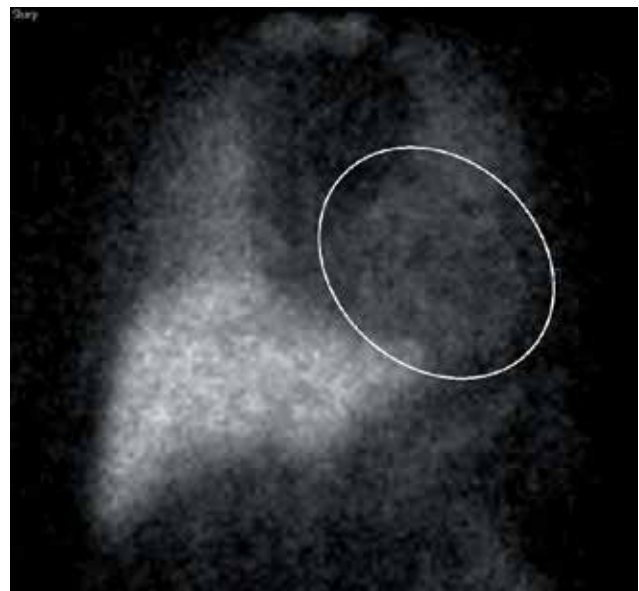
пробы) — показатель, отражающий суммарную тяжесть стабильных и преходящих нарушений перфузии [24]. Известно, что перфузионная ПЭТ миокарда имеет более высокую точность в выявлении ИБС, чем ОЭКТ. Согласно недавним мультицентровым исследованиям, абнормальные результаты перфузионной ПЭТ сопряжены с повышенным риском ССО и смертности [25]. Важнейшей способностью ПЭТ и динамической ОЭКТ является точное и воспроизводимое измерение абсолютного миокардиального кровотока (MBF — Myocardial Blood Flow) [26, 27]. Показано, что у пациентов с ишемической КМП снижение резерва миокардиального кровотока сопряжено с повышенной вероятностью желудочковых аритмий по результатам электрофизиологических методов [28]. Таким образом, существует связь между миокардиальным резервом и электрической стабильностью миокарда, что обуславливает целесообразность использования перфузионной ПЭТ для стратификации риска ВСС.

Важнейшую роль в определении тактики лечения пациента с высоким риском ВСС играет оценка жизнеспособности миокарда при его хронической или острой ишемии, т.е. выявление зон гибернированного или станированного миокарда, который в результате успешного вмешательства может восстановить не только свою функцию, но и электрическую стабильность [17, 29, 30]. Как правило, такие жизнеспособные участки миокарда характеризуются нарушением клеточной перфузии согласно данным перфузионной ОЭКТ или ПЭТ, при сохранном метаболизме глюкозы по данным ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (рисунок 1). Согласно результатам исследования PARR-2 (Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularization), терапевтическая стратегия, основанная на оценке жизнеспособности миокарда с помощью ПЭТ, приводит к достоверному улучше-

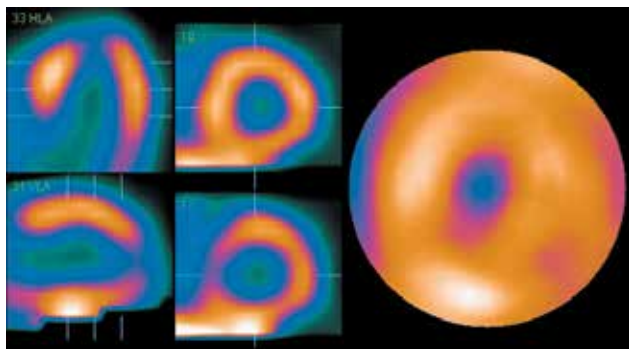
нию прогноза ССО у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [31–33]. Несмотря на то, что ПЭТ является основным методом выявления жизнеспособного миокарда, наличие большого числа пациентов, у которых стоит этот клинический вопрос, требует поиска более доступного метода, который бы мог дать на него ответ [34]. Таким методом вполне может стать перфузионная ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией, поскольку при таком протоколе исследования она также может выявить участки жизнеспособного миокарда, которые могут и должны стать объектом терапевтического или интервенционного вмешательства [35]. Здесь необходимо уточнить, что критерии жизнеспособности миокарда по данным ОЭКТ отличаются от таковых при ПЭТ, что может привести к ошибкам интерпретации результатов исследования. Так, результатом одного из этапов крупного исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) стало отсутствие связи между наличием жизнеспособного миокарда и улучшением исхода пациентов. Однако в этом исследовании оценка жизнеспособности производилась не методом ПЭТ, а с помощью ОЭКТ или эхокардиография с добутамином и не включала анализ преходящих нарушений сократимости, в то время как в других исследованиях термин “жизнеспособность” применялся только к гипокинетическим сегментам ЛЖ, а контингент пациентов был более тяжелым [36]. В целом, определение тяжести ишемии, гибернации и рубцового поражения является важным при ведении пациентов с желудочковыми аритмиями и высоким риском ВСС [1]. Это связано с тем, что и преходящая ишемия, и гибернация — обратимые процессы, и их диагностика и динамика на фоне терапии может быть с высокой точностью оценена с помощью ОЭКТ или ПЭТ. Даже в тех случаях, когда реваскуляризация невозможна, оценка этих процессов является важной в контексте первичной профилактики ВСС.



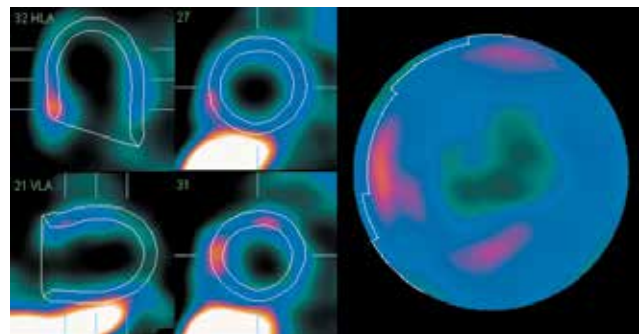
А



Б



В



Г

Рис. 2 (А, Б, В, Г) Планарная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда ЛЖ с МИБГ в норме (А, В) и у пациента с дилатационной КМП (Б, Г). Низкая интенсивность и неравномерность включения МИБГ в миокард ЛЖ при дилатационной КМП свидетельствует о нарушении общей СА миокарда и множественных локальных участках денервации с потенциально аритмогенным риском.

Еще более ранним процессом, ведущим к жизнеугрожающим аритмиям, является нарушение симпатической иннервации миокарда [37]. Ядерная кардиология располагает неинвазивными методами визуализации плотности интактных адренергических терминалей в миокарде, с помощью меченных радионуклидами аналогов норадреналина. Для сцинтиграфии и ОЭКТ используется мета-йод-бензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ). Основным критерием нарушения общей симпатической активности (СА) миокарда является снижение соотношения накопления данного РФП в сердце и средостении HMR (Heart/Mediastinal Ratio) на планарных сцинтиграммах. Нарушения локальной СА проявляются локальными дефектами накопления МИБГ в миокарде, отражающими зоны денервации (рисунки 2, 3) [38, 39]. Визуализация указанных сцинтиграфических маркеров является строгим предиктором повышенного риска ВСС у различных

категорий пациентов даже при нормальной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [40, 41]. Показана взаимосвязь между тяжестью локальных дефектов накопления МИБГ и частотой возникновения желудочковых тахикардий по результатам электрофизиологических исследований [42]. Наиболее крупным исследованием прогностической ценности сцинтиграфии с МИБГ является ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) [43]. Оно включало 961 пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II и III классов по NYHA (New-York Heart Association) и ФВ ЛЖ $<35\%$. Двухлетняя смертность от ССО у пациентов с $\text{HMR} < 1,60$ составила $11,2\%$ vs $1,8\%$ в группе пациентов с $\text{HMR} \geq 1,60$, аналогичные значения наблюдались для риска развития аритмий [43, 44]. Эти результаты были дополнительно подтверждены последующим этапом исследования ADMIRE-HFX (Extended ADMIRE-HF) [45]. Аналогичные результаты были

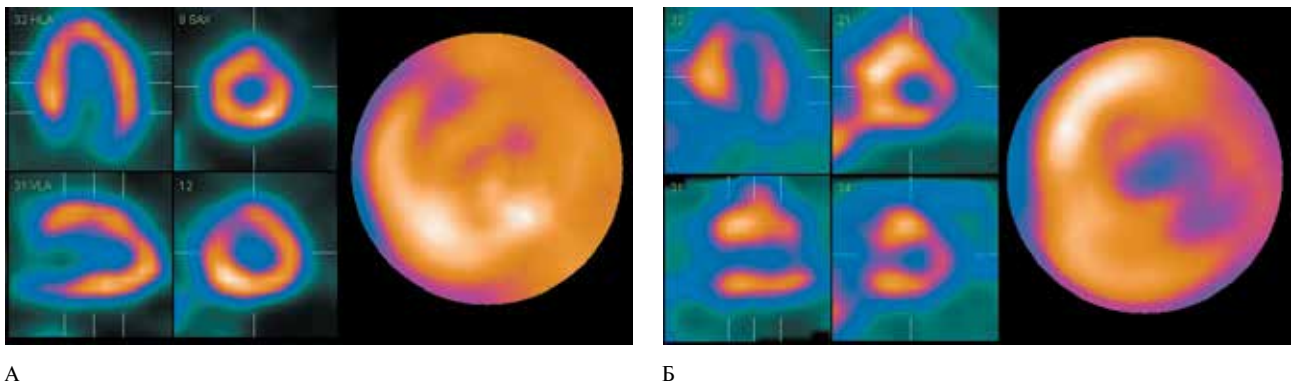


Рис. 3 (А, Б) Перфузионная (А) и нейротропная (Б) ОЭКТ миокарда ЛЖ у пациента с гипертрофической КМП. Визуализируются дефекты накопления МИБГ, свидетельствующие о нарушениях СА при сохранной перфузии миокарда ЛЖ.

получены в последующих исследованиях со схожим дизайном, но в группе пациентов, которым уже планировали установку ИКД, что позволило предсказать вероятность отсутствия ответа на ИКД-терапию [46]. В другом исследовании изучалась возможность сцинтиграфии с МИБГ в выявлении среди пациентов с ХСН и сниженной ФВ группы небольшого риска ВСС [47]. Сочетание высоких значений HMR и низкой скорости вымывания МИБГ (WR — Washout Ratio) имело высокую прогностическую ценность для определения пациентов с низким риском ВСС. Эти результаты оказались схожими и для пациентов с нормальной или умеренно сниженной ФВ [48]. В этой связи вызывает интерес поиск связей между нарушениями СА и гибберацией миокарда, поскольку известно, что нервные окончания более чувствительны к ишемии, чем кардиомиоциты. Это приводит к тому, что даже при относительно сохранной перфузии миокарда могут возникать нарушения иннервации, приводящие к появлению очагов потенциального аритмогенеза. Среди наджелудочковых аритмий особое место занимает фибрилляция предсердий, наличие которой само по себе является независимым предиктором увеличения риска сердечной смерти. На сегодняшний день существуют работы, посвященные изучению роли симпато-вагусного дисбаланса в патогенезе фибрилляции предсердий и выявлению сцинтиграфических предикторов эффективности проводимого интервенционного лечения [37].

Несмотря на то, что возможности сцинтиграфического исследования с МИБГ хорошо изучены, метод все еще не лишен недостатков, одним из которых является его недостаточная стандартизация [38]. Значительным шагом вперед стало использование возможностей нейротропной ПЭТ. В частности, для ПЭТ разработано множество РФП с аналогичным МИБГ механизмом действия: ^{11}C -гидроксизедрин (^{11}C -HED), ^{18}F -фтордофамин, ^{18}F -фторметараминол. Среди них наиболее изученным является ^{11}C -HED, механизм его

захвата и задержки в миокарде схож с таковым у МИБГ, но с более высокой селективностью и лучшим соотношением “сигнал-шум”. В исследовании PAREPET (Prediction of arrhythmic events with positron emission tomography) 204 пациентам с ФВ ЛЖ <35%, у которых для первичной профилактики ВСС рассматривалась установка ИКД, была выполнена оценка жизнеспособности миокарда методом ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и нейротропная ПЭТ с ^{11}C -HED с количественной оценкой объема миокарда с нарушенной СА [49]. Объем денервации оказался достоверным предиктором ВСС, и имел прямую корреляцию с частотой ВСС независимо от уровня жизнеспособности миокарда в этих зонах.

В настоящее время внедрение в клиническую практику РФП, имеющих доказательную базу (^{123}I -МИБГ и ^{11}C -HED), происходит параллельно с разработками новых перспективных РФП с другими механизмами работы. В частности, обнадеживающими выглядят экспериментальные исследования с ^{18}F -LMI195. Отдельного внимания заслуживает развитие гибридной визуализации, в частности, ПЭТ/МРТ. Учитывая, что МРТ является наиболее комплексным методом оценки функционального состояния миокарда, а также наиболее чувствительным методом визуализации рубцового повреждения миокарда, перспективным выглядит сочетание анатомических данных МРТ и физиологических, биохимических и перфузионных данных ПЭТ для более точной стратификации риска ВСС у различных категорий больных.

Таким образом, оценку наличия и распространенности глобальных и локальных нарушений СА с помощью нейротропных радионуклидных методов следует по мере возможности проводить у пациентов, у которых рассматривается возможность установки ИКД. Накопленные к настоящему моменту клинические данные указывают на то, что нарушения симпатической иннервации миокарда могут иметь едва ли не большее прогностическое значение, чем сни-

жение ФВ ЛЖ, по той причине, что риск ВСС возрастает у пациентов с абнормальными результатами нейротропной ОЭКТ или ПЭТ даже у пациентов без выраженного снижения ФВ. В настоящее время этот тезис не нашел отражения в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН и первичной профилактике жизнеугрожа-

ющих аритмий и ВСС, однако есть основания предполагать, что он будет отмечен в будущих изданиях рекомендаций.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-10016).

Литература

- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015; 36 (41): 2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. JACC 2006; 47 (6): 1161-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.045.
- Myerburg RJ. Sudden cardiac death: epidemiology, causes, and mechanisms. Cardiology 1987; 74 Suppl 2: 2-9.
- Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? Circ Res 2004; 95 (8): 754-63. DOI: 10.1161/01.RES.0000145047.14691.db.
- Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear imaging with neurotropic radiopharmaceuticals. Scientific thought. Moscow: Infra-M. 2014. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Серия: Научная мысль. М.: Инфра-М. 2014. ISBN: 978-5-16-009170-9.
- Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear imaging in cardiology. In the book: Guide to Cardiology in 4 volumes. Edited by E.I. Chazov. Moscow, 2014: 571-612. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В книге: Руководство по кардиологии В 4-х томах. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва, 2014. С. 571-612. ISBN: 978-5-89816-131-6.
- Zavadovsky KV, Pankova AN. Scintigraphic evaluation of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Medical imaging. 2009; 3: 24-30. (In Russ.) Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Медицинская визуализация 2009. 3: 24-30.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Pankova AN, et al. Methodical features of the implementation, processing of results and interpretation of radionuclide equilibrium ventriculography. Radiology-practice. 2011; 6: 75-83. (In Russ.) Завадовский К.В., Саушкин В.В., Панькова А.Н. и др. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томографии. Радиология-практика 2011; 6: 75-83.
- Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Zavadovsky KV. Radionuclide diagnostics of pathology of the small circle of blood circulation. STT. Tomsk. 2007. (In Russ.) Лишманов Ю.Б., Кривонов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения. СТТ. Томск. 2007. ISBN: 5-93629-287-8.
- Harel F, Finnerty V, Gregoire J, et al. Gated blood-pool SPECT versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction. J Nucl Cardiol 2010. 17 (3): 427-34. DOI: 10.1007/s12350-010-9195-5.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Khlynin MS, et al. Radionuclide Assessment of Cardiac Function and Dyssynchrony in Children with Idiopathic Ventricular Tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 2016; 39 (11): 1213-24. DOI: 10.1111/pace.12948.
- Zavadovsky KV, Kovalev IA, Chernyshev AA, et al. Possibilities of radionuclide tomoventriculography in assessing mechanical myocardial dyssynchrony and intracardiac hemodynamics in ventricular arrhythmias in children. Journal of arrhythmology 2010; 2: 37-42. (In Russ.) Завадовский К.В., Ковалев И.А., Чернышев А.А. и др. Возможности радионуклидной томографии в оценке механической диссинхронии миокарда и внутрисердечной гемодинамики при желудочковых аритмиях у детей. Вестник аритмологии 2010; 60 (2): 37-42.
- Ansheles AA. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic attenuation correction. Vestnik rentgenologii i radiologii 2014; 2: 5-20. (In Russ.) Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. Вестник рентгенологии и радиологии 2014; 2: 5-20.
- 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.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes S, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? Journal of Nuclear Cardiology 2006; 13 (6): 768-78. DOI: 10.1016/j.nucard.2006.08.017.
- Harel F, Finnerty V, Grégoire J, et al. Gated blood-pool SPECT versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction. J Nucl Cardiol 2010; 17 (3): 427-34. DOI: 10.1007/s12350-010-9195-5.
- Ansheles AA, Sergienko VB. Diagnostic imaging modalities in myocardial perfusion assessment in patients with ischemic heart disease. Nuclear Medicine and radiation safety 2011; 3: 74-9. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2011; 56 (3): 74-9.
- Sergienko VB, Ansheles AA. Molecular imaging in atherosclerosis and myocardial perfusion assessment. Kardiologicheskij Vestnik 2010; 2 (XVII): 76-82. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. Кардиологический вестник 2010; 2 (XVII): 76-82.
- Shvaley VN, Reutov VP, Sergienko VB, et al. Mechanisms of development of cardiovascular diseases in age-related disorders of the nervous system. Kazan medical journal 2016; 4: 598-606. (In Russ.) Швалев В.Н., Рейтов В.П., Сергиенко В.Б. и др. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. Казанский медицинский журнал 2016; 97 (4): 598-606. DOI: 10.17750/KMJ.2016-598.
- Bello D, Fieno DS, Kim RJ, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. JACC 2005; 45 (7): 1104-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.057.
- Morishima I, Sone T, Tsuboi H, et al. Risk stratification of patients with prior myocardial infarction and advanced left ventricular dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT imaging. J Nucl Cardiol 2008; 15 (5): 631-7. DOI: 10.1016/j.nucard.2008.03.009.
- Sergienko VB, Ansheles AA. Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion. Vestnik rentgenologii i radiologii 2010; 3: 10-4. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии 2010; 3: 10-4.
- van der Burg A. Impact of Viability, Ischemia, Scar Tissue, and Revascularization on Outcome After Aborted Sudden Death. Circulation 2003; 108 (16): 1954-9. DOI: 10.1161/01.cir.0000091410.19963.9a.
- Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, et al. Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging and the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Disease and Left Ventricular Ejection Fraction >35%. JACC 2010; 56 (3): 206-14. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.061.
- Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic Value of Stress Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. JACC 2013; 61 (2): 176-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.043.
- Mochula AV, Zavadovsky KV, Lishmanov YuB. A technique for determining the reserve of myocardial blood flow using dynamic dynamic single-photon emission computed tomography. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015; 160 (12): 845-8. (In Russ.) Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2015; 160 (12): 845-8. DOI: 10.1007/s10517-016-3328-z.
- Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Dynamic single-photon emission computer tomography of the myocardium as a method of identification of multivessel coronary lesions. Vestnik rentgenologii i radiologii 2016; 97 (5): 289-95. (In Russ.) Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л. и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. Вестник рентгенологии и радиологии 2016; 97 (5): 289-95. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295.

28. Rijnierse MT, de Haan S, Harms HJ, et al. Impaired Hyperemic Myocardial Blood Flow Is Associated With Inducibility of Ventricular Arrhythmia in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2013; 7 (1): 20-30. DOI: 10.1161/circimaging.113.001158.
29. Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, et al. Clinical significance of nuclear medicine in selection of CHD patients to coronary angiography. *Терапевт* 2012; 9: 34-41. (In Russ.) Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт* 2012; 9: 34-41.
30. Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, et al. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. *Kardiologicheskij Vestnik* 2012; VII (2) (XIX): 10-6. (In Russ.) Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник* 2012; VII (2) (XIX): 10-6.
31. Uebles C, Hellweger S, Laubender RP, et al. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29 (7): 1645-53. DOI: 10.1007/s10554-013-0254-2.
32. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of Therapeutic Benefit from Revascularization in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Inducible Ischemia Versus Hibernating Myocardium. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2013; 6 (3): 363-72. DOI: 10.1161/circimaging.112.000138.
33. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging-Assisted Management of Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Suspected Coronary Disease. *JACC* 2007; 50 (20): 2002-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.006.
34. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 116 (6): 997-1004. DOI: 10.1016/s0022-5223(98)70052-2.
35. Ansheles AA, Mironov SP, Shulgin DN, et al. Myocardial perfusion SPECT with CT-based attenuation correction: data acquisition and interpretation (guidelines). *Lučevaya diagnostika i terapiya* 2016; 3 (7): 87-101. (In Russ.) Аншелес А.А., Миронов С.П., Шульгин Д.Н. и др. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). *Лучевая диагностика и терапия* 2016; 3 (7): 87-101. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-3-87-101
36. Mielniczuk LM, Beanlands RS. Imaging-Guided Selection of Patients With Ischemic Heart Failure for High-Risk Revascularization Improves Identification of Those With the Highest Clinical Benefit. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2012; 5 (2): 262-70. DOI: 10.1161/circimaging.111.964668.
37. Lishmanov YuB, Minin SM, Efimova IYu, et al. Myocardial scintigraphy with 123I-methaiodobenzylguanidine in assessing the sympathetic innervation of the left ventricular myocardium in patients with ischemic heart disease with atrial fibrillation. *Bulletin of Siberian Medicine* 2014; 1: 103-9. (In Russ.) Лишманов Ю. Б., Минин С. М., Ефимова И. Ю. и др. Сцинтиграфия миокарда с 123I-метайодбензилгуанидином в оценке симпатической иннервации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий. *Бюллетень сибирской медицины* 2014; 13 (1): 103-9.
38. Ansheles AA, Sergienko VB. Standardization of 123I-methaiodobenzylguanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2016; 97 (3): 173-80. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с 123I-метайодбензилгуанидином. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2016; 97 (3): 173-80. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-3-173-180
39. Ansheles AA, Schigoleva YV, Sergienko IV, et al. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016; XI (1): 24-33. (In Russ.) Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В. и др. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник* 2016; XI (1): 24-33.
40. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *JACC* 2009; 53 (5): 426-35. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.025.
41. Brunner-La Rocca H. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (13): 1136-43. DOI: 10.1053/ehhj.2000.2407.
42. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al. 123I-MIBG Scintigraphy to Predict Inducibility of Ventricular Arrhythmias on Cardiac Electrophysiology Testing: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2008; 1 (2): 131-40. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.782433.
43. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *JACC* 2010; 55 (20): 2212-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
44. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, et al. Prognostic value of myocardial 123I-methaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29 (9): 1147-59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn113.
45. Narula J, Gerson M, Thomas GS, et al. 123I-MIBG Imaging for Prediction of Mortality and Potentially Fatal Events in Heart Failure: The ADMIRE-HFX Study. *J Nucl Med* 2015; 56 (7): 1011-8. DOI: 10.2967/jnumed.115.156406.
46. Boogers MJ, Borleffs CJW, Henneman MM, et al. Cardiac Sympathetic Denervation Assessed With 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients. *JACC* 2010; 55 (24): 2769-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.066.
47. Kawai T, Yamada T, Tamaki S, et al. Usefulness of Cardiac Meta-Iodobenzylguanidine Imaging to Identify Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction <35% at Low Risk for Sudden Cardiac Death. *Am J Cardiol* 2015; 115 (11): 1549-54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.058.
48. Shah AM, Bourgoun M, Narula J, et al. Influence of Ejection Fraction on the Prognostic Value of Sympathetic Innervation Imaging With Iodine-123 MIBG in Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012; 5 (11): 1139-46. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.02.019.
49. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ, et al. Regional Myocardial Sympathetic Denervation Predicts the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Ischemic Cardiomyopathy. *JACC* 2014; 63 (2): 141-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.096.

Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта

Котова Д. П.^{1,2}, Котов С. В.^{1,2}, Гиляров М. Ю.^{1,3}, Шеменкова В. С.^{1,2}

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗ г. Москвы. Москва; ²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия

Развитие медицины в настоящее время приводит к увеличению количества и сложности проводимых оперативных вмешательств, что объясняет высокую актуальность оценки развития риска послеоперационных осложнений и вероятность летального исхода, требует активного участия терапевта в ведении таких пациентов и коррекции назначенной терапии. В статье рассматриваются основные шкалы и индексы, применяемые в клинической практике для прогнозирования возможных осложнений, в т.ч. кардиальных. Представлено подробное описание каждого калькулятора, возможности и ограничения его применения и интерпретации результатов.

Ключевые слова: шкалы оценки риска, послеоперационные осложнения, оценка кардиального риска, некардиальные операции.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-75-80>

Поступила 23/11-2017

Принята к публикации 27/02-2018

Prediction score in surgical complications estimation in the practice of internist

Kotova D. P.^{1,2}, Kotov S. V.^{1,2}, Gilyarov M. Yu.^{1,3}, Shemenkova V. S.^{1,2}

¹N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Recently, development of medicine leads to the increase of the number and complexity of surgical interventions, explaining high significance of the risk assessments for post-surgical complications and probability of fatal outcome; this requires participation of internist in patients management with correction of therapy. The article is focused on the main scores and indexes utilized in clinical practice for prediction of possible complications, incl. cardiac. A detailed description provided, for

every calculator, features and limitations for usage and results interpretation.

Key words: risk assessment scores, post-surgery complications, cardiac risk assessment, non-cardiac surgery.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-75-80>

ИМ — инфаркт миокарда, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма, HCO₃⁻ — концентрация гидрокарбонатов, PCO₂ — парциальное давление углекислого газа, PO₂ — парциальное давление кислорода, K⁺ — калий, POSSUM — Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity, RCRI — Revised Cardiac Risk Index.

Во всем мире ежегодно >200 млн человек подвергается некардиохирургическим операциям большого объема, и с каждым годом количество таких пациентов неуклонно растет [1]. Было подсчитано, что из ~19 млн оперативных вмешательств, проводимых за год в Европе, ~30% — это пациенты с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, которые в послеоперационном периоде имели осложнения [2]. Сердечная смертность после некардиальных операций по данным литературы составляет от 0,5% до 1,5%, а частота осложнений —

от 2% до 3,5% [2, 3]. На примере европейской популяции, это >150 тыс. сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за год. В ряде исследований в США было показано, что количество хирургических вмешательств с каждым годом будет значительно увеличиваться, как и средний возраст самих пациентов [4]. По данным литературы люди пожилого возраста подвергаются хирургическим процедурам в 4 раза чаще, чем лица более молодого возраста. При изучении демографических показателей в хирургических отделениях также отмечено увеличение доли пожи-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 319-55-35

e-mail: vshemenkova@mail.ru

[Котова Д. П. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением, ²доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, Котов С. В. — д.м.н., профессор, зав. урологическим отделением, ²зав. кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета, Гиляров М. Ю. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по терапии, ³профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, Шеменкова В. С. — врач-терапевт, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова].

лых людей и пациентов с коморбидной патологией [2, 4]. Учитывая представленные данные, актуальность проблемы выбора инструмента для оценки предоперационного риска в реальной клинической практике остается высокой.

Стоит отметить, что любое оперативное вмешательство сопровождается повреждением тканей, изменением баланса жидкости и электролитов, увеличением потребности миокарда в кислороде, дисбалансом факторов свертывающей и фибринолитической систем крови. Степень выраженности таких изменений напрямую зависит от объема и длительности самой операции, что обусловило выделение 3 групп риска с учетом частоты сердечной смерти и инфаркта миокарда (ИМ) в первые 30 сут. после вмешательства. К группе низкого риска (<1%) относят стоматологические, офтальмологические, гинекологические, реконструктивные, небольшие ортопедические и урологические операции, операции на органах эндокринной системы и молочных железах. К группе среднего риска (1-5%) относят операции на органах брюшной полости, головы и шеи, сонных артериях, ангиопластика периферических артерий, эндоваскулярные вмешательства при аневризмах, неврологические, большие ортопедические и урологические операции, трансплантация легких, почек и печени. К группе высокого риска (>5%) относят сосудистые операции — на аорте, основных и периферических артериях [2].

За последние 30 лет предложены различные шкалы для оценки периоперационных осложнений у пациентов, подвергшихся некардиологическим операциям. Такие индексы базируются на многофакторном анализе результатов ряда обсервационных исследований, которые отражают взаимосвязь клинических показателей с периоперационной заболеваемостью и смертностью от ССО [2, 4]. Все имею-

щиеся шкалы можно условно разделить на 2 большие группы: для оценки общего риска осложнений, связанных с оперативным вмешательством в целом — POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity), NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program database) и для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий — Goldman, Detsky, RCRI (Revised Cardiac Risk Index by Lee), Gupta index (MICA — Myocardial Infarction or Cardiac Arrest) [2, 4]. Рассмотрим эти индексы более подробно.

В 1977г был разработан индекс оценки риска кардиальных осложнений, включающий 9 независимых показателей, коррелирующих с развитием послеоперационных осложнений (таблица 1). В исследование был включен 1001 пациент >40 лет; по полученным результатам многофакторного анализа были выделены 4 степени риска развития осложнений: I класс <5 баллов (риск осложнений <7%), II класс — 6-12 баллов (риск осложнений 7-11%), III класс — 13-25 баллов (риск осложнений 14-38%), IV класс >26 баллов (риск осложнений 30-100%) [5]. Стоит отметить, что в 4 группу риска в работе самих авторов вошли всего 18 пациентов, что делает точность положительной прогностической оценки развития сердечно-сосудистых событий всего 21,6% [4, 5].

В дальнейшем было продемонстрировано, что точность индекса Goldman достигает всего 69%, в связи с чем была предложена модификация данной шкалы за счет учета тяжести стенокардии, перенесенного ИМ, критического аортального стеноза и альвеолярного отека легких (таблица 2). Включение этих параметров в шкалу Detsky позволило повысить специфичность и чувствительность индекса до 75%. На основании всех критериев было выделено 3 степени риска развития осложнений:

Таблица 1

Индекс Goldman (Goldman L, et al., 1978) [5]

Оцениваемый критерий	Баллы
Анамнез:	
а) возраст >70 лет;	5
б) перенесенный в предшествующие 6 мес. ИМ;	10
Объективный статус:	
а) ритм галопа или набухание яремных вен;	11
б) значимый клапанный аортальный стеноз;	3
ЭКГ показатели:	
а) любой ритм, кроме синусового или раннее сокращение предсердий на последней предоперационной ЭКГ;	7
б) >5 преждевременных желудочковых сокращений в 1 мин, зарегистрированных в любое время до операции;	7
Общий статус:	
а) PO_2 <60 или PCO_2 >50 мм рт.ст.; K^+ <3 ммоль/л или HCO_3^- <20 ммоль/л; мочевины >50 ммоль/л или креатинин >100 мкмоль/л; признаки хронической почечной недостаточности; или пациент прикован к постели по некардиальным причинам;	3
Оперативное вмешательство:	
а) операции на брюшной полости, грудной клетке или аорте;	3
б) экстренные операции;	4

Примечание: ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 2

Индекс Detsky (Detsky A, et al., 1986) [6]

Оцениваемый критерий	Баллы
Анамнез:	
а) возраст >70 лет;	5
б) перенесенный в предшествующие 6 мес. ИМ;	10
в) ИМ в анамнезе более 6 мес. назад;	5
г) стенокардия напряжения III ФК;	10
д) стенокардия напряжения IV ФК;	20
Объективный статус:	
а) отек легких в предшествующую неделю;	10
б) отек легких в анамнезе;	5
в) выраженный клапанный аортальный стеноз;	20
ЭКГ показатели:	
а) любой ритм, кроме синусового;	5
б) >5 преждевременных желудочковых сокращений в 1 мин, зарегистрированных в любое время до операции;	5
Общий статус:	
а) $PO_2 < 60$ или $PCO_2 > 50$ мм рт.ст.; $K^+ < 3$ ммоль/л или $HCO_3^- < 20$ ммоль/л; мочевины > 50 ммоль/л или креатинин > 100 ммоль/л; признаки хронической почечной недостаточности; или пациент прикован к постели по некардиальным причинам;	5
Оперативное вмешательство:	
а) экстренные операции;	10

Примечание: ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 3

Индекс Lee (T. Lee et al., 1999) [7]

Оцениваемый критерий	Баллы
Хирургическое вмешательство высокого риска:	1
— аневризма брюшного отдела аорты;	
— периферические сосудистые операции;	
— торакотомия;	
— большие абдоминальные операции;	
Ишемическая болезнь сердца:	1
— ИМ в анамнезе;	
— положительный стресс-тест в анамнезе;	
— жалобы пациента на приступы стенокардитических болей;	
— терапия нитратами;	
— патологический зубец Q на ЭКГ;	
Застойная сердечная недостаточность:	1
— анамнез застойной сердечной недостаточности;	
— отек легких в анамнезе;	
— ночная одышка;	
— влажные хрипы в легких или выслушиваемый ритм галопа;	
— усиленный легочный рисунок по данным рентгенографии легких;	
Цереброваскулярные заболевания:	1
— острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;	
— транзиторная ишемическая атака в анамнезе;	
Инсулинозависимый сахарный диабет	1
Креатинин сыворотки крови > 2 мг/дл	1

Примечание: ЭКГ — электрокардиография.

I класс <15 баллов (риск осложнений <5%), II класс — 20–30 баллов (риск осложнений <27%), III класс >30 баллов (риск осложнений <60%) [6]. Тем не менее, ряд проспективных исследований показал, что обе шкалы — Goldman и Detsky, обладают примерно одинаковой прогностической ценностью, которая является достаточно низкой [4].

В 1999г на основе индекса Goldman создали новый индекс для оценки риска развития ССО —

RCRI, который на протяжении длительного периода времени оставался наиболее оптимальным инструментом для оценки возможных послеоперационных ССО у пациентов, подвергшихся внесердечным операциям. В проспективное исследование для разработки этого индекса были включены 2893 пациента с последующей случайной выборкой и валидацией на группе из 1422 больных. Число серьезных ССО было зарегистрировано у 56 человек

Рис. 1 Индекс Gupta для оценки послеоперационных кардиальных событий.

(2% случаев) [7]. RCRI или индекс Lee включает в себя 5 блоков по основным периоперационным ССО (таблица 3), исключая пациентов с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным ИМ и стенокардией напряжения III-IV функциональных классов (ФК). Все факторы индекса Lee оцениваются одинаково в 1 балл, дополнительный балл добавляется при проведении “операций высокого риска”. Частота развития возможных ССО при наличии 0 баллов составляет 0,4%, 1 балла — 0,9%, 2 баллов — 6,6%, ≥ 3 баллов — 11% [2, 4]. В настоя-

щее время в литературе описывается еще один вариант модификации шкалы RCRI, в котором функция почек оценивается не по уровню креатинина, а по расчету скорости клубочковой фильтрации, а также исключен сахарный диабет, как один из оцениваемых факторов [8]. Такая модификация калькулятора не вошла в имеющиеся рекомендации по оценке предоперационного риска, однако в дальнейшем может широко войти в клиническую практику [9]. Систематический обзор 24 исследований, включавший >790 тыс. пациентов, показал, что RCRI достоверно оценивает степень риска развития ССО у пациентов после некардиологических операций, однако, прогноз летального исхода в целом и возможных осложнений после сосудистых операций этот индекс не отражает [10].

В связи с этим, группой исследователей в 2007г была выполнена работа по прогнозированию развития ИМ и сердечной смерти после некардиологических операций. В исследование были включены 211410 пациентов из 250 центров в США. В 1371 (0,65%) случае были зафиксированы данные кардиальные события, проведенный регрессионный ана-

Рис. 2 ACS-NSQIP для оценки возможных послеоперационных осложнений.

POSSUM calculator

POSSUM: based on G.P.Copeland, D.Jones & M.Walters Br J Surg (1991) 78:356-360
 P-POSSUM: based on D.Prytherch et al Br J Surg (1998) 85:1217-1220
 (equation from this publication used here from 25/09/2013)

Physiological severity

Age: <61
 Cardiac signs: No failure
 Respiratory: No dyspnoea
 Syst blood pressure: 110-130
 Pulse: 50-80
 Glasgow coma scale: 15
 Haemoglobin (g/dl): 13-16
 White cell count: 4.1-10
 Urea (mmol/l): <= 7.5
 Sodium (mmol/l): >= 136
 Potassium (mmol/l): 3.5-5.0
 ECG: Normal

Operative severity

Operative severity: minor
 Multiple procedures: 1
 Total blood loss (ml): <= 100
 Peritoneal soiling: None
 Malignancy: None
 Mode of surgery: Elective

Results box

Physiology severity scores: 12
 Operative severity score: 6
 POSSUM predicted morbidity: 5.5 %
 POSSUM predicted mortality: 1.1 %
 P-POSSUM predicted mortality: 0.2 %

Reset all

Рис. 3 Шкала POSSUM для оценки послеоперационных осложнений и летальности.

лиз позволил выделить 5 значимых прогностических факторов: вид хирургического вмешательства, возраст, функциональный статус до операции, степень анестезиологического риска по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) и уровень креатинина [11]. Согласно классификации ASA, также были выделены 5 групп риска: класс I — пациент полностью здоров; класс II — у пациента легкое течение заболевания, не приводящее к инвалидизации; класс III — у пациента тяжелое течение заболевания, приводящее к инвалидизации; класс IV — у пациента инвалидизирующая патология, представляющая угрозу жизни; класс V — агонирующий пациент, предполагаемая продолжительность жизни которого <24 ч. Такой калькулятор прост и удобен в использовании, позволяет быстро оценить возможные риски развития ИМ или сердечной смерти в % непосредственно у постели больного и при любом виде оперативного вмешательства (рисунок 1). Созданный индекс

Gupta явился модифицированным вариантом национального калькулятора хирургического риска Американской коллегии хирургов (ACS) — NSQIP — National Surgical Quality Improvement Program database (ACS-NSQIP) и в литературе имеет второе название — NSQIP-MICA, т.к. оценивает только риск развития ИМ и сердечной смерти — “Myocardial Infarction and Cardiac Arrest”) [11]. К недостаткам этого калькулятора можно отнести то, что он разработан на основе базы данных хирургических пациентов без активного поиска ССО и не валидизирован на других популяциях пациентов [12].

Универсальным инструментом для оценки риска любых осложнений после хирургических вмешательств является калькулятор ACS-NSQIP (рисунок 2). С учетом 21 показателя и вида операции, можно рассчитать риск летального исхода, послеоперационных осложнений, в т.ч. и ССО [13]. Этот калькулятор был апробирован на выборке из 1414006 пациентов в 393-х центрах США, и в настоящее

время достаточно широко используется в клинической практике во всем мире [4, 13].

Другим инструментом для вычисления риска возможных осложнений после хирургических вмешательств является калькулятор POSSUM, разработанный в 1991г и оценивающий физиологический и оперативный риски развития осложнений и смертности. Шкала POSSUM в настоящее время включает 12 физиологических: возраст, патология сердечно-сосудистой и дыхательной системы, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), уровень артериального давления и частота сердечных сокращений, уровень гемоглобина и лейкоцитов в анализе крови, количество мочи, уровень натрия и калия в сыворотке крови, количество баллов по шкале Глазго, и 6 интраоперационных параметров: объем, срочность и кратность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, наличие онкопроцесса, наличие выпота в брюшной полости; результаты представлены в процентном исчислении (рисунок 3) [14]. При создании этой шкалы применяли регрессионный анализ для расчета риска наступления летального исхода или развития осложнений. В ходе ряда исследований было показано, что у пациентов группы низкого риска показатель вероятности смертельного исхода являлся значительно завышенным, что послужило поводом для создания модифицированной шкалы — р-POSSUM на основе применения линейного анализа [4, 14]. Достоинством различных видов этого калькулятора является возможность учета, как физиологических парамет-

ров пациента, так и особенностей проводимого оперативного вмешательства, с чем во многом и связан прогноз. В настоящее время имеется достаточно большая доказательная база применения данной шкалы в различных областях хирургии, накопленный опыт показал высокую прогностическую значимость POSSUM в реальной клинической практике. Проведенные исследования продемонстрировали возможность широкого применения этой шкалы при оценке исходов экстренных и плановых лапаротомий, сосудистых, торакальных и абдоминальных операций [15, 16]. В связи с чем были разработаны различные модификации POSSUM в зависимости от типа оперативного вмешательства: CR-POSSUM в колопроктологии, O-POSSUM в хирургии пищевода, Vascular-POSSUM в сосудистой хирургии [4].

В заключении следует отметить, что в настоящее время нет универсальной шкалы, которая бы в полной мере прогнозировала риск развития осложнений, в т.ч. ССО, и вероятность летального исхода после оперативного вмешательства. Описанные в статье индексы имеют недостатки, которые обусловлены различными факторами: недооценка клинических показателей, ограниченное число исследуемых параметров, несовершенство статистической обработки представленной модели [12, 17]. Поэтому основной задачей врача-клинициста в оценке риска развития послеоперационных осложнений является не только использование совокупности прогностических шкал, но и активная предоперационная подготовка с возможной коррекцией имеющихся факторов риска.

Литература

- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 2258-69. DOI: 10.1056/NEJMra1502824.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Nucl Cardiol* 2015; 22: 162-215. DOI: 10.1007/s12350-014-0025-z.
- Mureddu GF. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Arch Chest Dis* 2017; 87: 16-20. DOI: 10.4081/monaldi.2017.848.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297: 845-50. DOI: 10.1056/NEJM197710202971601.
- Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 211-9.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
- Davis C, Tait G, Carroll J, et al. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients. *Can J Anaesth* 2013; 60: 855-63. DOI: 10.1007/s12630-013-9988-5.
- Cohn SL. Updated guidelines on cardiovascular evaluation before noncardiac surgery: A view from the trenches. *Cleve Clin J Med* 2014; 81 (12): 742-51. DOI: 10.3949/ccjm.81a.14148.
- Ford M, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med* 2010; 152: 26-35. DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
- Samoylenko VV, Shevchenko OP. Evolution of the concept of assessing the risk of developing cardiovascular complications in the perioperative period. *Ter Archiv* 2014; 4: 96-102. (In Russ.) Самойленко В. В., Шевченко О. П. Эволюция представлений об оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде. *Тер Архив* 2014; 4: 96-102.
- Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 833-42. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
- Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; 78: 355-60.
- Brooks MJ, Sutton R, Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score. POSSUM and P-POSSUM in higher-risk surgical patients. *Br J Surg* 2005; 92: 10: 1288-92. DOI: 10.1002/bjs.5058.
- Kazanchian PO, Popov VA, Sotnikov PG, et al. Surgical tactics in patients with aneurysm of the abdominal aorta and ischemic heart disease. *Thoracic and cardiovascular surg.* 2008; 2: 30-5. (in Russ.) Казанчян П. О., Попов В. А., Сотников П. Г. и др. Хирургическая тактика у больных с аневризмой брюшной аорты и ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосуд хир* 2008; 2: 30-5.
- Biccard BM, Rodseth RN. Utility of clinical risk predictors for preoperative cardiovascular risk prediction. *Br J Anaesthesia* 2011; 107 (2): 133-43. DOI: 10.1093/bja/aer194.

Пути увеличения приверженности терапии статинами

Шальнова С. А.¹, Белов В. Н.², Валиахметов М. Н.³, Веселовская Н. Г.⁴, Воронина Н. В.⁵, Дмитриев А. В.⁶, Ефремова Е. В.⁷, Минушкина Л. О.⁸, Найдич А. М.⁹, Павлова В. Ю.¹⁰, Пахомов Я. М.¹¹, Ривин А. Е.¹², Фейсханова Л. И.¹³, Хоролец Е. В.¹⁴, Аскерко О. П.¹⁵, Топуридзе Э. З.¹⁵

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Воронежская городская клиническая больница. Воронеж; ³Тульская областная клиническая больница. Тула; ⁴Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул; ⁵ГБУЗ Городская клиническая поликлиника № 1. Пермь; ⁶ГБУЗ РБ Городская клиническая поликлиника № 46. Уфа; ⁷ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет. Ульяновск; ⁸ФГБУ Поликлиника № 2 Управления делами Президента Российской Федерации. Москва; ⁹НУЗ “Клиническая дорожная больница на станции Свердловск-Пассажирский”. Екатеринбург; ¹⁰ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. Кемерово; ¹¹ООО Medical Advisers Group. Москва; ¹²НКиОЦ “Кардиология” Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург; ¹³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. Казань; ¹⁴ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Ростов-на-Дону; ¹⁵ЗАО “Сандоз”. Москва, Россия

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеют атеросклеротическую природу, и нарушения липидного профиля играют немаловажную роль, запуская, наряду с другими факторами риска сердечно-сосудистый континуум. В то же время известно, что снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) уменьшает частоту возникновения ССЗ как при первичной, так и вторичной профилактике заболеваний. Статины в настоящее время являются стандартом медицинской помощи. Однако две проблемы остаются на пути снижения сердечно-сосудистого риска — недостаточная частота назначения статинов и низкая частота достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП. В конце октября 2017г по инициативе компании ЗАО “Сандоз” в Казани состоялся образовательный семинар, на котором представители 12 регионов обсудили вопросы повышения приверженности статинотерапии. Программа семинара включала лекции, практические занятия в интерактивном режиме и общую дискуссию. Особенностью семинара было то обстоятельство, что участники не только слушали лекции, но и в интерактивном режиме готовили предложения, обсу-

ждали их с коллегами, представляли и защищали свои проекты. Таким образом, каждый участник был погружен в проблему и принимал непосредственное участие в дискуссии. В составе участников были терапевты, кардиологи, неврологи. Вектор семинара был направлен на выявление и преодоление таких барьеров приверженности статинам, как, так называемые, барьеры согласия, понимания и доступа, которые зависят от врача, пациента и системы здравоохранения. Отдельно были затронуты вопросы влияния Интернета на формирование “антистатинового” поведения пациента, который предпочитает “вредным” статинам “полезные” биологические добавки.

Ключевые слова: статины, приверженность терапии, комплаентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-81-87>

Поступила 07/03-2018

Принята к публикации 15/03-2018

Approaches to statin therapy adherence improvement

Shalnova S. A.¹, Belov V. N.², Valiakhmetov M. N.³, Veselovskaya N. G.⁴, Voronina N. V.⁵, Dmitriev A. V.⁶, Efremova E. V.⁷, Minushkina L. O.⁸, Naydich A. M.⁹, Pavlova V. Yu.¹⁰, Pakhomov Ya. M.¹¹, Rivin A. E.¹², Feiskhanova L. I.¹³, Khorolets E. V.¹⁴, Askerko O. P.¹⁵, Topuridze E. Z.¹⁵

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Voronezhskaya City Clinical Hospital. Voronezh; ³Tulskaya Oblast Clinical Hospital. Tula; ⁴Altayskiy Kray Cardiological Dispensary. Barnaul; ⁵City Clinical Polyclinics № 1. Perm; ⁶City Clinical Polyclinics № 46. Ufa; ⁷Ulianovskiy State University. Uliyanovsk; ⁸Polyclinics № 2 of the Presidential Office. Moscow; ⁹Clinical Hospital at the Station Sverdlovsk-Passanger. Ekaterinburg; ¹⁰Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health. Kemerovo; ¹¹LLC Medical Advisers Group. Moscow; ¹²SCEC “Cardiology” of Saint-Petersburg State University. Saint-Petersburg; ¹³Kazanskiy State Medical University. Kazan; ¹⁴Rostov State Medical University of the Ministry of Health. Rostov-na-Donu; ¹⁵CJSC “Sandoz”. Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sshalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Белов В. Н. — д. м. н., зав. кардиологическим отделением, Валиахметов М. Н. — заместитель главного врача по терапевтической помощи, Веселовская Н. Г. — д. м. н., кардиолог, Воронина Н. В. — зав. специализированным отделением медико-санитарной помощи, Дмитриев А. В. — зав. лечебно-диагностическим отделением, Ефремова Е. В. — доцент кафедры терапии и проф. болезней медицинского факультета ИМЭ и ФК, Минушкина Л. О. — научный руководитель подразделения терапия и кардиология, Найдич А. М. — к. м. н., зав. стационаром, Павлова В. Ю. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, Пахомов Я. М. — к. м. н., медицинский директор, Ривин А. Е. — научный сотрудник, Фейсханова Л. И. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, Хоролец Е. В. — к. м. н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС, Аскерко О. П. — к. м. н., медицинский менеджер, Топуридзе Э. З. — бренд менеджер в кардиологии].

Most cardiovascular diseases (CVD) are of atherosclerotic origin, and lipid disorders play significant role, setting up the cardiovascular continuum, together with other risk factors. It also known that decrease of low density lipoproteins cholesterol (LDL) level leads to decreased occurrence of CVDs in primary and secondary prevention of the diseases. Statins, at the moment, are a standard of medical care. However, two problems remain on the way to cardiovascular risk reduction — insufficient statins prescription and low rate of archived target levels of cholesterol and LDL. In the end of October 2017, by the initiative of Sandoz LLC, in Kazan an educational seminar was conducted, where the representatives from 12 regions discussed the issues on statin therapy adherence improvement. Seminar program included lectures, practical interactive events and general discussion. As a specifics of the seminar, the participants not only listened to lectures, but prepared

proposals in interactive regimen, discussed them with the colleagues, presented and defended projects. So, every participant was merged into the problem and directly influenced the discussion. Among the participants were internists, cardiologists, neurologists. Seminar vector was directed to revealing and overcoming such barriers for statin adherence as the so-called barriers of consent, understanding and availability, that depend on clinician as well as patient and healthcare system. Also the issues were discussed on the Internet influence on "antistatin" behavior, that prefers "good" bioactive compounds for "vile" statins.

Key words: statins, treatment adherence, compliance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-81-87>

ГМГ-КоА-редуктазы — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственные средства, МА — мета-анализ, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в развитых и многих развивающихся странах, составляя, например, в США ~1/3 всех смертей в год [1]. В РФ ССЗ составляют в настоящее время ~ половину всех случаев смерти, определяя, таким образом, уровень общей смертности [2]. В то же время, на фоне снижения смертности от ССЗ, Россия остается в ряду стран с самым высоким уровнем этого показателя в Европе. В 2015г от сердечно-сосудистых причин в России скончались немного <1 млн (n=930102) человек.

Большинство ССЗ имеют атеросклеротическую природу, и нарушения липидного профиля играют немаловажную роль, запуская, наряду с другими факторами риска, сердечно-сосудистый континуум и способствуя прогрессированию атеросклероза. Впервые роль липидов в развитии ССЗ в популяции была установлена в Framingham study [3]. С момента публикации первых результатов этого исследования было показано, что:

- с возрастом уровень холестерина (ХС) растет,
- увеличение уровней ХС и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) повышает смертность,
- снижение этих показателей увеличивает выживаемость, пациентов.

При этом, снижение уровня ХС ЛНП уменьшает риски возникновения ССЗ в рамках первичной профилактики и осложнения при вторичной профилактике заболеваний. В рамках масштабного мета-анализа (МА) 174 тыс. участников 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ), было показано, что назначение статинотерапии сопровождается снижением риска основных сердечно-сосудистых событий: при этом снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риски на ~25% [4].

В сравнительно недавнем (2017) МА близкой популяции пациентов, на основании масштабной базы данных >2 млн пациентов, >20 млн человеко-лет наблюдения и >150 тыс. сердечно-сосудистых событий продемонстрированы значительные последовательные ассоциации между снижением ХС ЛНП и риском ССЗ атеросклеротического генеза [5].

В настоящее время практически все клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) относят ХС ЛНП выше определенного уровня к фактору повышенного риска ССЗ и ассоциированных с ним осложнений, и поэтому это состояние нуждается в лечении.

В РФ распространенность повышенного уровня ХС и ХС ЛНП составляет 58%, почти не различаясь у мужчин и женщин, частота более высоких уровней ХС (6,2 ммоль/л) составляет по данным ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) — 23% [6]. В то же время результаты Национального обследования состояния здоровья и питания NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) свидетельствуют, что распространенность повышенного уровня ХС ЛНП в США в ~2 раза ниже (25,3%), чем в РФ [1].

При сравнении средних уровней ХС в РФ и США в динамике за тридцатилетний период становится очевидным, что в настоящее время в России средние показатели общего ХС у мужчин несколько хуже, чем в США, тогда как 30 лет назад статистически значимые различия в уровнях ХС у мужчин между странами отсутствовали. Более того, у женщин в самой молодой и самой старшей возрастных группах уровень ХС в российской популяции был статистически значимо ниже, в настоящее время только молодые женщины из России имеют достоверно более низкий уровень ХС [7].

Вместе с тем, в арсенале современного врача имеется достаточное количество липидснижающих средств, из которых наиболее назначаемыми препаратами для снижения уровня ХС и ХС ЛНП до настоящего времени остаются ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы), более известные как статины. Этот класс препаратов является стандартом медицинской помощи, а наблюдаемое снижение уровней ХС в популяциях объясняется все более частым назначением статинов, в т.ч. по причине их большей доступности для пациентов [1].

Однако какие бы амбициозные цели не ставили бы перед собой врачи, две проблемы на практике остаются основным препятствием на пути снижения сердечно-сосудистого риска. Первая проблема — это недостаточная частота назначения статинов и вторая — низкая частота достижения целевых уровней ХС и ХС ЛНП. В РФ ~1/3 населения относятся к категории высокого риска.

Между тем частота назначения статинов популяции пациентов с абсолютными показаниями к этой терапии крайне низкая [8].

На рисунке 1 представлены результаты, полученные в ходе исследования ЭССЕ-РФ, которые отражают частоту назначения статинов пациентам очень высокого риска, т.е. тем, которым в 100% случаев показано назначение статинов.

Многочисленные исследования демонстрируют высокий процент неэффективности лекарственной терапии у хронических больных, обреченных на пожизненную терапию [9]. Имеются доказательства, что в большинстве случаев неэффективность связана с недостаточной приверженностью приему препаратов. Проблема приверженности статинотерапии актуальна для всех стран. В зарубежных исследованиях показано, что ~50% пациентов прекращают прием статинов в течение ≥1 года после начала лечения, и не лечатся в течение более длительных периодов времени [10]. Опубликован ряд работ, в которых приводятся удручающие цифры, характеризующие частоту приема препаратов и достижение целевых значений ХС ЛНП. Российские результаты еще более драматичны. Как было показано в исследовании (2008) уже через 3–6 мес. прием статинов продолжили только 43,3% пациентов [11].

В исследовании DYSIS (Dyslipidemia International Study), в котором принимали участие 8 центров, 161 врач и 1586 пациентов, в т.ч. из России, также изучалась проблема приверженности пациентов терапии. Назначение статинов привело к достижению целевого уровня ХС ЛНП только у 12% российских пациентов очень высокого риска и 33% у пациентов высокого риска [12], что значительно ниже показателей, которые демонстрируются в рамках регистрационных РКИ, с тщательным контролем за пациентами.

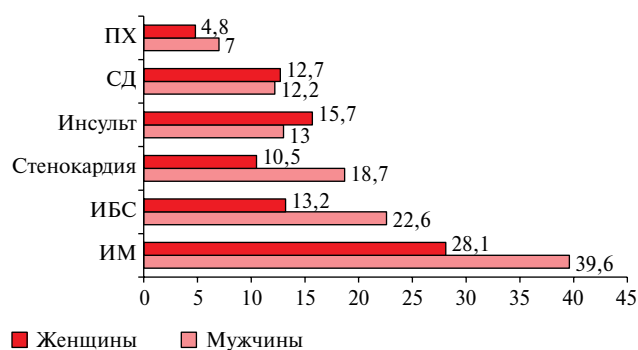


Рис. 1 Частота приема статинов у лиц с заболеваниями в категории очень высокого риска (%). Адаптировано из [8].

Примечание: СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ПХ — перемежающаяся хромота.

Аналогично, в исследовании EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) показаны различия в частоте применения статинов при выписке из стационара и через год после назначения, которые в российской части исследования не превышали 16% и 18% у мужчин и женщин при умеренных дозах препаратов, и 29% и 20%, соответственно, при назначении высоких доз [13]. В целом доля достигших целевых значений составила 47% у мужчин и 36% у женщин. В исследовании ЭССЕ-РФ доля пациентов очень высокого риска, достигших целевых уровней, составила еще более низкие 7,7% [8]. Иначе говоря, имеющиеся в литературе данные, свидетельствует о том, что невозможно увеличить число принимающих лекарственные средства (ЛС) и число достигающих целевых значений без повышения приверженности терапии. Среди отечественных авторов, занимающихся этой проблемой наиболее известны работы профессора Агеева Ф. Т. и профессора Недогоды С. В., которые провели специальные исследования, посвященные изучению низкой приверженности статинам [11, 14, 15].

Почему эта проблема так остро волнует врачебную общественность?

Известно, что каждые 4 сек в мире кто-то умирает от инфаркта миокарда, и каждые 10 сек — от ишемического инсульта [16]. Это происходит несмотря на то, что существуют решения этой проблемы с доказанной эффективностью, при этом доступные и безопасные.

С другой стороны, снижение приверженности статинотерапии ведет к увеличению числа сердечно-сосудистых событий, в частности, ухудшаются показатели смертности [17]. Неудовлетворительная приверженность терапии увеличивает частоту повторных госпитализаций, плохих исходов заболевания, затраты на здравоохранение, снижает качество жизни [18].

Таблица 1

Программа семинара

Статинотерапия: прогресс, которого мы достигли.
Проблемы, которые необходимо решать.
Как узнать о некомплаентности пациента и выявить ее причины.
Как решать проблемы низкой комплаентности на уровне пациентов.
Как предотвратить проблему низкой комплаентности.
Практические занятия по проведению обучающих мероприятий для врачей. Дискуссия.

Следует отметить, что приверженность — это общий термин, касающийся не только статинотерапии, но и любого ЛС, которое больные с хроническими заболеваниями должны принимать постоянно. Более того, если пациент привержен плохому ЛС, то подобная приверженность ухудшает течение заболевания и повышает вероятность осложнений [19].

В недавно опубликованной статье (2017) [15] под названием “старые мифы и новые факты”, авторы совершенно справедливо утверждают, что “эти мифы живут не только в сознании пациентов, далеких от медицины, но и в головах врачей.” Авторы полагают, что не только пациенты, но и врачи ответственны за недостаточное число больных, принимающих статины. Если вернуться к результатам масштабного исследования ЭССЕ-РФ, лишь 3% населения принимают статины, а доля пациентов с ИБС, принимающих статины, составляет только 9,7% в популяции пациентов 35-64 лет [3]. Эта проблема не специфична для РФ: по данным датского исследования, аналогичным образом, пятая часть популяции >35 лет недополучает статины согласно рекомендациям [20].

Является ли приверженность статинам отличной от приверженности другим ЛС?

Большинство исследователей полагают, что приверженность статинам несколько хуже, чем другим ЛС. У пациентов с документированной ИБС исследователи Университета Дьюка показали, что постоянное использование аспирина составляло 71%, β-адреноблокаторов — 46%, статинов — 44%, а приверженность всем трем компонентам терапии составила всего 21% [21]. В другом исследовании у больных диабетом отмечено, что прекращение приема статинов происходило быстрее, чем отказ от пероральных антидиабетических препаратов, особенно когда статины были назначены после [22].

Для многих является очевидным, что согласиться со столь печальным *status quo*, значит принять социально-экономическое бремя, которое ассоциировано с ИБС. По этой причине поиск решений, по улучшению приверженности пациентов терапии является общественно значимой задачей, ответственность за которую несут не только врачебное сообщество, но и компании-производители ЛС.

В конце октября 2017г, по инициативе компании Сандоз, в Казани состоялся образовательный семинар, на котором представители 12 регионов обсудили вопросы приверженности статинотерапии.

Программа семинара включала лекционный материал, практические занятия в интерактивном режиме и общую дискуссию (таблица 1).

Особенностью семинара было то, что участники не только слушали лекции, но и в интерактивном режиме готовили предложения, обсуждали их с коллегами, представляли и защищали свои проекты. Таким образом, каждый был погружен в проблему и принимал непосредственное участие в дискуссии. В составе участников были терапевты, кардиологи, неврологи, специалисты по организации здравоохранения.

Каждый внес свою лепту в понимание проблемы и в предложение решения. При этом необходимо подчеркнуть, что участники обсудили не только основные вопросы приверженности, которые знакомы и являются целевыми, но и поделились собственными проблемами, и идеями по их решению.

В формулировке Всемирной организации здравоохранения (2003) приверженность — это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием ЛС, питание и/или изменение образа жизни [23].

В англоязычной литературе в настоящее время используются три термина, характеризующие различные аспекты приверженности:

1. adherence, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения наиболее общий,
2. compliance или комплаентность, соответствующих выполнению пациентами назначений лекарственной терапии,
3. persistence — устойчивость или длительность постоянного приема препаратов.

В последнее время на практике часто используются приверженность и комплаентность как синонимы. Вместе с тем, в недавно опубликованном обзоре [24] приводится более подробный анализ этой терминологии, ее соответствие англоязычным аналогам и наиболее широко используемым понятиям.

Как правило, при анализе причин недостаточной приверженности рассматриваются ее три основных компонента: связанные с пациентом, с врачом и с системой здравоохранения. Целью семинара было выявление причин, специфичных для российской популяции пациентов. В результате, участниками были предложены ряд решений, в т.ч. и ряд алгоритмов действий.

Таким образом, первое, что необходимо выяснить, это привержен ли отдельно взятый больной терапии статинами. К сожалению, нет признанного метода, который можно было бы считать золотым

СУВАРДИО® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЛПНП И ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА, ЯВЛЯЯСЬ САМЫМ ДОСТУПНЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ РОЗУВАСТАТИНОМ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ^{1,2}

- РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ ПРЕДСТАВЛЕН В 127 СТРАНАХ МИРА*
- В МИРЕ ПРОДАЕТСЯ БОЛЕЕ 36 МИЛЛИОНОВ ТАБЛЕТОК КАЖДЫЙ МЕСЯЦ³
- ЯВЛЯЕТСЯ САМЫМ ДОСТУПНЫМ РОЗУВАСТАТИНОМ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА²



Рег. уд. ЛП-003023

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредериксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой немедикаментозной терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредериксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта, инсульта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинически признанных ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет — у мужчин, старше 60 лет — у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, за исключением артериальной гипертензии, низкой концентрации ХС-ЛПНП, курения, семейный анамнез раннего развития ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (СКВ менее 30 мл/мин); миопатия, одновременный прием циклоспоринов; беременность, период грудного вскармливания, применение у пациентов, predisposed к развитию миопатии и развитию миопатии; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (СКВ < 30 мл/мин); гипотиреоз; миопатия в анамнезе, включая наследственные; миопатическая реакция на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в значительном количестве; чрезмерное употребление алкоголя; состояние, которое может привести к повышенной плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов миопатической реакции, одновременный прием циклоспоринов; беременность, период грудного вскармливания, применение у пациентов, predisposed к развитию миопатии и развитию миопатии; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разламывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и придерживаться ее в течение всего курса лечения. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации липидов и индивидуального переносимости в связи с проводимой терапией. Рекомендованная начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки или для пациентов, ранее не принимавших статины, 10 мг и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией); у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина, и которые будут находиться под медицинским наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. На протяжении назначенной дозы 40 мг наблюдать, ранее не обращавшихся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** со стороны нервной системы — чаще: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — чаще: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — чаще: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфориназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамил-трансаминазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы, прочие — чаще: астенический синдром, гипонатриемия, периферические отеки, нарушения со стороны мочеиспускательной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протейнурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количества до уровня > 1 г/л) наблюдаются менее, чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг; нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата соединительной ткани — чаще: миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу в случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Через 2–4 недели после начала лечения препаратом необходимо контролировать показатели липидов в крови. При необходимости требуется коррекция дозы. Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, занятая потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (риск развития головокружения).
Рег. уд. ЛП-003023

* По состоянию на январь 2018 г. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сувардио® 2. По данным ООО «Ай Эл Эс Хелс» за 15 января 2018 года Сувардио® является самым доступным розувастатином в дозировке 10 и 20 мг согласно анализу средней розничной цены розувастатина в продаже на территории РФ в аналогичных дозировках. 3. Data source: IMS MIDAS Nov 17

SANDOZ A Novartis Division

340 «Сандоз» 125315, г. Москва, Ленинградский пр. Д.72 корп.3 Тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

RU180277112

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 2

Семь рекомендаций
по улучшению приверженности,
представленные в рекомендациях
Европейского кардиологического общества
и Европейского общества по атеросклерозу
(ESC/EAS 2016) [25]

1. Следует обсуждать, а не диктовать режим приема препаратов, принимая во внимание индивидуальный распорядок дня пациента и его потребности.
2. Назначения следует сопровождать четкими устными и письменными инструкциями.
3. По возможности следует упростить режим приема препаратов путем снижения кратности приема.
4. Регулярно оценивать лекарственную терапию для минимизации полипрагмазии.
5. Поощрять самоконтроль пациента и использовать различные технологии для напоминания.
6. Предоставлять информацию о частых побочных эффектах и обсуждать стратегию лечения.
7. Привлекать к участию в лечении членов семьи пациента или опекунов.

стандартом измерения приверженности. Есть прямые и косвенные способы измерения приверженности. Прямые методы включают прямое измерение концентрации ЛС или метаболита в крови или моче. Однако эти методы, как правило, являются дорогостоящими и сложными для использования в реальной клинической практике.

Косвенные методы включают вопросники, подсчет количества таблеток, количество предъявленных рецептов в аптеке, измерение физиологических маркеров, например, уровни ХС ЛНП, заполнение дневника и т.д. Такие методы считаются менее обременительными, но они субъективны и подвержены искажениям со стороны пациента, что может привести к завышению приверженности. Наиболее часто рекомендуется использовать подсчет таблеток (доз), прописанных врачом. Достаточной приверженностью лечению считается, если пациент принимает от 80% до 120% назначенных доз.

На семинаре участниками была предложена небольшая анкета из 10 вопросов, которые помогают заподозрить некомплаентность. Кроме того, были подробно рассмотрены, так называемые, барьеры согласия или, другими словами, вопросы, почему пациент не соглашается постоянно принимать статины. При этом участники исследования вносили предложения, не только из источников литературы, но и из своего личного опыта, что чрезвычайно важно для практикующего врача.

Другой выявленной проблемой участники назвали недостаточную мотивацию пациента, когда он не понимает необходимости длительного приема

препаратов. Иначе говоря, речь идет о барьерах понимания.

Также участники выделили группу причин под названием “барьеры доступа”, возникающие из-за нехватки времени у врача на объяснение, относительно низкого числа квалифицированных врачей по отношению к количеству больных, нуждающихся в помощи, отсутствия преемственности между врачами, дискредитации качественных препаратов из-за низкокачественных аналогов, часто предлагаемых в аптеке и т.д.

Основной вопрос, которому было посвящено значительное время в обсуждении, звучал как поиск решений для реального врача, у которого нормативы времени на одного больного подчас позволяют только спросить: “на что жалуетесь”?

Существующие решения, предложенные участниками, которые многие используют в своей реальной практике, представляют собой различные вариации:

- технологий, направленных на повышение внимания пациента к конкретному времени приема препарата, “напоминалок”;
- повышение информированности пациента о важности соблюдения режима приема;
- использование наглядного материала для обучения пациентов;
- назначение больших упаковок (на 3 мес.);
- ведение дневника пациентами;
- перевод, по возможности, на однократный прием, режим дозирования препаратов;
- использование комбинированной терапии;
- обсуждение причин некомплаентности;
- использование средств массовой информации;
- формирование здорового образа жизни, начиная с детства.

В заключительной части семинара были подробно обсуждены рекомендации Европейских обществ по кардиологии и атеросклерозу, суммированные в таблице 2.

Отдельно обсуждалось влияние Интернета, особенно той его части, когда для пациентов даются рекомендации по лечению, не подкрепленные данными доказательной медицины: где больным подробно рассказывается о том, по каким причинам статины принимать не нужно, о том, что они вредны, в то время, как биологические добавки рекомендуются как элемент лечения атеросклероза. Участники согласились с приведенной цитатой из публикации доктора Стивена Ниссен из Кливлендской клиники, в которой он поделился своими опасениями, что “некоторые люди могут прекратить прием статинов из-за дезинформации, опубликованной в Интернете или рекламируемой в причудливых диетах”. По его мнению, равно как и по мнению всех участников семинара, все стороны, вовлеченные

в работу с пациентами, должны работать вместе, чтобы просвещать общественность, привлекать средства массовой информации и не жалеть вре-

мени для объяснения пациентам, что прекращение лечения статинами может быть ошибкой, опасной для жизни [26].

Литература

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- ROSSTAT. The demographic Yearbook of Russia. Official edition 2015. (In Russ.) РОССТАТ. Демографический ежегодник России. Официальное издание 2015. ISBN 978-5-89476-414-6.
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888-99.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38 (32): 2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16 (4): 62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: Результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16 (4): 62-7. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Lebedeva AY, Klykov LL, Zaitseva VV. CHD in young women: the problems of diagnosis and prevention. *Russian Journal of Cardiology* 2011; 6 (92): 90-7. (In Russ.) Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л., Зайцева В.В. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики *Российский кардиологический журнал* 2011; 6 (92): 90-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-6-110-114.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaja VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (4): 29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (4): 29-37. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy? *Cur atheroscler rep* 2013; 15 (1): 291. DOI: 10.1007/s11883-012-0291-7.
- Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44 (9): 1410-21. DOI: 10.1345/aph.1P150.
- Ageev FT, Averin YuP. What does a regular patient usually do with his prescribed 1-2 simvastatin tablets? Part 2. Results of a sociological survey among patients prescribed simvastatin, as a part of the Russian Federation Study Program. *Serdtsse* 2008; 7 (5): 311-5. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Аверин Ю.П. Что обычно делает обыкновенный больной с выписанными ему в поликлинике 1-2 таблетками симвастатина? Часть 2. Данные социологического опроса пациентов, которым врач назначил симвастатин, проведенного в рамках Российской федеральной программы исследований. *Сердце* 2008; 7 (5): 311-5.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (4): 70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 70-8.
- Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries. Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2015; 246: 243-50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
- Nedogoda SV, Tsoma VV, Ledjaeva AA. Adherence to statinotherapy and possibility to improve it in real clinical practice. *RMZh* 2009; 17 (18): 1086-9. (In Russ.) Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики. *PMЖ* 2009; 17 (18): 1086-9.
- Smirnova MD, Ageev FT. Statins — the old myths and new facts. *RMZh* 2017; 20: 1421-8. (In Russ.) Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины — старые мифы и новые факты. *PMЖ* 2017; 20: 1421-8.
- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385 (9963): 117-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Blackburn DF, Pharm D, Dobson R, et al. Cardiovascular Morbidity Associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (8): 1035-43. DOI: 10.1592/phco.2005.25.8.1035.
- Gomez Sandoval YH, Braganza MV, Daskalopoulou SS. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (33): 3669-89.
- Simpson DT, Eurich SR, Majumdar RS, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333-45. DOI: 10.1136/bmj.38875.675486.55
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004-2014. *Atherosclerosis* 2017; 257: 9-15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.025.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113 (2): 203-12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.505636.
- Lamberts EJ, Nijpels G, Welschen LM, et al. Discontinuation of statins among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (3): 241-5. DOI: 10.1002/dmrr.1293.
- World Health Organisation. Adherence to Long-Term therapies: evidence for action. Geneva. <http://www.who.int/2> (2003).
- Dombrovsky VS, Omelyanovsky VV. Study Questions of Treatment Compliance: Assessment Criteria and Terminology. *Medical technologies: assessment and choice* 2015; 2 (20): 16-23. (In Russ.) Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. *Медицинские технологии: оценка и выбор* 2015; 2 (20): 16-23.
- Alberico L Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidemias. The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx158.
- Nissen SE. Statin Denialism Internet Cult with Deadly Consequences. *Ann Intern Med* 2017; 167 (4): 281-2. DOI: 10.7326/M17-1566.

Питание как фактор риска кардиоваскулярной патологии в аспекте эпидемиологических исследований

Цыганкова Д. П.^{1,2}, Кривошапова К. Е.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. Кемерово, Россия

Питание является важнейшей составляющей лечебных и профилактических мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время рассматриваются разные диеты, как для профилактики ожирения, так и для снижения риска тяжелой кардиоваскулярной патологии. В большинстве стран проводятся работы по изучению различных диетических моделей среди населения. В данной статье представлен обзор крупных эпидемиологических исследований, посвященных вопросам влияния питания на кардиоваскулярную патологию. Обсуждаются задачи и основные результаты, сильные и слабые стороны представленных работ.

Ключевые слова: питание, сердечно-сосудистые заболевания, средиземноморская диета, артериальная гипертензия, ожирение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 88–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-88-94>

Поступила 23/11-2017

Принята к публикации 06/02-2018

Nutrition as the risk factor for cardiovascular pathology from epidemiological perspective

Tsygankova D. P.^{1,2}, Krivoshepova K. E.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health. Kemerovo, Russia

Nutrition is a crucial element of patient management in cardiovascular disorders. Recently, a variety of diets considered, for prevention of obesity as for risk reduction of severe cardiovascular pathology. In most countries there are ongoing studies on various diet models among the population. The review is focused on the range of large epidemiological trials of nutrition in cardiovascular pathology. The

tasks discussed and the main results, stronger and weaker aspects of the works represented.

Key words: nutrition, cardiovascular diseases, Mediterranean diet.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 88–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-88-94>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension, INTERSALT — International study of electrolyte excretion and blood pressure, PREDIMED — Prevencion con dieta mediterranea, PURE — Prospective study of Urban and Rural Epidemiology.

Диетотерапия является неотъемлемой составляющей в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска (ФР). Питание, в первую очередь, рассматривается с точки зрения предотвращения ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного и липидного обменов. Нарушение пищевого поведения и дисбаланс между поступлением и тратой калорий являются основной причиной ожирения; чрезмерное потребление натрия и высококалорийной пищи, алкоголя инициирует повышение артериального давления (АД) [1, 2]. Общеизвестно, что жиры животного происхождения в рационе ассоциированы с развитием атеросклероза [3], их повы-

шенное содержание в продуктах питания увеличивает вероятность инфаркта миокарда, ишемического инсульта за счет повышения концентрации липопротеидов низкой плотности [4, 5].

В последние годы большое внимание уделяется потенциальным эффектам диетотерапии на гены, включенные в патогенез ССЗ [6]. Вероятность развития у человека ССЗ определена его генетическим профилем, а также возрастом, полом и образом жизни. Поэтому идентификация генов, потенциально активированных определенными диетическими компонентами, играет огромную роль в разработке эффективных стратегий профилактики ССЗ [7–9].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 512-89-09

e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

[Цыганкова Д. П. — ¹н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ²очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кривошапова К. Е. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — ¹д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, ²зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний].

Получено много данных о влиянии особенностей питания матери на дальнейшую заболеваемость человека еще до его рождения. Доказано, что чем ниже масса тела человека при рождении, тем выше вероятность возникновения у него в течение последующей жизни сердечно-сосудистой патологии. Избыточная масса тела при рождении и ожирение в младенческом возрасте также способствуют развитию сахарного диабета, дислипидемий, АГ и как следствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте [10].

В связи с этим оценка питания населения в аспекте эпидемиологических исследований приобретает высокую значимость для профилактики и лечения ССЗ и их ФР.

Целью настоящего обзора явился анализ основных крупных эпидемиологических исследований, посвященных оценке влияния питания на сердечно-сосудистое здоровье населения различных стран.

INTERSALT (International study of electrolyte excretion and blood pressure) одно из первых больших эпидемиологических исследований (10079 мужчин и женщин), проведенное в 32 странах на всех континентах мира в 80-х годах прошлого столетия, и посвящено изучению влияния потребления поваренной соли на уровень АД. Также во время исследования у лиц определялись показатели индекса массы тела, 24-часовая экскреция натрия, калия с мочой, уровень образования и потребление алкоголя. При анализе данных было определено, что потребление соли в мире колеблется от очень низкого (0,2 г/сут. в сельских районах Бразилии) до высокого (в Северном Китае — до 14,16 г/сут.). Колебания потребления соли были связаны с увеличением уровня АД в течение 10-летнего периода: у лиц с низким потреблением соли увеличение среднего уровня АД составляло 2 мм рт.ст. в год, а для лиц с высоким уровнем — 5 мм рт.ст. в год. Также увеличение потребления поваренной соли на каждые 1,0 ммоль в течение года приводит к росту систолического АД (САД) на 0,003 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и диастолического АД (ДАД) на 0,0014 мм рт.ст. ($p < 0,001$), что за 30 лет приведет к росту САД на 9,0 мм рт.ст., а ДАД на 4,5 мм рт.ст. [11].

Таким образом, основной вывод исследования заключался в том, что привычные высокие потребление поваренной соли является одним из важных ФР, на который можно массово повлиять и предотвратить неблагоприятные воздействия на уровень АД, тем самым улучшив эпидемиологическую ситуацию по ССЗ [11, 12].

INTERMAP (International study of macro-/micronutrients and blood pressure). Это эпидемиологическое исследование основано на опыте INTERSALT. В нем принимали участие мужчины и женщины в возрасте 40-59 лет в четырех странах

(Китай, Япония, Великобритания, США) в 1997-1999 гг. Общее количество — 4680 человек. Основная идея заключалась в доказательстве влияния диетических факторов на АД у лиц различных этнических групп, расового и социально-экономического происхождения. В отличие от INTERSALT в данном исследовании диетические факторы, влияющие на уровень АД, были представлены значительно шире, и включали потребление не только соли и алкоголя, но и белка, включая специфические аминокислоты, липидов, включая конкретные жирные кислоты, углеводов, а также потребление продуктов, содержащих кальций, магний, железо, селен, витамины, кофеин. Оценивалась роль этих факторов в формировании АГ у лиц в зависимости от уровня образования. Целью настоящего исследования было выявление влияния не только составляющих (белков, жиров, углеводов), но и определенных групп продуктов: рыбы, постного красного мяса, обезжиренных молочных продуктов, фруктов и овощей, на уровень АД [13].

При анализе полученных результатов было выявлено, что американские мужчины и женщины имеют самую высокую суточную калорийность пищи: 2609 ккал/сут. и 1876 ккал/сут., соответственно, vs. 2278 ккал/сут. и 1798 ккал/сут. у японских мужчин и женщин, 2347 ккал/сут. и 1733 ккал/сут. в Китае, и 2470 ккал/сут. и 1827 ккал/сут. в Великобритании у мужчин и женщин, соответственно. Китайские жители имели самое высокое потребление углеводов (62-68% от общего суточного рациона), в отличие от 24-26% среди участников из США, а также крахмала (54-59%), и наименьший уровень потребления сахара — 7-9% от общего суточного рациона. Потребление общего белка было самым низким у китайских участников: 12-13% от общего суточного рациона, по сравнению с ~16% для респондентов из других стран-участников. Потребление кальция было ниже в азиатских странах, чем в западных, особенно в Китае: всего 356 и 256 мг/сут. для мужчин и женщин, соответственно. Они имели самый низкий уровень потребления селена, только 28-40 мг/сут., по сравнению с 77-191 мг/сут. для респондентов из других стран. По данным этого исследования потребление соли в Японии, Китае, Великобритании и США среди мужчин составило $12,34 \pm 3,33$ г/сут., $14,33 \pm 6,26$ мг/сут., $9,42 \pm 2,98$ мг/сут., $10,7 \pm 3,63$ мг/сут., соответственно; у женщин в этих же странах оно составило $10,88 \pm 3,1$ мг/сут., $12,28 \pm 5,32$ мг/сут., $7,43 \pm 2,34$ мг/сут., $8,3 \pm 2,81$ мг/сут., соответственно [14]. Сопоставляя объемы потребления соли и смертность от инсульта, исследователи определили, что в Китае и Японии наибольшее потребление соли наблюдается параллельно наибольшей частоте инсультов. Как азиатские, так и европейские модели питания имеют как неблагоприятные, так и протективные эффекты для кардио-

васкулярной системы: более высокий уровень насыщенных жиров и холестерина традиционных западных диет оказывает неблагоприятные воздействия на липидный обмен и связано с более высокой смертностью от ишемической болезни сердца. А более высокое потребление соли и низкий уровень потребления кальция в азиатских диетах оказывают неблагоприятное воздействие на уровень АД [15].

Основные выводы исследования заключались в следующем:

- у лиц с отсутствием высшего образования отмечались более высокие значения ИМТ, АД и преобладание “неблагоприятных” продуктов по содержанию некоторых макро- и микроэлементов;

- совместное потребление фруктов и овощей имело обратную связь с уровнем АД; при этом потребление термически необработанных овощей более благоприятно сказывалось на уровне АД.

Эти выводы поддерживали стратегическую концепцию в отношении усилий здравоохранения для улучшения питания низших социально-экономических слоев населения, а также помогли внести важный вклад в профилактику, контроль АГ и других основных ФР ССЗ [2, 16].

Таким образом, INTERMAP являлось одним из основных международных исследований, направленных на выяснение уникальных диетических воздействий на уровень АД [13].

DASH (Dietary approaches to stop hypertension) — рандомизированное, контролируемое исследование, призванное сравнить влияние трех диетических моделей питания на АД среди лиц с нормальным и умеренно повышенным уровнем АД. Исследование было проведено в 2001г в США. В нем участвовали 456 человек в возрасте ≥ 22 лет разных этнических групп. Исследование DASH фокусировалось на диетических моделях питания, которые различались по содержанию минералов, макроэлементов и клетчатки. Протокол состоял из скрининга 3-недельного периода, в течение которого участники питались под контролем исследователей, придерживаясь определенного диетического стереотипа [17, 18].

Для оценки приверженности в конце исследования изучались показатели уровня в крови натрия, калия, фосфора и мочевины. Большинство участников DASH придерживались режима питания, потребляя только те продукты, которые были предусмотрены протоколом и приготовлены на базе исследования. В связи с этим часть респондентов отказалась от участия, аргументируя это отсутствием разнообразия в меню. Диетические модели, изучаемые в исследовании DASH, были основаны на предположительном влиянии потребления определенных продуктов на уровень АД на основании опыта прошлых эпидемиологических исследований.

Контрольная диетическая модель аппроксимировала типичную американскую диету. Она содержала очищенные зерна, жирные молочные продукты, мясо, сахар и несколько видов фруктов, орехов, бобовых и овощей.

“Идеальная” диетическая модель включала продукты, способствующие снижению АД по данным других эпидемиологических исследований. Она состояла из обезжиренных молочных продуктов, рыбы, курицы и постного мяса, содержание насыщенного жира было низким, а белка и кальция — высоким. А также включалось много натуральных фруктов, овощей, цельных зерен, орехов и бобовых, которые являлись хорошим источником калия и магния.

Третья диетическая модель (“фрукты и овощи”), являлась промежуточным вариантом между контрольной и идеальной диетой. Она была выбрана для тестирования зависимости снижения АД от потребления фруктовых и овощных продуктов и практически не отличалась от контрольной диеты, за исключением замены сладких напитков с высоким содержанием углеводов на фрукты и овощи.

У всех участников алкоголь был ограничен до двух напитков в день, а напитки, содержащие кофеин, — до трех в день.

Основная гипотеза исследования заключалась в предположении, что идеальная диета, по сравнению с контрольной, снижает уровень АД из-за наличия компонентов, которые гипотетически обладают антигипертензивным эффектом. Третья модель должна была определять эффективность таких микроэлементов, как калий, магний, и клетчатки (в составе фруктов и овощей) в контексте снижения уровня АД.

Уникальной особенностью DASH являлось то, что в отличие от предыдущих исследований, где использовалось только консультирование по вопросам питания, участникам предлагалось уже готовое питание для обеспечения максимальной приверженности. Также определялись показатели экскреции натрия, калия, магния, кальция с мочой, липидограммы и проводили опрос по физической активности.

По результатам исследования, идеальная диета уменьшала САД на 5,5 мм рт.ст. и ДАД — на 3,0 мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обоих случаев). Уменьшение САД и ДАД в группе, использовавшей фруктово-овощной диету, составило 2,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и 1,1 мм рт.ст. ($p = 0,07$). Идеальная модель уменьшала САД на 2,7 мм рт.ст. ($p = 0,001$) и ДАД на 1,9 мм рт.ст. ($p = 0,002$). Снижение АД при использовании фруктово-овощной и идеальной диет было достигнуто через 2 нед. и продолжалось еще 6 нед. Кроме того, картина снижения АД при разных диетах была одинаковой у мужчин и женщин, независимо от этнической принадлежности.

Основные результаты этого исследования продемонстрировали подтверждение выдвинутых ранее гипотез об антигипертензивном эффекте идеальной диетической модели. Вариант “фрукты и овощи” также снижал уровень АД, но в меньшей степени [19].

Таким образом, исследование DASH доказало возможность замены медикаментозной терапии АГ на начальных стадиях определенным питанием.

PREDIMED (**P**revencion con **d**ieta **m**editerranea) — многоцентровое рандомизированное исследование, выполненное в Испании с 2003–2011 гг, которое было разработано для оценки долгосрочных эффектов средиземноморской диеты в отношении числа случаев ССЗ у населения при высоком сердечно-сосудистом риске. Критерии включения: возраст 55–80 лет и наличие диабета или >3 ФР: курения, избыточного веса или ожирения, АГ, дислипидемии и отягощенного семейного анамнеза по сахарному диабету [20, 21]. Участники были распределены в одну из 3 групп: средиземноморская диета с добавлением оливкового масла Extra Virgen; средиземноморская диета с добавлением орехов и контрольная диета, соответствующая рекомендациям по сокращению потребления всех видов жира [20].

Средиземноморская диета характеризуется следующим:

- обильное использование оливкового масла;
- высокий уровень потребления растительных продуктов: фруктов, овощей, бобовых, круп, орехов;
- частый, но умеренный прием красного вина во время еды;
- умеренное потребление рыбы, морепродуктов, молочных продуктов (йогурта и сыра), мяса птицы и яиц;
- малое количество красного мяса и сладостей [20–22].

В нескольких наблюдательных когортных исследованиях было определено снижение смертности от всех причин при использовании средиземноморской диеты. Так, исследование Lyon (The Lyon Diet Heart Study) [23] показало снижение на 50–70% частоты повторного инфаркта и смертности при использовании вышеуказанной модели питания.

На протяжении всего исследования PREDIMED участники совершали ежеквартальные индивидуальные визиты и посещали групповые занятия, в ходе которых им было поручено следовать одной из трех диет. При групповых занятиях участники получали письменные материалы с информацией о главных блюдах средиземноморской кухни и сезонный список покупок, меню и рецепты на 1 неделю. Также респонденты получали в зависимости от распределения оливковое масло или орехи, а участники контрольной диетической группы — материалы по правильному питанию. В качестве вторичных конечных точек исследования PREDI-

MED также оценивались влияния на заболеваемость диабетом и метаболический статус.

За время исследования были зафиксированы 277 случаев серьезных кардиоваскулярных событий, 81 смерть от ССЗ, 130 смертей от рака и 323 смерти от остальных причин. Снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий в зависимости от количества оливкового масла составляло 57% ($p < 0,01$) и 55% ($p < 0,01$) в группах, дополненных оливковым маслом Extra Virgen и орехами, соответственно. А риск в контрольной группе с низким содержанием жира, напротив, был увеличен на 9,0% ($p = 0,24$). Каждое увеличение на 10 г/сут. потребления оливкового масла Extra Virgen было связано с 10% снижением риска сердечно-сосудистых событий [24].

PREDIMED впервые продемонстрировало, что среди людей с высоким сердечно-сосудистым риском средиземноморская диета, дополненная оливковым маслом или орехами, уменьшала частоту крупных сердечно-сосудистых событий [25]. А приверженность данной модели питания была связана также с уменьшением риска развития метаболического синдрома [26] и диабета [27].

Наконец, было определено, что следование средиземноморской диете может снизить риск развития кардиоваскулярной патологии у генетически предрасположенных людей [28]. Исследование PREDIMED послужило исключительной основой для проведения нутригенетических исследований, поскольку была возможность анализировать влияние различных вариантов генов на промежуточные фенотипы (липиды, кровяное давление и др.) и их взаимодействие с рационом питания, а также влияние этих взаимодействий на конечные исходы болезни — ССЗ, рака и др. [29].

Таким образом, это исследование показало, что, диета с высоким содержанием ненасыщенных жиров лучше для сердечно-сосудистого здоровья, чем диета с низким содержанием жира. Кроме того, оно было успешно у людей старшей возрастной группы, имеющих многочисленные хронические заболевания и, соответственно, принимающих интенсивную терапию, что свидетельствует о высоком уровне безопасности такого вмешательства в образ жизни, а также о возможности кардинально сменить пищевые привычки с пользой для сердечно-сосудистого здоровья вне зависимости от возраста. Немаловажный вклад в успех исследования внес факт предоставления участникам двух групп оливкового масла и орехов, что также повышало комплаентность пациентов. Наконец, диетические геномные исследования показали, что приверженность данной модели питания замедляет развитие кардиометаболических заболеваний у генетически восприимчивых людей [29].

Важно отметить, что снижение риска ССЗ на 30,0%, отмеченное в исследовании PREDIMED, равноценно снижению риска от приема статинов.

И этот факт еще раз подтверждает возможность замены медикаментозной терапии [21].

Минусом исследования являлось отсутствие в выборке респондентов, проживающих на других территориях и относящихся к различным этническим группам, для которых потребление продуктов, входящих в состав средиземноморской диеты, непривычно и труднодоступно в течение большей части года.

Исследование PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) посвящено оценке вклада социальных ФР в кардиоваскулярную патологию среди городских и сельских жителей стран разного экономического уровня [30]. С 2002г в этом исследовании приняли участие 27 стран, которые были разделены на три группы по социально-экономическому признаку. Первая группа — страны с высоким уровнем доходов (Канада, Швеция, ОАЭ, Саудовская Аравия); вторая — страны со средним уровнем доходов (Южная Африка, Бразилия, Аргентина, Колумбия, Чили, Польша, Малайзия, Китай, Иран, Турция, Филиппины, Перу, Палестина, Россия, Судан, Тунис, Казахстан, Кыргызстан, Нигерия); третья — страны с низким уровнем доходов (Зимбабве, Индия, Пакистан, Бангладеш, Танзания) [31]. Исследовательская программа включала в себя изучение влияния факторов на трех уровнях: на уровне популяции — различия между городскими и сельскими жителями, инфраструктура, политика правительства, связанная с табакокурением, алкоголизмом и питанием, социальные факторы; на уровне домохозяйства — структура семьи, доходы, жилищные условия и индивидуальные факторы, к которым относились образ жизни, социальное поведение и генетические маркеры.

Основная идея исследования PURE заключалась в том, что недостаточная приспособленность к условиям проживания в городских районах после оттока из сельских поселений являлась причиной ожирения, приводящего к возникновению дополнительных ФР: дислипидемии, гипергликемии, АГ. Эти ФР вместе с генетическими и психосоциальными приводят к повышению частоты распространения ССЗ. Для воплощения этой идеи были сформулированы две основные задачи:

- оценка относительного влияния социальных факторов — инфраструктуры, питания, политики, психосоциальных/социально-экономических факторов и табакокурения, на образ жизни и уровень рисков по шкале INTERHEART возникновения ожирения, сахарного диабета и ССЗ;

- определение того, оказывают ли изменения социальных факторов в составе четырех упомянутых ранее рассматриваемых областей влияние на поведение и уровень рисков [31].

Численность исследуемой группы в общей сложности составляла 135 тыс. человек. В выборку вклю-

чали лиц в возрасте 35–70 лет. Сбор данных осуществлялся методом интервьюирования. Для оценки питания использовался опросник FFQ (Food Frequency Questionnaire), адаптированный для каждой страны-участника [32–37]. Единый подход к сбору данных позволял более точно осуществить отслеживание влияния на формирование ФР и изменений окружающей среды на кардиоваскулярную патологию во всех основных регионах мира [31].

Во всех странах, участвовавших в исследовании, потребление фруктов и овощей составляло 3,76 порций в день. Среднее ежедневное потребление равнялось 2,14 порциям в странах с низким уровнем дохода, 3,17 порциям — в странах со средним уровнем доходов и 5,42 порциям — в странах с высоким уровнем доходов. Доля лиц, которые не могли позволить себе рекомендуемое ежедневное потребление, была самой высокой в странах с низким уровнем доходов (57,4%) по сравнению с 25,4% в странах со средним уровнем доходов и 0,25% в странах с высоким уровнем доходов [38].

Потребление фруктов, овощей и бобовых в среднем составляло 1,51, 2,01 и 0,40 порций в день, соответственно, [39].

В этом крупном международном исследовании ученые показали, что потребление фруктов, овощей и бобовых связано с более низким риском развития ССЗ и смертности. Прием трех-четырёх порций в день (375–500 г/сут.) был столь же полезен, как и более высокий уровень потребления для снижения общей смертности. Было показано, что даже относительно умеренный прием фруктов, овощей и бобовых культур может снизить риск смерти [38].

Продемонстрировано, что более низкий риск серьезных ССЗ для категории лиц с самым высоким потреблением фруктов по сравнению с самым низким (на 11,0%). Мета-анализ показал, что потребление бобовых уменьшило риск ишемической болезни сердца, но не риск инсульта [39].

Выявлено, что люди в странах с низким доходом потребляют меньше фруктов и овощей и тратят большую часть своих доходов на покупку продуктов питания, чем в странах с высоким уровнем дохода. В сообществах с низким уровнем дохода абсолютная стоимость фруктов была самой высокой, а стоимость овощей была самой низкой. В этих странах домохозяйства тратят 29,0% и 11,0% своего дохода на покупку одной порции фруктов и овощей, соответственно. В исследовании PURE большинство участников потребляло меньше рекомендуемых пяти ежедневных порций фруктов и овощей во всех экономических регионах, кроме стран с высоким уровнем дохода [38].

Это исследование впервые показало зависимость потребления фруктов и овощей от уровня дохода населения: чем ниже социально-экономический статус населения, тем меньше потребление

данных продуктов. Это подчеркивает необходимость в политике, повышающей доступность фруктов и овощей, для улучшения качества диеты многих групп населения и дальнейшего уменьшения кардиоваскулярной патологии.

ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) было инициировано в 2012-2013 гг в России. Целью этого исследования было изучение распространенности ССЗ и их ФР в различных регионах РФ и разработка эпидемиологических моделей профиля риска ССЗ для населения, а также оценка вклада факторов сердечно-сосудистого риска в смертность населения страны на основе отечественных данных. Для достижения поставленной цели были отобраны 13 регионов России, различающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам. В исследование включали взрослое население страны в возрасте 25-64 лет. Вопросам питания был посвящен отдельный модуль, который был предназначен для сбора информации о потреблении соли, сахара, животного жира, овощей и фруктов [40].

По данным исследования ЭССЕ-РФ 41,9% российских жителей имели недостаточное потребление овощей и фруктов, причем у мужчин этот показатель оказался более выраженным, чем у женщин — 50,3% и 36,2%, соответственно, ($p < 0,05$). Выявлена значительная вариабельность недостаточного потребления растительной пищи: среди жителей Воронежской и Тюменской областей частота этого фактора составила 32,7% и 33,1%, соответственно, а среди жителей Волгоградской и Томской областей — 51,0% и 59,0%, соответственно, ($p < 0,0005$). Было отмечено, что в число лидеров и отстающих по потреблению овощей и фруктов вошли южные и северные регионы, значит доступность местных овощей и фруктов не играет определяющей роли в формировании этого ФР. Было выявлено, что с возрастом количество лиц, употребляющих недостаточное количество овощей и фруктов, снижалось; в группе лиц 25-34 лет около половины респондентов употребляли недостаточное количество овощей и фруктов, тогда как среди людей 55-64 лет — только $\sim 1/3$. Жители села чаще испытывали недостаток фруктов и овощей, чем городские жители, хотя логичнее было бы предположить, что доступность овощей и фруктов в селе должна быть выше. Вероятно, эта доступность носит сезонный характер и, возможно, сельские жители традиционно большую часть овощей и фруктов потребляют в консервированном виде либо используют для продажи.

Было обнаружено недостаточное потребление рыбы, как важнейшего компонента здорового питания, у 36,9 % россиян вне зависимости от региона проживания.

Половина (49,9%) обследованных по программе ЭССЕ-РФ потребляли избыточное количество поваренной соли [41-43].

РФ занимает обширную территорию и, соответственно, население имеет значительный климатогеографический контраст. Многонациональный состав вносит свой вклад в особенности питания населения. Поэтому проведение масштабных эпидемиологических исследований крайне затруднено. Исследование ЭССЕ-РФ позволило оценить распространенность поведенческих ФР в российской популяции, определить необходимость и приоритеты популяционной профилактики как на национальном, так и на региональном уровнях, а также выделить целевые группы профилактического воздействия.

Таким образом, в течение последних 50 лет в эпидемиологических исследованиях активно изучалось влияние питания на сердечно-сосудистую систему. Во всем мире существуют поразительные различия в диетических привычках и хронических заболеваниях. Каждый диетический подход требует подробного изучения перед внедрением в определенную этническую группу. Крупномасштабные исследования питания подтвердили свою необходимость в аспекте глобального уменьшения риска кардиоваскулярной патологии не только в плане разработки профилактических мероприятий у лиц, находящихся в группе риска, но и даже на этапе внутриутробного развития, правильно воздействуя на геном человека для предотвращения возникновения заболевания в зрелом возрасте. Но, как следует из вышесказанного, оценка питания в мировом масштабе затруднена из-за отсутствия единого подхода к обследованию: существуют разные точки зрения на эффективность опросников питания FFQ перед ежедневными дневниками. Немаловажную роль играет и комплаентность участников исследования: DASH и отчасти PREDIMED продемонстрировали, что строгий контроль над исполнением рекомендаций и компенсация затрат в разы повышают приверженность респондентов. Исследования ЭССЕ-РФ и PURE показали связь между социально-экономическим положением и правильным питанием, т.к. “здоровые” продукты имеют гораздо более высокую стоимость, что лишний раз подтверждает необходимость участия в популяционных профилактических мероприятиях не только врачей, но и правительства. Все крупномасштабные исследования продемонстрировали связь между уровнем образования, социально-экономическим положением и приверженностью рациональному питанию. Из этого следует, что необходима глобальная просветительская работа с населением для распространения информации о полезных свойствах тех или иных продуктов для сердечно-сосудистого здоровья человека, а также участие правительства в регулировании цен на свежие фрукты и овощи, обезжиренные продукты и, возможно, увеличении налогов на фаст-фуд и высококалорийные сладкие напитки.

Литература

- Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, et al. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2016; 67 (4): 733-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853.
- Stamler J, Elliott P, Appel L, et al. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education—role of multiple dietary factors: The INTERMAP Study. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (9): 655-775. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001608.
- Pan A, Willett WC, Hu FB. Additional ways to diminish the deleterious effects of red meat—reply. *Arch Intern Med* 2012; 172 (18): 1424-5.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27725.
- Vorobyeva EN, Fomicheva ML, Vorobyev RI, et al. Nutrition as a risk factor for cardiovascular diseases. *Ulyanovsk Medico-Biological J* 2015; 1: 8-14. (In Russ.) Воробьева Е. Н., Фомичева М. Л., Воробьев Р. И. и др. Питание как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2015; 1: 8-14.
- Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45: 25-33.
- Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. Genetic approaches to nutrition personalization. *Voprosy pitaniya* 2012; 81 (6): 4-11. (In Russ.) Батурин А. К., Сорокина Е. Ю., Погочева А. В., и др. Генетические подходы к персонализации питания. *Вопросы питания* 2012; 81 (6): 4-11.
- Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, et al. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 15-32.
- Pavlyuk NB, Sharafetdinov KhKh. Features of dietary treatment in patients with coronary heart disease. *Voprosy pitaniya* 2015; 84 (4): 25-36. (In Russ.) Особенности диетотерапии больных с ишемической болезнью сердца. Павлюк Н. Б., Шарафетдинов Х. Х. *Вопросы питания* 2015; 84 (4): 25-36.
- Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, et al. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy* 2013; 2013:368461. DOI: 10.1155/2013/368461.
- Stamler J. The INTERSALT study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (2 Suppl): 626S-42.
- The INTERSALT Co-operative research group. INTERSALT Study an international co-operative study on the relation of blood pressure to electrolyte excretion in populations. Design and methods. *J Hypertens* 1986; 4 (6): 781-7.
- Stamler J, Elliott P, Dennis B, et al. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary). *J Hum Hypertens* 2003; 17: 591-608.
- Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. for the INTERMAP Research Group. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: The INTERMAP Study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 623-30.
- Shay CM, Stamler J, Dyer AR, et al. Nutrient and food intakes of middle-aged adults at low risk of cardiovascular disease: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr* 2012; 51 (8): 917-26. DOI: 10.1007/s00394-011-0268-2.
- Chan Q, Stamler J, Brown LJ, et al. Relation of raw and cooked vegetable consumption to blood pressure: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens* 2014; 28 (6): 353-9. DOI: 10.1038/jhh.2013.115.
- Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the dietary approaches to stop hypertension trial (DASH) a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *AEP* 1995; 5 (2): 108-18.
- Windhauser MM, Evans MA, McCullough ML, et al. Dietary adherence in the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. DASH collaborative research group. *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (8 Suppl): 76-83.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek EN, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. *Engl J Med* 1997; 336 (16): 1117-24.
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58 (1): 50-60. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.04.003.
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5 (3): 330S-6. DOI: 10.3945/an.113.005389.
- Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, et al. The mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med* 2015; 128 (3): 229-38. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99 (6): 779-85.
- Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014; 12: 78. DOI: 10.1186/1741-7015-12-78 PMID: PMC4030221.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368 (14): 1279-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *JACC* 2011; 57: 1299-313.
- Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, et al. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: B32-48.
- Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care* 2013; 36: 3803-11.
- Castañer O, Corella D, Covas MI, et al. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98 (3): 845-53.
- Corsi DJ, Subramanian SV, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am Heart J* 2013; 166 (4): 636-46. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.04.019.
- Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J* 2009; 158 (1): 1-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.04.019.
- Dehghan M, Al Hamad N, Yusufali A, et al. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for use in United Arab Emirates and Kuwait based on local foods. *Nutr J* 2005; 4:18. DOI: 10.1186/1475-2891-4-18.
- Dehghan M, del Cerro S, Zhang X, et al. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire for argentinean adults. *PLoS May* 2012; 7: 5.
- Dehghan M, Ilow R, Zatonska K, et al. Development, reproducibility and validity of the food frequency questionnaire in the Poland arm of the PURE study. *J of Human Nutrition and Dietetics* 2012; 25 (3): 225-32. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01240.x
- Dehghan M, Martínez S, Zhang X et al. Relative validity of an FFQ to estimate daily food and nutrient intakes for Chilean adults. *Public Health Nutrition* 2012; 16(10), 1782-1788. DOI: 10.1017/S1368980012004107
- Dehghan M, López Jaramillo P, Dueñas R, et al. Development and validation of a quantitative food frequency questionnaire among rural and urban dwelling adults in Colombia. *J Nutrition Education and Behaviour* 2012; 44: 609-13. DOI: 10.1016/j.jneb.2010.10.001
- Mahajan R, Malik M, Bharathi AV, et al. Reproducibility and validity of a quantitative food frequency questionnaire in an urban and rural area of northern India. *Natl Med J India* 2013; 26: 266-72.
- Miller V, Yusuf S, Chow CK, et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health* 2016; 4 (10): e695-703. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30186-3.
- Miller V, Mente A, Dehghan M, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. *Lancet* 2017; pii: S0140-6736(17):32253-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32253-5.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine* 2013; 16 (6): 25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013; 16 (6): 25-34.
- Balanova IuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive Medicine* 2014; 5: 42-52. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. *Профилактическая медицина* 2014; 5: 42-52.
- Maksimov SA, Tabakaev MV, Danilchenko YV, et al. Dietary patterns and cardiovascular health of the population (ESSE-RF) study in the Kemerovo region. *Hygiene and sanitation*. 2017; 96 (6): 585-9. (In Russ.) Максимов С. А., Табакаев М. В., Данильченко Я. В. и др. Стереотипы пищевого поведения и сердечно-сосудистое здоровье населения (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Гигиена и санитария* 2017; 96 (6): 585-9.
- Orlov AV, Rotar OP, BoyarinoVA MA, et al. Gender differences of behavioral risk factors in Saint-Petersburg inhabitants. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2015; 70 (5): 585-91. (In Russ.) Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник российской академии медицинских наук* 2015; 70 (5): 585-91. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1446.

Скорость восстановления сердечного ритма после нагрузки при физической реабилитации кардиологических пациентов

Иванова О. А., Куклин С. Г.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Иркутск, Россия

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью населения вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), реабилитация кардиологических пациентов остается актуальной проблемой. Ведущим компонентом кардиореабилитации считают регулярные физические нагрузки, польза от которых имеет широкую доказательную базу. В связи с этим значимым является вопрос об адекватности и эффективности тренирующих режимов. Использование показателя, отражающего скорость снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в конце каждой минуты восстановительного периода после дозированной физической нагрузки, оказалось высокоинформативным. Установлена граница в отношении ЧСС, ниже которой увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений. Динамика этого показателя в ходе программ физической реабилитации может служить маркером эффективности проводимых мероприятий. В настоящее время существует дефицит информа-

ции в отношении нормативных параметров скорости восстановления ЧСС для пациентов с ССЗ. Возникает вопрос об унификации подходов в оценке восстановительного периода и накоплении массива данных по влиянию длительных физических тренировок на прогноз пациентов с ССЗ.

Ключевые слова: скорость восстановления, сердечный ритм, физическая реабилитация, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 95–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-95-100>

Поступила 26/12-2017

Принята к публикации 29/01-2018

The rate of cardiac rhythm recovery post exertion in physical rehabilitation of cardiological patients

Ivanova O. A., Kuklin S. G.

Irkutskaya State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of FSBEI CPE “Russian Medical Academy of Continuous Professional Development” of the Ministry of Health. Irkutsk, Russia

Taken the rising mortality and morbidity of the population due to cardiovascular diseases (CVD), rehabilitation of cardiovascular patients remains actual. Regular exercises are the leading components of cardiorehabilitation, that is evidently beneficial. Taken this, the question raises on the adequacy and efficacy of training regimens. Utilization of the parameter representing the velocity of heart rate decline by every minute of recovery phase after the exertion, is quite informative. The borderline set for heart rate, with increasing cardiovascular risk if below. Dynamics of such parameter during the programs of physical rehabilitation might be a marker of

the events efficacy. Recently, there is a deficiency of information on the normal parameters of heart rate recovery rate in CVD patients. Hence a question raises, on the unification of approaches in evaluation of recovery period and data collection on the influence of long term exercises on CVD prognosis.

Key words: recovery rate, cardiac rhythm, physical rehabilitation, coronary heart disease, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 95–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-95-100>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ДФН — дозированная физическая нагрузка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МЕ — метаболические единицы, МПК — максимальное потребление кислорода, СВSR — скорость восстановления сердечного ритма, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФН — физическая нагрузка, ФР — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АБ — β-адреноблокаторы.

В настоящее время заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции не только в России, но и во всем мире. Поэтому реабилитация кардиологических пациентов в рамках вто-

ричной профилактики сохраняет высокую актуальность. На современном этапе в системе мер по кардиореабилитации предлагается комплексный, мультидисциплинарный подход: восстановление физической работоспособности (ФР), психологиче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3952) 63-85-29, +7 (914) 946-82-64

e-mail: olsimiyur@mail.ru, sergeik61@yandex.ru

[Иванова О. А.* — ассистент кафедры терапии, Куклин С. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии].

ского и социального статуса. Физические тренировки (ФТ) продолжают оставаться одним из ключевых элементов комплексной кардиореабилитации. Польза от регулярного выполнения физических упражнений доказана в крупных рандомизированных исследованиях, что выражается в снижении общей смертности и смертности от ССЗ [1-4]. И наоборот, существует прямая зависимость между степенью гиподинамии и сердечно-сосудистой смертностью [5]. Программы физической реабилитации оказались одинаково полезны как для мужчин, так и для женщин [2, 6, 7]. Основной целью такого направления является снижение смертности, возможных сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение числа госпитализаций, а также коррекция известных модифицируемых факторов риска прогрессирования ССЗ. В рекомендациях и руководствах по реабилитации и вторичной профилактике больных ССЗ большое внимание уделяется осуществлению профилактических мероприятий на любом сроке заболевания при стабильном клиническом состоянии больного, отсутствии противопоказаний и наличии реабилитационного потенциала [8-11].

В настоящее время в литературе обсуждается ряд механизмов, определяющих позитивное воздействие регулярных физических нагрузок (ФН) у кардиологических пациентов: снижение потребления миокардом кислорода, что сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке (ТФН); благоприятное воздействие на эндотелиальную функцию коронарных артерий и улучшение их эластических свойств; показано увеличение плотности капиллярного русла за счет ангиогенеза при регулярных тренировках, а также снижение уровней маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлекин-6,8) [11-14]. Обсуждаются антитромботические эффекты тренирующих режимов, которые включают увеличение объема плазмы, снижение вязкости крови, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение тромболитического потенциала крови и снижение уровня фибриногена [15]. Важным считают улучшение профиля сердечно-сосудистых факторов риска: снижение веса, уменьшение абдоминального ожирения, висцерального жира, резистентности к инсулину, увеличение липопротеидов высокой плотности, снижение уровня триглицеридов, а также снижение риска внезапной сердечной смерти, в т.ч. риска фатальных аритмий, за счет уменьшения симпатической и повышения парасимпатической активности вегетативной нервной системы (ВНС) [16, 17]. Учитывая широкий спектр благоприятного воздействия регулярных ФТ, актуальным остается вопрос о поиске маркеров, отражающих их эффективность у больных ССЗ.

Ведущий эффект аэробных ФТ — это увеличение максимальной ФР или максимального потре-

бления кислорода (МПК), величина которых напрямую зависит от возраста, тяжести основного заболевания, исходных параметров ФР, тренирующих режимов и генетических факторов [4]. Увеличение ТФН сопровождается увеличением сердечного выброса, ударного объема, приростом МПК, снижением системного сосудистого сопротивления, также пороговых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (АД), меньшим приростом этих показателей относительно исходных значений, что отражает экономизацию функций сердечно-сосудистой системы [10, 18]. В крупном рандомизированном исследовании [19] (6213 мужчин) было продемонстрировано, что самым сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с кардиальной патологией и среди здоровых субъектов был уровень ТФН, измеренный в метаболических единицах (МЕ). У мужчин с более низкими значениями ФР на максимуме нагрузки регистрировались сравнительно низкие значения пороговой ЧСС, систолического и диастолического АД, среди них выше была частота летальных исходов [19]. В этой работе низкая ТФН рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. Аналогичные данные были получены в исследовании [20] (2003г) у 2380 женщин, с ишемической болезнью сердца (ИБС). Было показано увеличение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в группе с меньшими значениями МПК в ходе выполнения нагрузочной пробы, а также установлена величина МПК (≥ 13 мл/кг/мин), выше которой появляется заметное улучшение прогноза, — снижение летальных исходов в среднем на 50%. В другом исследовании того же автора с вовлечением 12169 мужчин обнаружили подобные закономерности с более высокой величиной пороговых значений МПК, которая составила >15 мл/кг/мин [21]. В проспективном рандомизированном исследовании [22] (2009г) у 2303 пациентов среднего возраста с высоким нормальным уровнем АД была доказана меньшая скорость прогрессирования до уровня стойкой артериальной гипертензии (АГ) под воздействием регулярных ФН. В этой работе была обнаружена корреляция между интенсивностью ФН и риском развития АГ у лиц с высоким нормальным уровнем АД: чем выше была ФР (>10 МЕ), тем ниже уровни АД. Таким образом, выводы крупных, хорошо организованных исследований, свидетельствуют: высокая ТФН ассоциирована со сниженным риском сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смерти у пациентов с АГ. Даже для лиц с избыточной массой тела и наличием большего количества сердечно-сосудистых факторов риска и имеющих высокий уровень физической активности, риск внезапной сердечной смерти был

ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, но низкой ФР.

Перед включением кардиологических пациентов в программу ФТ необходимым условием является проведение нагрузочного тестирования (велозергметрия, тредмил-тест), чтобы определить исходные параметры ФР, а также пороговые значения ЧСС и АД [8, 9]. После окончания курса тренировок необходим контроль этих параметров с целью оценки эффективности проводимых мероприятий и коррекции тренировочных режимов [10].

ЧСС — один из высокоинформативных индикаторов функционального состояния сердечно-сосудистой системы, для определения которого не требуется применения дорогостоящей аппаратуры. В масштабных исследованиях обнаружено, что чем выше ЧСС покоя, тем выше риск общей смертности, внезапной сердечной смерти и смерти от ССЗ [23, 24]. Вышеуказанная особенность прослеживается у различных категорий больных — в старших возрастных группах, у пациентов с АГ, сахарным диабетом, установленной ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Для оценки функционального статуса пациента в работах ряда авторов было предложено использовать динамику ЧСС в ответ на различные функциональные пробы: активную и пассивную ортопробу, чувствительность спонтанного артериального барорефлекса, пробу с дозированной физической нагрузкой (ДФН). В настоящее время активно обсуждается показатель HRR (**H**eart **R**ate **R**ecovery), который можно перевести как восстановление сердечного ритма. Этот параметр рассматривается как разность между максимальной ЧСС, полученной в ходе порогового теста с ДФН (велозергметрия, тредмил) и ЧСС в конце каждой из 5 мин восстановительного периода, определяемой для каждой минуты в отдельности [25]. В отечественной литературе не найдено аналогов этому термину, и предложено в качестве эквивалента использовать термин скорость восстановления сердечного ритма (СВСР) после ДФН.

Использование этого параметра вошло в клиническую практику из спортивной медицины. Одним из критериев оптимальной физической формы у спортсменов является скорость восстановления ЧСС после интенсивных ФН. На пике спортивной формы эта скорость максимальна. Поэтому чем выше тренированность, тем выше скорость восстановительных процессов и тем быстрее величина ЧСС возвращается к исходному уровню после возмущающего воздействия [26]. СВСР сразу после ФН тесно связана с тонусом парасимпатического отдела ВНС. Это было продемонстрировано в работах, в которых показано, что использование атропина приводило к более высоким значениям ЧСС как в первые 30 сек, так и в конце 2-й мин периода восстановления нагрузочной пробы, а введение

β-адреноблокатора (β-АБ) повлияло на скорость снижения ЧСС только в конце 2-й мин [27].

В проспективных исследованиях показано, что индикаторы высокой активности парасимпатического отдела ВНС сопряжены со снижением смертности от аритмических событий [28, 29]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что скорость, с которой ЧСС возвращается к исходным параметрам, может оказаться значимым прогностическим фактором у пациентов с ССЗ. Исследования [30, 31] продемонстрировали связь низкой СВСР (<12 уд. за первую мин) со смертью от всех причин. В подтверждение этих исследований проведено 7-летнее наблюдение за 12866 мужчинами без клинических проявлений ИБС, которые имели средний и высокий риск по Фреммингемской шкале (10-15%). При анализе СВСР в течение 3 мин после ДФН оказалось, что низкая СВСР была сильным предиктором внезапной смерти, ИМ и смерти от всех причин. У пациентов с показателем СВСР >65 уд. в конце 3 мин отдыха риск всех случаев смерти был на 10% ниже, чем у лиц со СВСР <50 уд. за первые 3 мин, вне зависимости от возраста [32]. Представленное исследование интересно тем, что все обследуемые не использовали медикаментозную терапию. В проспективном исследовании [33] (2006г) с участием 30 тыс. пациентов, у больных с низким социально-экономическим статусом наблюдались более низкие значения СВСР после тредмил-теста и низкая ТФН, а также обнаружены высокие корреляционные связи с инсулинорезистентностью, нарушенной толерантностью к углеводам и курением, что сопровождалось увеличением случаев смерти от всех причин. В работе [34] (2013г) с включением 830 обследуемых без ИБС, треть из которых были лица с нормальным АД, было показано, что у тех, кто имел величину СВСР >23 уд. за первую мин и нормальные параметры АД после ДФН риск заболеваемости ИБС был в 3,3 раза меньше, а низкие значения СВСР были прогностически неблагоприятны. В проспективном исследовании [35] (2011г), в котором велось наблюдение в течение 18 лет за 1102 мужчинами среднего возраста без ИБС, снижение СВСР <40 уд. в конце 2 мин после максимального стресс-теста оказалось сильным и независимым фактором риска всех случаев смерти.

При анализе литературных источников обращает на себя внимание использование различных подходов при определении СВСР. Например, часть исследователей выполняли нагрузочный тест с использованием велозергометра, другие — тредмил. Некоторые проводили пробу с периодом “охлаждения” после ДФН в виде минимальной скорости педалирования или ходьбы по дорожке, а другие регистрировали СВСР сразу после нагрузки в горизонтальном положении. В большинстве работ

учитывалось разное время регистрации этого показателя, оценивали интервалы в конце 1, 2, 3-й или 5 мин периода восстановления, а также остаются вопросы к методическим подходам при регистрации средних значений ЧСС — какие временные интервалы считать окончанием минуты? Еще одним фактором, который также может оказать существенное влияние на СВСР, — это прием пациентами пульсурежающих препаратов. Таким образом, множество факторов может повлиять на результаты исследований, что требует их корректной интерпретации.

По данным [30] (2000г) критически низкими значениями СВСР за первую минуту восстановительного периода считается величина <12 уд. за первую мин с так называемым периодом “охлаждения” — регистрация ЧСС после ДФН на фоне продолжающейся минимальной нагрузки в виде педалирования на велоэргометре или ходьбы по тредмилу, и <18 уд. за первую мин без периода “охлаждения” — регистрация СР сразу после ДФН в горизонтальном положении. В масштабном многоцентровом исследовании [32] (2003г) был определен нижний квартиль для показателя СВСР, величина которого составила 23 уд. за первую мин без периода “охлаждения”. Далее в исследованиях [34, 36] (830 пациентов и 2193 пациентов, соответственно) была использована аналогичная методика, где пороговым значением СВСР являлась величина <23 уд. (в первом случае) и <22 уд. (во втором случае) за первую мин восстановительного периода. В работе [35] (2011г) границей значений СВСР была величина <40 уд./мин, но на 2 мин периода восстановления. Имеются данные с оценкой СВСР в конце 3-й минуты восстановительного периода в работе [32] (2003г) сообщается о благоприятном сердечно-сосудистом прогнозе у обследуемых со значением СВСР >65 уд. за первые 3 минуты отдыха, а при величине <50 уд. риск неблагоприятных исходов был выше.

В отношении влияния пульсурежающих препаратов, в частности β -АБ, на прогностические свойства СВСР в литературе существуют разночтения. В исследовании [36] (2001) не обнаружили достоверной разницы в выживаемости пациентов с низкими значениями СВСР (<22 уд. за первую мин) как на фоне использования β -АБ, так и без них, вне зависимости от того, была ли достигнута расчетная субмаксимальная ЧСС по возрасту. В работе [30] (2000) низкая СВСР (<12 уд. за первую мин) не коррелировала с частотой использования β -АБ и была сильным предиктором смертности от всех причин, как и у других пациентов. В исследовании [31] (2000) у 9454 пациентов были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии предсказательной ценности низкой СВСР (<12 уд. за первую мин) после тредмил-теста на фоне приема β -АБ. В 2017г опу-

бликован мета-анализ [37] 14 проспективных когортных исследований, в котором анализируется прогностическая ценность показателя HRR, сформулированная следующим образом: сниженная СВСР тесно ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и всех случаев смерти среди всех обследуемых, что делает возможным использование этого параметра в рутинной клинической практике с целью осуществления своевременных профилактических мероприятий. В качестве практических выводов обозначены следующие положения:

- “чем выше СВСР, тем лучше”;
- наиболее информативной является оценка СВСР как в конце первой, так и в конце второй мин восстановительного периода после ДФН;
- варианты нормативных значений СВСР для отдельных групп пациентов пока не разработаны [37].

Использование показателя СВСР после ФН в клинической практике можно рассматривать в качестве доступного, простого и неинвазивного индикатора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и без нее. Многими исследователями высказывалось предположение, что регулярные ФТ будут способствовать улучшению этого показателя, а значит и улучшению прогноза кардиологических пациентов. В большом количестве работ продемонстрировано увеличение СВСР после курса физических реабилитационных программ. В исследовании [38] у пожилых пациентов с перенесенным ИМ после 3 мес. ФТ, наряду с увеличением МПК, обнаружили увеличение СВСР с 13 до 18 уд./мин за первую мин восстановления. В работе [39] после 3-недельного курса аэробных велотренировок у больных ИБС обнаружено достоверное увеличение СВСР, которое коррелировало с улучшением барорефлекторной чувствительности. В исследовании [40] оказалось, что мужчины и женщины с одинаковой скоростью улучшают этот показатель в ходе курса реабилитации, а также не были обнаружены различия в степени его изменений у пациентов разных возрастных групп. Целью еще одного проспективного рандомизированного исследования [41] стала оценка клинических исходов и значимости СВСР у пациентов, перенесших острый ИМ, которые прошли курс регулярных ФТ. Обнаружен достоверный прирост СВСР через 8 нед. кардиореабилитации. При дальнейшем многолетнем наблюдении, которое в среднем составило ~ 7 лет, оказалось, что диабет, низкая СВСР (<12 уд./мин), низкая фракция выброса левого желудочка ($<30\%$) и ТФН <4 МЕ, были независимыми предикторами смерти от ССЗ. Пациенты, которым не удалось после курса регулярных занятий улучшить СВСР, имели значительно более высокую смертность, а в группе с улучшением данного показателя выживаемость

достоверно возросла [41]. Исследовательская работа [42] поставила целью проанализировать изменения автономной регуляции СР после второй фазы реабилитации пациентов с острым коронарным синдромом с использованием парных велоэргометрий до и после курса ФТ на фоне атропина и без него, а также с исследованием уровня катехоламинов на разных этапах стресс-теста. Оказалось, что после курса физической реабилитации достоверно возросла СВСР в конце 5 мин восстановительного периода, что сопровождалось меньшим приростом ЧСС в ответ на введение атропина, а также тенденцией к более низким значениям уровней адреналина и норадреналина на максимуме ФН и в периоде восстановления. В работе [43] также продемонстрирован достоверный прирост СВСР с 11 до 16 уд. за первую мин после 3 мес. велотренировок. В противовес обсуждаемым работам, в исследованиях [44, 45] не было получено достоверного прироста СВСР после 12-недельного цикла как высокоинтенсивных, так и умеренных аэробных тренировок у больных ИБС, что сами авторы объяснили оптимальным медикаментозным сопровождением и исходно оптимальным физическим статусом пациентов, включенных в исследование. В исследовании [46] наблюдали за 1070 пациентами после стентирования коронарных артерий или аортокоронарного шунтирования, которые были включены во 2 фазу кардиореабилитации с регулярными тренировками аэробной направленности и умеренной интенсивности с помощью велотренажера, беговой дорожки, эллипсоида. В ходе 8-летних наблюдений оказалось, что те пациенты, которые исходно имели низкие значения СВСР, но улучшили свой резуль-

тат, сравнивались по риску смертельных исходов от всех причин с теми, у кого СВСР исходно была высокой. Таким образом, это исследование продемонстрировало, что прирост СВСР после регулярных ФТ тесно ассоциирован с позитивными клиническими результатами [46]. В рандомизированном исследовании [47] показаны преимущества высокоинтенсивных интервальных велотренировок перед нагрузками умеренной интенсивности у пациентов в период реабилитации после острого коронарного синдрома. СВСР достоверно увеличилась на определенных временных отрезках 5-минутного восстановительного периода только в группе интенсивных ФТ, что не сопровождалось увеличением количества желудочковых аритмий [47].

Таким образом, СВСР в первые минуты после ДФН является простым, информативным, неинвазивным методом оценки функционального состояния в динамике. Этот показатель, наряду с общепринятыми параметрами — ТФН и “двойное произведение”, можно рекомендовать для оценки эффективности регулярных ФТ у пациентов с ССЗ. Следует стремиться к выработке единых стандартизированных подходов в определении данного показателя, чтобы иметь возможность сравнительной оценки результатов исследований. Из анализа существующей литературы следует, что данный показатель изучался преимущественно у пациентов в рамках 3-6-месячного амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после ИМ и процедур хирургической реваскуляризации. Недостаточно изученной остается наиболее многочисленная категория пациентов со стабильной ИБС и АГ, у которых используются ФТ продолжительностью ≥ 1 года.

Литература

1. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol* 2016; 8 (10): 575-83. DOI: 10.4330/wjv.v8.i10.575.
2. Kokkinos PF. Cardiorespiratory fitness, exercise, and blood pressure. *Hypertension* 2014; 64: 1160-4. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03616.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE CG127. Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults. London: NICE 2011. DOI: 10.3399/bjgp.12X630232.
4. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults: Recommendations from the ACSM and the AHA. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39 (8): 1435-45. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616aa2.
5. Mezzani A, Hamm LF, Jones A, et al. Aerobic Exercise Intensity Assessment and Prescription in Cardiac Rehabilitation: a joint position statement of the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation, the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation, and the Canadian association of cardiac rehabilitation. *JCRP* 2012; 32 (6): 327-50. DOI: 10.1177/2047487312460484.
6. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 239-46. DOI: 10.1097/HJR.
7. Marchionini N, Fattiolli F, Fumagalli S, et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, control trial. *Circulation* 2003; 107 (17): 2201-6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066322.21016.4A.
8. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 1: 6-52. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал 2015; 1: 6-52. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
9. Bokeriya LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics* 2016; 7 (3-4): 5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика* 2016; 7 (3-4): 5-71.
10. Arutyunov GP, Rylova AK, Kolesnikova EA, et al. Physical rehabilitation. In: *Cardio rehabilitation*. 2nd ed. M.: Medpress-inform, 2014: 14-46. (In Russ.) Физическая реабилитация. В кн: Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Колесникова Е.А. и др. Кардиореабилитация. Под ред. Г.П. Арутюнова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ 2014; 14-46. ISBN 978-5-00030-049-7.
11. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the cardiac rehabilitation section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 1-17. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283313592.
12. Duncker DG, Bache RG. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. *Physiol Rev* 2008; 88 (3): 1009-86. DOI: 10.1152/physrev.00045.2006.
13. Manolis AJ, Pittaras A, Tsioufis C, et al. Exercise and hypertension. *European Society of Hypertension. Clinical Practice Newsletters*. Update 2011; 45-7. ISBN 978-83-7599-301-1.

14. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667-75. DOI: 10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51.
15. Church TS, Lavie CJ, Milani RV, et al. Improvements in blood rheology after cardiac rehabilitation and exercise training in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 143: 349-55. DOI: 10.1067/mhj.2002.119758.
16. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin II, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7). *Hypertension* 2011; 58: 182-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168252.
17. Tsai M-W, Chie W-C, Kuo TB, et al. Effects of exercise training on heart rate variability after coronary angioplasty. *Phys Ther* 2006; 86: 626-35. [PubMed] PMID: 16649887.
18. Thompson PD. Exercise prescription and proscripton for patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005; 112: 2354. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502591.
19. Myers J, Prakash M, Froelicher V. Exercise capacity and mortality of men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801. DOI: 10.1056/NEJMoa011858.
20. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *JACC* 2003; 42: 2139-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.028.
21. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002; 106: 666-71. DOI: 10.1161/01.CIR.0000024413.15949.ED.
22. Marco MD, deSimone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension; The Strong Heart Study. *Hypertension* 2009; 54: 974-80. DOI: 10.1161/2FHYPERTEENSIONAHA.109.129031.
23. Framingham Heart Study. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events. *Amer J of Cardiol* 2002; 90 (8): 848-52. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02706-6.
24. Adabag AS, Gandits GA, Prineas RJ, et al. MRFIT Research Group. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *JACC* 2003; 42: 831-8. DOI: 10.1016%2Fj.amjcard.2008.01.021.
25. Ivanova OA, Kuklin SG. Long-term physical training in hypertensive patients: prediction of efficacy. *Arterial Hypertension* 2017; 23 (4): 346-52. (In Russ.) Иванова О.А., Куклин С.Г. Прогнозирование эффективности длительных физических тренировок у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2017, 23 (4): 346-52. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-346-352.
26. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, et al. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2016; 46: 1461-86. DOI: 10.1007/s40279-016-0484-2.
27. Imai K, Sato H, Hori M. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *JAAC* 1994; 1529-35. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90150-3.
28. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (2): 18-22. DOI: 10.3949/ccjm.76.s2.04.
29. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 299-307. <http://www.europeanreview.org/article/650> или [PubMed] PMID: 19694345.
30. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000; 132: 552-5. [PubMed] PMID: 10744592.
31. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392-8. DOI: 10.1001/jama.284.11.1392.
32. Adabag AS, Gandits GA, Prineas RJ, et al. MRFIT Research Group. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *JACC* 2003; 42: 831-8. DOI: 10.1016%2Fj.amjcard.2008.01.021.
33. Shishehbor MH, Litaker D, Pothier CE, et al. Association of socioeconomic status with functional capacity, heart rate recovery, and all-cause mortality. *JAMA* 2006; 295:784-92. DOI: 10.1001/jama.295.7.784.
34. Michaelides AP, Liakos CI, Vysoulis GP, et al. The Interplay of Exercise Heart Rate and Blood Pressure as a Predictor of Coronary Artery Disease and Arterial Hypertension. *The J Clinical Hypertension* 2013; 15: 162-70. DOI: 10.1111/jch.12035.
35. Savonen KP, Kiviniemi V, Laaksonen DE, et al. Two-minute heart rate recovery after cycle ergometer exercise and all-cause mortality in middle-aged men. *J Intern Med* 2011; 270: 589-96. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02434.x.
36. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *JACC* 2001; 38: 1980-7. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01652-7.
37. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017. DOI: 10.1161/JAHA.117.005505.
38. Legramante F, Lucci R, Pietrosante M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves heart rate recovery in elderly patients after acute myocardial infarction. *Journals of Gerontology. Series A (Biological Sciences and Medical Sciences)* 2006; 61: 713-7. DOI: 10.1093/gerona/61.7.713.
39. Giallauria F, Iellamo F, Massaro M, et al. Effects of residential exercise training on heart rate recovery in coronary artery patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 510-15. DOI: 10.1152/ajpheart.00748.2006
40. MacMillan JS. Exercise and hart rate recovery. *Heart lung* 2006; 35 (6): 383-90. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2006.07.003.
41. Hai JJ, Siu CW, Ho HH. Relationship between changes in heart rate recovery after cardiac rehabilitation on cardiovascular mortality in patients with myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2010; 7 (7): 929-36. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.023.
42. Laing ST, Gluckman TJ, Weinberg KM, et al. Autonomic effects of exercise-based cardiac rehabilitation. *J. Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31 (2): 87-91. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181f1fda0.
43. Tsai SW, Lin YW, Wu SK. The effect of cardiac rehabilitation on recovery of heart rate over one minute after exercise in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Clin Rehabil* 2005; 19 (8): 843-9. DOI: 10.1191/0269215505cr915oa.
44. Moholdt T, Aamot IL, Granoien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2012; 26 (1): 33-44. DOI: 10.1177/0269215511405229.
45. Currie KD, Rosen LM, Millar PJ. Heart rate recovery and heart rate variability are unchanged in patients with coronary artery disease following 12 weeks of high-intensity interval and moderate-intensity endurance exercise training. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2013; 38 (6): 644-50. DOI: 10.1139/apnm-2012-0354.
46. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. *Circulation* 2011; 124: 1520-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005009.
47. Boidin M, Gayda M, Amoussou R, et al. Effect of high intensity interval training oh heart rate recovery, heart rate variability and arrhythmias in patients post-acute coronary syndrome. *Canad J Cardiol* 2015; 31: 208-9. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.439.

Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей

Миклашевич И. М.¹, Школьников М. А.¹, Горбачевский С. В.², Шмальц А. А.², Грознова О. С.¹, Садыкова Д. И.³, Яковлева Л. В.⁴, Дегтярев Д. Н.⁵, Буров А. А.⁵, Овсянников Д. Ю.⁶, Волков А. В.⁷

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева” Минздрава России. Москва; ³ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Казань; ⁴Башкирский государственный медицинский университет. Уфа; ⁵ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России. Москва; ⁶ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”. Москва; ⁷ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Москва, Россия

Легочная гипертензия (ЛГ) у детей — полигенное, многофакторное состояние с крайне неблагоприятным прогнозом. Выбор оптимальной тактики ведения является трудной задачей. В отсутствие лечения средняя выживаемость у детей не превышает одного года. В последние два десятилетия революционные изменения, произошедшие в лечебной тактике, улучшили выживаемость этой группы пациентов. В настоящее время педиатры и детские кардиологи имеют на вооружение три группы препаратов, воздействующие на основные пути патогенеза ЛГ: путь эндотелина, путь оксида азота и путь простациклина. В настоящее время терапия легочной артериальной гипертензии у детей в значительной степени основывается на результатах исследований, полученных у взрослых пациентов; однако не так давно были проведены первые рандомизированные исследования с участием детей. Коллектив авторов представляет современный взгляд на проблему ЛГ у детей и рекомендации экспертов по лечению детей с этой патологией. Класс рекомендаций и уровень доказательности определялся по общепринятой методике на основании данных, полученных при исследовании

детской популяции, или на основании данных исследований с участием взрослых, в которые были включены более 10% детей. В основе разработанной российскими учеными-клиницистами стратегии лечения ЛГ в детском возрасте лежит анализ опыта ведения пациентов с этой патологией в России, существующих практик и клинических рекомендаций по лечению детей с ЛГ в Европе, а также данные опубликованных современных исследований в этой области.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, лекарственные средства, рандомизированное контролируемое исследование, предсердная септостомия (атриосептостомия), анастомоз Поттса.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 101–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>

Поступила 12/03-2018

Принята к публикации 20/03-2018

Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics

Miklashevich I. M.¹, Shkolnikova M. A.¹, Gorbachevsky S. V.², Shmalts A. A.², Groznova O. S.¹, Sadykova D. I.³, Yakovleva L. V.⁴, Degtyarev D. N.⁵, Burov A. A.⁵, Ovsyannikov D. Yu.⁶, Volkov A. V.⁷

¹Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of the Pirogov RNRMU. Moscow; ²Bakulev Scientific Center of Cardiosurgery. Moscow; ³Kazanskaya State Medical Academy. Kazan; ⁴Bashkirskiy State Medical University. Ufa; ⁵Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Moscow; ⁶RUDN University. Moscow; ⁷Nasonova Scientific-Research Center of Rheumatology. Moscow, Russia

Pulmonary hypertension (PH) in pediatrics is a polygenic multifactorial condition with extremely adverse prognosis. Selection of optimal management is a severe task. In absence of treatment the mean life duration in children is not higher one year. Last two decades, revolution in approaches to treatment improved the survival of this patients group. Recently, pediatricians and pediatric cardiologists have three drugs groups that act on the main pathogenetic chains of PH: endothelin pathway, nitric oxide pathway and prostacyclin pathway. At the moment,

approaches to pediatric PH are based on the data obtained in the trials on adult patients. However, not long ago there were first randomized trials on children performed. The group of authors of current article presents a modern view on the problem of PH in children, and expert recommendations on children management. Class of recommendations and evidence level were set by the data obtained in pediatric population or on adult population with at least 10% of children included. To the strategy, developed by the Russian clinicians, laid the analysis of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

imiklashevich@pedklin.ru

[Миклашевич И. М.* — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением обособленного структурного подразделения, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, научный руководитель обособленного структурного подразделения, Горбачевский С. В. — д.м.н., профессор, директор экспертного Центра хирургического и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии, заведующий отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, Шмальц А. А. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, Грознова О. С. — д.м.н., в.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения, Садыкова Д. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, генеральный директор ВОО “Ассоциация детских кардиологов России”, заслуженный врач РФ, Яковлева Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Дегтярев Д. Н. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. кафедрой неонатологии, Буров А. А. — зав. по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, Овсянников Д. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, Волков А. В. — к.м.н., зав. лабораторией инструментальной и УЗ-диагностики].

experience of the pathology treatment in Russian Federation, as the current practices and clinical guidelines on pediatric PH in Europe, and the recent trials published.

Key words: children, pulmonary hypertension, heart failure, medications, randomized controlled study, atrial septostomy (atrioseptostomy), Potts anastomosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 101–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>

ВПС — врожденный порок сердца, иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, МНО — международное нормализованное отношение, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Легочная гипертензия (ЛГ) — хроническое, прогрессирующее сердечно-легочное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Основным патоморфологическим проявлением служит легочная васкулопатия, которая сопровождается концентрическим ремоделированием легочных сосудов, вплоть до полной их облитерации, развитием стойкой патологической вазоконстрикции, формированием плексиформных изменений и присоединением периваскулярных воспалительных реакций. Структурные изменения легочной сосудистой стенки закономерно сопровождаются функциональными нарушениями: прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, нарушением перфузии. Увеличение постнагрузки и избыточное напряжение миокарда приводят к нарушению биоэнергетики кардиомиоцитов, запуская целый каскад нейрогормональных, биохимических и иммунологических реакций ремоделирования правого желудочка с последующим присоединением правожелудочковой, а в развернутой стадии тяжелой бивентрикулярной недостаточности [1–8].

Несмотря на революционные изменения, произошедшие в лечебной тактике заболевания в последнее десятилетие, ЛГ остается потенциально фатальным состоянием, сопровождающимся выраженным снижением качества жизни, инвалидизацией и значительным сокращением продолжительности жизни в результате преждевременной гибели ребенка [11–14].

Это патогенетически сложное, полигенное мультифакториальное состояние в качестве определения имеет гемодинамические критерии.

ЛГ у детей — состояние, сопровождаемое повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., определяемое методом катетеризации сердца в покое у доношенных детей старше 3 мес. жизни [2–8].

Однако в ряде случаев при наличии всех патоморфологических признаков легочной васкулопатии среднее давление в легочной артерии оказывается ниже 25 мм рт.ст. С 2011 г в педиатрическую практику введен термин педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких, что несомненно является более широким понятием, чем термин ЛГ и объединяет все состояния, сопровождаю-

щиеся нарушением роста и развития легочных сосудов. Основным диагностическим критерием в этом случае будет служить повышение индекса легочного сосудистого сопротивления [2–8].

У детей с бивентрикулярной гемодинамикой диагноз педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких устанавливается при повышении среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м².

У больных с унiventрикулярной гемодинамикой после кавапульмонального анастомоза без дополнительного источника легочного кровотока или после операции Фонтена критерием постановки диагноза является повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м² и/или транспульмонального градиента ≥ 6 мм рт.ст.

В зависимости от уровня поражения легочного сосудистого русла выделяют пре- и посткапиллярную ЛГ.

Критерием постановки диагноза прекапиллярной или артериальной ЛГ у детей с бивентрикулярной гемодинамикой являются [2–8]:

- Среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст.;
- Индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м²;
- Давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт.ст.

У детей с унiventрикулярной гемодинамикой легочная артериальная прекапиллярная гипертензия устанавливается при повышении [2–9]:

- Среднего давления в легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст.;
- Индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м²;
- Транспульмонального градиента давления ≥ 6 мм рт.ст.

Посткапиллярная легочная гипертензия у детей с бивентрикулярной гемодинамикой диагностируется при [2–6]:

- Среднем давлении в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст.;
- Давлении заклинивания легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст.

Этиология и патогенез

ЛГ у детей — это гетерогенное многофакторное состояние, которое может осложнять большой спектр заболеваний, включая врожденные пороки сердца (ВПС), системные заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекцию, портальную гипертензию, патологию щитовидной железы, болезни накопления, гемоглобинопатии, заболевания органов дыхания, либо является самостоятельным, изолированным заболеванием [1-3, 15-18]. В отличие от взрослых у детей заболевание имеет клинические, патогенетические и гемодинамические особенности, в основе которых лежат фундаментальные отличия растущего и уже сформированного организма. Легочный органогенез и ангиогенез взаимосвязаны. Любые нарушения формирования, роста и развития легочной ткани могут сопровождаться нарушением формирования легочной сосудистой стенки. Так же изменения структуры и функции легочных сосудов неизменно сопровождаются периваскулярными нарушениями структуры альвеолярной ткани [7, 8]. ЛГ у детей ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий, включая ассоциацию VACTERL, синдром CHARGE, синдром Поланда, синдром Адамса-Оливера, трисомия 13, 18, 21 хромосомы, синдром Ди Джорджа, синдром Нунана, болезнь фон Реклингхаузена, синдром Дурсун, синдром Канту, нейрофиброматоз, аутоиммунный полиэндокринный синдром, болезнь Гоше, гликогенозы, митохондриальные заболевания и ряд других патологий [1, 3, 4].

В случае, когда четкая взаимосвязь синдрома легочной гипертензии и выявленного заболевания установлена, состояние расценивается как *ассоциированная* легочная гипертензия. Если же проведенное обследование не позволяет выявить причину легочной гипертензии, состояние может быть расценено как *идиопатическая (изолированная)* легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) [1-4].

Диагноз иЛАГ — диагноз-исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ [1]. До настоящего времени факторы, запускающие каскад патологических механизмов и приводящие к ремоделированию легочного сосудистого русла, остаются не вполне выясненными.

В 70% случаев семейных форм и в 11-40% спорадических случаев иЛАГ выявляется мутация в гене *BMPT2*, кодирующем рецептор типа II к протеину костного морфогенеза, для которой характерен аутосомно-доминантный тип наследования с низкой (10-20%) пенетрантностью гена. В настоящее время описаны более 300 мутаций в этом гене. Пациенты с мутацией в гене *BMPT2* как правило моложе и имеют более тяжелое клиническое течение и прогноз. У детей с иЛАГ и наследственной

ЛАГ эта мутация выявляется в 10-17% случаев. Гетерозиготная мутация в гене, кодирующем активин-подобную киназу 1 типа (*ALK1*), эндоглин (*ENG*) выявлена в случаях наследственной геморрагической телеангиоэктазии, ассоциирующейся с тяжелой злокачественной ЛАГ. Продолжается поиск генетического субстрата у больных с ассоциированными формами ЛАГ [2, 21-24].

ЛГ — прогрессирующее заболевание, характеризующееся интенсивным ремоделированием легочного сосудистого русла с преимущественным поражением дистальных легочных артерий и артериол. Поражение легочного артериального русла приводит к затруднению кровотока в нем, возрастающему увеличению легочного сосудистого сопротивления и ремоделированию правого желудочка с последующим присоединением правожелудочковой, а затем и бивентрикулярной сердечной недостаточности. В основе патогенеза ЛГ лежит каскад патологических механизмов, нарушающих функцию эндотелиальных клеток легочных сосудов, локальным тромботическим поражением, развитием диффузного артериита [1, 2, 9, 10].

Основным патогенетическим механизмом ЛГ является нарушение регуляции тонуса мышечного слоя сосудов легких, вызванное эндотелиальной дисфункцией. Развитие последней включает повышение продукции мощного вазоконстрикторного пептида эндотелина-1 при снижении выработки эндотелиальными клетками медиаторов вазодилатации (простациклина и оксида азота) [1, 2, 25-28].

Нарушение баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами в сторону вазоконстрикции приводит к затруднению кровотока в сосудах легких, что в свою очередь способствует высвобождению медиаторов из клеток эндотелия, запуская патологический каскад ремоделирования сосудов.

Патологические изменения затрагивают преимущественно дистальные легочные артерии (менее 500 мкм в диаметре) с вовлечением всех слоев сосудистой стенки, включая гиперплазию интимы, гипертрофию гладких мышечных клеток, фиброз адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов и локальных тромботических повреждений [25-28].

Классификация ЛГ

ЛГ может быть самостоятельным заболеванием (изолированная ЛГ) либо синдромом, осложняющим целый спектр различных состояний, список которых постоянно пополняется. Принятая в настоящее время классификация ЛГ, модифицированная в Ницце в 2013г, достаточно проста и широко используется в качестве рабочего инструмента как в ежедневной клинической практике, так в различных эпидемиологических исследованиях. Класси-

Таблица 1

Клиническая классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013) [2, 30]

Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая ЛАГ
1.2 Наследственная ЛАГ
1.2.1 <i>BMPP2</i> мутация
1.2.2 Другие мутации
1.3 Лекарственная или токсическая ЛАГ
1.4 Ассоциированная с:
1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани
1.4.2 ВИЧ — инфекцией
1.4.3 Портальной гипертензией
1.4.4 Врожденными пороками сердца
1.4.5 Шистосомозом
1' Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный вено-окклюзионный гемангиоматоз
1'.1 Идиопатическая
1'.2 Наследственная
1'.2.1 <i>EIF2AK4</i> мутация
1'.2.2 Другие мутации
1'.3 Индуцированная лекарственным, токсическим и радиационным воздействием
1'.4 Ассоциированная с:
1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2 ВИЧ — инфекцией
1'' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. ЛГ, обусловленная заболеваниями левых камер сердца:
2.1 Систолическая дисфункция ЛЖ
2.2 Диастолическая дисфункция ЛЖ
2.3 Поражение аортального и митрального клапанов
2.4 Врожденная или приобретенная обструкция путей притока и оттока ЛЖ и врожденные кардиомиопатии
2.5 Врожденные или приобретенные стенозы легочных вен
3. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксемией:
3.1 Хронические обструктивные заболевания легких
3.2 Интерстициальные заболевания легких
3.3 Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным механизмом
3.4 Расстройства дыхания во сне
3.5 Альвеолярная гиповентиляция
3.6 Высокогорная легочная гипертензия
3.7 Нарушение развития легких
4. Тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией легочных артерий
4.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
4.2 другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией легочных артерий
4.2.1 Ангиосаркома
4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3 Артерииты
4.2.4 Врожденные стенозы легочных артерий
4.2.5 Паразиты (гидатидоз)
5. Легочная гипертензия с неясными и множественными механизмами развития
5.1. Гематологические заболевания: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легких, лимфангиолейомиоматоз
5.3. Метаболические заболевания: нарушение обмена гликогена, болезнь Гоше, тиреоидная дисфункция
5.4. Другие: тромботическая микроангиопатия при опухолях легких, фиброзный медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ

фикация включает пять групп и 27 подгрупп (таблица 1) [1, 29, 30]. Объединение различных вариантов ЛГ обусловлено общими для конкретной группы подходами к тактике ведения. Таким образом, классификация ЛГ (Ницца, 2013) ориентирована в первую очередь на выбор тактики лечения. Однако, несмотря на наличие подгруппы 1' — “Персистиру-

ющая легочная гипертензия новорожденных” (ПЛГН) данная классификация мало учитывает особенности и выраженную гетерогенность заболевания в детском возрасте.

В 2011г на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме ЛГ у детей, был предложен термин “педиатрическая гипертензион-

ная сосудистая болезнь легких” и представлена первая за историю изучения проблемы клиническая классификация ЛГ у детей, включающая десять основных групп и более 100 подгрупп (таблица 2) [31]. Педиатрическая классификация не ориентирована на выбор метода лечения, а нозологии объединены в группы на основании общности патогенетических и патофизиологических характеристик. Цель классификации — систематизировать выраженную гетерогенность ЛГ в детском возрасте от внутриутробного периода до подросткового возраста, улучшить понимание патогенеза и патофизиологии заболевания, облегчив сложную задачу диагностического поиска у ребенка с ЛГ (таблица 2).

В 2011г на первом всемирном симпозиуме по Педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких предложена первая функциональная классификация ЛГ у детей, учитывающая особенности всех возрастных групп [1, 2, 32].

Эпидемиология

Заболевание встречается в любом возрасте. Истинная распространенность различных ее форм неизвестна. В странах, где помощь пациентам с ЛГ централизована, распространенность ее значительно варьирует в зависимости от региона, возраста и пола популяции, составляя от 15 до 50 на 1 млн взрослых и от 2,2 до 15,6 на 1 млн детей. В отличие от взрослой популяции, где среди больных с ЛГ преобладают женщины (соотношение мужчин и женщин составляет от 1,0:1,7 до 1:3,4), у детей различий по полу не наблюдается. Тенденция к преобладанию лиц женского пола появляется в пубертатном возрасте, когда это соотношение достигает 1:1,4 [33-35, 37-39]. Идиопатическая ЛАГ встречается от 0,7 до 4,4 на 1 млн детей и от 5,9 до 25 на 1 млн взрослых. Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, составляет 2,2-15,6 на 1 млн детей и 1,7-12 на 1 млн взрослых. При этом до 50% всех пациентов имеют синдром Эйзенменгера [1-3, 32-34]. Во взрослой популяции ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких, встречается редко, при хронических заболеваний легких в 1,1% случаев [2]. У детей тяжелая, часто супрасистемная форма ЛГ осложняет течение заболевания у 63% больных с врожденной диафрагмальной грыжей и гипоплазией легких и у 23% детей с бронхолегочной дисплазией, определяя высокий уровень смертности в период новорожденности и раннего возраста [3, 35-39].

Исходы и прогноз заболевания

Исследования, проведенные в 80-х годах прошлого века, когда специфическая терапия ЛГ еще не была разработана, показали крайне неблагоприятный прогноз заболевания. При естественном клиническом течении ЛГ у детей выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составляла 68%, 48% и 34%, соответственно, а средняя выживаемость в детском возрасте

Таблица 2

Основные группы педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких (Панама, 2011) [31]

1. Пренатальная ЛГ
2. Персистирующая ЛГ новорожденных
3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями сердца у детей
4. ЛГ, ассоциированная с бронхолегочной дисплазией
5. Изолированная ЛАГ
6. ЛГ, ассоциированная с генетическими или хромосомными заболеваниями и синдромами
7. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких
8. Тромбоземболическая ЛГ
9. ЛГ, ассоциированная с гипобарическими и/или гипоксическими состояниями
10. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

Таблица 3

Стратификация риска у детей с ЛГ [3-8, 35-39]

Низкий риск	Критерии риска	Высокий риск
Нет	Клинические проявления правожелудочковой недостаточности	Да
Нет	Симптомы прогрессируют	Да
Нет	Синкопе	Да
Нет	Отставание в физическом развитии	Да
I или II	ФК ЛГ по ВОЗ	III или IV
Минимальное повышение	BNP/NTproBNP	Значительное повышение
Незначительная дилатация, гипертрофия правого желудочка, нормальная или незначительно сниженная функция правого желудочка	ЭхоКГ	Выраженная дилатация, значительное снижение функции правого желудочка, выпот в перикарде
СИ >3,0 л/мин/м ² mPAP/mSAP <0,75 вазореактивность + ИЛСС <20 Ед. Вуда/м ²	Гемодинамика по данным катетеризации сердца	СИ <2,5 л/мин/м ² mPAP/mSAP >0,75 Давление в правом предсердии >10 ИЛСС >20 Ед. Вуда/м ²

Примечание: ФК — функциональный класс, BNP/NTproBNP — мозговой натрийуретический пептид/N-термальный мозговой натрийуретический пропептид mPAP/mSAP — отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению, СИ — сердечный индекс, ИЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

не превышала 10 мес. [11-13]. С начала эры специфической терапии ЛГ, которая началась в Европе и США в конце 90-х годов, а в Российской Федерации с середины 2000-х годов, прогноз и выживаемость в этой группе больных существенно улучшились: так 1,3 и 5 выживаемость у детей с ЛАГ на фоне

специфической терапии составили 96%, 84% и 74%, соответственно. В то же время, ЛГ все еще остается хроническим неизлечимым заболеванием, ассоциирующимся с высокой смертностью [14].

Определение прогноза заболевания является сложной, но необходимой задачей, решение которой формирует стратегию терапии у детей с ЛГ. Стратификация риска включает комплексную оценку клинических признаков и симптомов, в сочетании с данными расчетов параметров гемодинамики, определением функционального класса, состояния и степени нарушения функции правого желудочка, результатами лабораторных тестов (таблица 3).

Все вышеперечисленные критерии используются для разграничения больных из групп низкого и высокого риска. Больные группы промежуточного риска имеют переходные клинико-инструментально-лабораторные показатели, которые в таблице отдельно не выделены. Представленные факторы риска в педиатрии имеют уровень доказательности C ввиду недостаточного объема или отсутствия данных, полученных при исследовании детей. В качестве дополнительных критериев риска можно использовать: отношение легочного сосудистого сопротивления (PVR) к системному сосудистому сопротивлению (SVR), пройденную дистанцию во время проведения теста с 6-минутной ходьбой и максимальное потребление кислорода ($\text{VO}_2 \text{ max}$) по данным кардиопульмонального теста с физической нагрузкой. Следует отметить, что большинство этих критериев валидны преимущественно для иЛАГ, и приведенные выше пороговые величины не всегда могут быть применимы к другим формам ЛАГ. Более того, при оценке риска необходимо учитывать применение зарегистрированных лекарственных средств и их влияние на перечисленные переменные.

Терапия легочной гипертензии у детей

Лечение ЛГ, вне зависимости от ее этиологии, должно быть направлено на облегчение симптомов, улучшение качества жизни больных, предупреждение прогрессирования заболевания, насколько это возможно, и увеличение продолжительности жизни.

Революционные изменения в терапии ЛАГ за последние годы произошли в результате появления новой генерации специфических препаратов, терапия которыми приводит к улучшению клинической симптоматики, функциональных и гемодинамических показателей, замедляет прогрессирование заболевания, улучшает прогноз в этой сложной группе пациентов. В настоящее время терапевтическая практика располагает 12 новыми лекарственными средствами, зарегистрированными для лечения взрослых пациентов. Исходя из механизма действия, препараты относятся к трем фармакологи-

ческим группам и могут применяться перорально, ингаляционно, подкожно и внутривенно. В ближайшем будущем ожидается появление новых групп ЛАГ-специфических лекарственных препаратов. Однако появляющиеся новые методики медикаментозного лечения для взрослых пациентов с ЛАГ недостаточно хорошо изучены у детей. Кроме того, мультифакториальный характер ЛАГ у детей существенно затрудняет выбор возможных средств лечения и не приемлет необдуманного назначения любых имеющихся в наличии ЛАГ-специфических препаратов. Алгоритм лечебной тактики ЛАГ у детей представляет собой комплексную стратегию, включающую оценку тяжести и прогноза заболевания в каждом конкретном случае, оценку эффективности различных лекарственных средств и их взаимодействия при возможных комбинациях, а также лекарственное взаимодействие с сопутствующими препаратами. С относительно недавнего времени в клиническую практику вошли новые хирургические и интервенционные методы паллиативного лечения детей с тяжелой ЛАГ, включающие атриосептостомию и анастомоз Поттса, позволяющие снизить избыточное давление в правом желудочке, уменьшить компрессию, улучшить релаксацию левого желудочка и увеличить системный выброс.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей обусловлен известной тяжестью заболевания, быстрым его прогрессированием и ограниченным спектром препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте. Основные цели терапии ЛГ у детей, как правило, зависят от реальной клинической ситуации, но среди них выделяют базовые стратегические задачи, требующие решения в конкретной ситуации:

1) Подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов;

2) Коррекция гипоксемии;

3) Поддержание функции правого желудочка;

4) Лечение основного заболевания.

Достижение глобальных целей терапии ЛГ, у конкретного пациента, требует, как правило, комбинации тактических решений и включает:

1) Общие рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, предупреждению беременности, вакцинации;

2) Поддерживающую медикаментозную терапию ЛГ (коррекцию гипоксемии, ацидоза, обезбоживание, седацию, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, инотропные препараты; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания);

3) Специфическую терапию ЛГ, включая медикаментозную вазодилатирующую, антипролиферативную терапию и хирургическое лечение.

Таблица 4

Общие рекомендации для больных ЛГ [1-8, 40-41]

Рекомендации	Класс убедительности/ уровень доказательности рекомендаций
Независимо от причины ЛГ, всем больным показано ограничение интенсивных физических нагрузок.	I C
Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендована физическая реабилитация: тренировка дыхательной системы и дозированная физическая нагрузка могут увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни.	I C
Детям с I-II ФК ЛГ рекомендованы легкие аэробные физические нагрузки под контролем самочувствия.	I C
Детям с ЛГ не рекомендованы силовые виды спорта, анаэробные и изометрические нагрузки.	I C
Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендована психологическая поддержка и реабилитация.	I C
Детям с ЛГ рекомендовано путешествовать авиатранспортом только в стабильном и компенсированном состоянии.	I C
Рекомендовано избегать и/или предупреждать развитие болевого синдрома любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации.	I C
Всем больным с ЛГ рекомендована плановая иммунизация, в т.ч. против гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций.	I C
Рекомендована своевременная консультация девочек подростков, больных ЛГ, о вероятных рисках, ассоциирующихся с беременностью и родами, а также о возможности безопасной контрацепции.	I B

Общие рекомендации для больных с ЛГ

Для всех больных с ЛАГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск быстрого прогрессирования заболевания. К ним относится соблюдение режима физических нагрузок (умеренные физические упражнения и исключение значительных нагрузок, сопряженных с риском развития синкопальных состояний), профилактика инфекционных заболеваний. Во время полета некоторым пациентам с артериальной гипоксемией может потребоваться ингаляция кислорода (таблица 4).

Независимо от причины ЛГ, всем больным показаны **ограничения физических нагрузок**. При этом тренировка дыхательной системы и дозированные физические нагрузки могут повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество жизни [1-8, 40-41].

Профилактика респираторных инфекций, ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, активное лечение легочных инфекций чрезвычайно важны для детей с ЛАГ, поскольку присоединение альвеолярной гипоксемии всегда сопровождается ухудшением клинического состояния больного. Иммунизация против гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций является рациональной в этой группе больных, поскольку эти заболевания могут привести к обострению ЛГ и повысить частоту осложнений и смертность. В случае возникновения респираторных заболеваний терапия должна быть достаточно активной и предупредить повышение реактивности легочных сосудов, вследствие вентилиционно-перфузионных нарушений и/или гипоксемии. Активная жаропонижаю-

щая терапия, в случае лихорадки, должна предупредить развитие метаболических нарушений. Любое инфекционное заболевание должно рассматриваться как фактор риска легочного гипертензивного криза, специфическая терапия на этом фоне должна быть максимальной [1-8, 40-41].

Профилактика и лечение болевого синдрома

Рекомендовано избегать и/или предупреждать развитие болевого синдрома любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации [40-41].

Предупреждение беременности

ЛАГ ухудшает течение беременности у 38% больных и может привести к смерти пациенток в 12% случаев. Если ЛГ контролируется и не прогрессирует, течение беременности может закончиться благоприятно. Использование противозачаточных средств нежелательно из-за риска тромбообразования. При возникновении беременности у больной с ЛГ рекомендуется рассмотреть все факторы риска. Данные о необходимости ее прерывания на ранних сроках противоречивы [1-8, 40-41].

Поддерживающая терапия ЛГ

Кислородотерапия. Большинство больных ЛАГ имеют незначительную артериальную гипоксемию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне ВПС (у которых вследствие сброса крови справа налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия), а также лица с хроническими легочными заболеваниями.

Назначение кислорода показано при всех формах ЛГ. Под его воздействием уменьшается гипоксемия и, как следствие, вазоконстрикция сосудов малого круга, улучшается метаболизм тканей. Боль-

ным ЛГ, ассоциированной с тяжелой гипоксемией, необходима длительная, иногда пожизненная оксигенотерапия, применяемая, в т.ч. в домашних условиях. Эффективность длительных ингаляций кислорода (2–5 л/мин. в зависимости от возраста и способа подачи кислорода в дыхательные пути, носовые канюли или лицевая маска), при которых сатурация крови постоянно поддерживается на уровне 93–94% и более, хорошо продемонстрирована у больных ЛГ, возникшей на фоне хронического обструктивного заболевания легких. В этой группе пациентов оксигенотерапия предотвращает дальнейшее прогрессирование ЛГ. При других вариантах заболевания эффективность ингаляций кислорода считается менее выраженной. Терапия кислородом показана больным с ЛАГ только тогда, когда развивается гипоксемия с парциальным давлением кислорода менее 60 мм рт.ст. или с показателями насыщения кислородом менее 92%. Кислородотерапия обоснована у больных с транзиторными и постоянными гипоксическими состояниями, обусловленными ночными апное или обструктивными заболеваниями легких, а также при правожелудочковой недостаточности и гипоксемии в покое, или доказанной десатурации на фоне физической нагрузки. Кислород целесообразно назначать постоянно при хронической гипоксемии, периодически в случаях отсутствия хронической гипоксемии, при доказанной десатурации после физической нагрузки или в ночное время, предпочтительно с помощью концентраторов кислорода. Длительное применение кислорода в ночное время способствует уменьшению выраженности клинических симптомов у пациентов с синдромом Эйзенменгера, однако не способствует увеличению выживаемости. Применение кислорода считается обоснованным, если оно сопровождается стойким повышением насыщения крови кислородом и уменьшением клинических симптомов ЛАГ [3, 4, 43].

Отмена кислородотерапии проводится постепенно, сначала отменяют кислород в дневное время и период бодрствования, затем в ночное время и во время сна под контролем пролонгированной пульсоксиметрии. Следует учитывать, что кислородотерапия повышает риск легочных осложнений, таких как, пневмония или даже обострение хронического заболевания легких.

Ингаляционный оксид азота (NO) рекомендован пациентам с ЛГ при резком обострении клинического течения, в т.ч. при развитии легочного сосудистого криза, острой ЛГ на фоне респираторного дистресс-синдрома, существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН [1, 3, 4, 40–41]. Ингаляции оксида азота в настоящее время являются терапией первой линии при острой ЛГ, но не используются в качестве метода постоянной терапии. Ингаляция оксида азота снижают потреб-

ность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), особенно у доношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью. У больных с тяжелой ЛГ ингаляции NO начинают со стартовой дозы 20 ppm, при отсутствии эффекта дозу увеличивают до 40 ppm. Использование высоких доз NO может привести к развитию метгемоглобинемии, что требует отмены препарата.

ЭКМО. Пациентам с тяжелой легочной гипертензией, выраженной гипоксемией и низким сердечным выбросом, с тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью, при неэффективности медикаментозной терапии для предупреждения необратимых изменений в органах и тканях показана процедура ЭКМО [41, 42].

Диуретики. Уменьшение преднагрузки у больных с клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности является показанием к назначению диуретиков. Однако, даже при наличии периферических отеков и асцита, следует избегать агрессивной диуретической терапии в виду риска системной гипотензии и снижения сердечного выброса. Наиболее рациональным является применение петлевых диуретиков: фуросемида 0,5–4 мг/кг в сут., а также гидрохлоротиазида 1–4 мг/кг в сут. [1–8, 40–41]. Дозы препаратов должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного артериального давления. Блокатор рецепторов минералокортикоидов спиронолактон оказывает лишь незначительный диуретический эффект, при этом существенно снижает выработку альдостерона и останавливает каскад патологических реакций, возникающих в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе запускаемых при сердечной недостаточности. Ряд исследований показали, что блокаторы минералкортикоидных рецепторов оказывают положительный эффект при ремоделировании и нарушении функции правого желудочка [3, 4]. По результатам анализа полученных данных клинических исследований ARIES-1/-2 у взрослых пациентов с ЛАГ, получавших антагонист эндотелиновых рецепторов амбризентан в комбинации со спиронолактоном, наблюдались более благоприятные исходы, чем у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном [44]. Позднее было обнаружено, что уровни альдостерона и его мишени — галектина-3 (который обладает профибротическим эффектом) повышены в плазме у взрослых пациентов с ЛАГ и ассоциируются с высоким функциональным классом ЛГ [45, 46]. Спиронолактон рекомендован больным с ЛАГ и диастолической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сохранной фракции выброса, за счет улучшения диастолической функции правого и левого желудочков. Спиронолактон назначается в суточной дозе 1–3 мг/кг 2 раза/сут. [1, 4, 5]. Диуретическая терапия должна

сопровождаться регулярным контролем уровня калия и креатинина.

Бета-адреноблокаторы. Ремоделирование правого желудочка с последующим снижением его систолической и диастолической функции является одним из важнейших механизмов развития сердечной недостаточности и гибели пациента с ЛАГ. Многие показатели, характеризующие функцию правого желудочка, используются как прогностические факторы и предикторы летальности. При этом прогрессирование степени правожелудочковой недостаточности не всегда коррелирует со степенью ЛГ. Подобно нейрогуморальным механизмам левожелудочковой недостаточности при недостаточности правого желудочка также происходит активация симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Бета-блокаторы улучшали функцию правого желудочка, восстанавливали эндотелиальную функцию на животных моделях [47, 48]. Клинические описания, основанные на единичных наблюдениях использования бета-блокаторов при портопульмональной ЛГ привели к формированию мнения о неэффективности этой группы препаратов при ЛГ. Недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование неселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола у взрослых больных с ЛАГ, показало улучшение функции миокарда и восстановление поврежденной функции эндотелия [49]. Показана безопасность применения как низких, так и высоких доз карведилола. Наилучший клинический и функциональный эффект получен при применении низких доз (3,25 мг 2 раза/сут.). Однако исследований карведилола у детей с ЛАГ не проводилось.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты. Назначение дигоксина больным с ЛАГ способствует увеличению сердечного выброса и достоверному снижению концентрации норадреналина в крови. Сведения об эффективности длительного применения сердечных гликозидов при правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ЛАГ отсутствуют. В литературе отсутствуют данные о том, что дигоксин увеличивает сократимость правого желудочка, но известно, что гипоксия, дыхательный ацидоз и гипокалиемия, нередко встречающиеся при сердечной недостаточности, повышают чувствительность миокарда к токсическому эффекту сердечных гликозидов. Поэтому дигоксин следует применять с большой осторожностью или вообще не назначать больным с ЛАГ и синусовым ритмом. У больных с ЛАГ и тахикардиями возможно использование дигоксина с целью контроля за частотой сердечного ритма [1-3, 50].

Использование инотропных препаратов у больных ЛАГ применяется лишь в случаях декомпенсации заболевания и позволяет на некоторое время

достичь стабилизации состояния. В ряде исследований показано, что допамин увеличивает сердечный выброс у пациентов с ЛГ. Однако применение этого препарата, в частности у недоношенных детей с большим открытым артериальным протоком, ограничено, т.к. допамин может увеличивать соотношение легочного сопротивления к системному. Низкие дозы добутина могут снижать легочное сосудистое сопротивление и усиливать сократимость правого желудочка [1-4, 42]. Добутамин оказывает положительное инотропное действие, умеренно увеличивает ЧСС, увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает легочное сосудистое сопротивление. Системное давление при этом существенно не изменяется. Препарат вызывает уменьшение давления наполнения желудочков сердца. Увеличивает коронарный кровоток и способствует улучшению снабжения миокарда кислородом. Препарат рекомендуется вводить в дозах 1-15 мкг/кг/мин. При применении в дозах $\geq 7,5$ мкг/кг/мин начинает проявляться большинство побочных явлений (особенно тахикардия).

Левосимендан повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков. У больных с ЛГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) положительный инотропный и вазодилатирующий эффект приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению как пред-, так и постнагрузки, не влияя при этом на диастолическую функцию [42]. Эти положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Препарат значительно снижает содержание эндотелина-1 у больных с ХСН. Он приводит к дозозависимому увеличению минутного кровотока, а также к дозозависимому снижению давления в легочно-капиллярной сети, среднего АД и периферического сопротивления. У больных с ЛГ, осложненной острой сердечной недостаточностью, или при декомпенсации ХСН рекомендовано болюсное внутривенное введение левосимендана в дозе 0,05-0,1 мкг/кг в мин в течение 24-48 ч под контролем показателей гемодинамики. Гемодинамические эффекты сохраняются как минимум на протяжении 24 ч и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6-часовой инфузии.

Антикоагулянты и дезагреганты. Назначение антикоагулянтов у больных с ЛАГ обусловлено факторами риска развития локальных тромбозов легочного артериального и венозного русла.

Увеличение выживаемости взрослых пациентов с ЛАГ (идиопатической/наследственной и ассоциированной с приемом аноректиков) было продемонстрировано в нескольких клинических испыта-

Таблица 5

Рекомендации по поддерживающей терапии ЛГ [1-5, 40-51]

Рекомендации	Класс убедительности/ уровень доказательности рекомендаций
Кислородотерапия рекомендована больным при всех формах ЛГ, когда наблюдается стойкое снижение $\text{SaO}_2 < 92\%$ или $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. При хронической гипоксемии рекомендована продолжительная кислородотерапия.	IIa C
Кислородотерапия рекомендована пациентам с ЛГ и хронической альвеолярной гипоксемией на фоне проявлений паренхиматозных заболеваний легких (в т.ч. при БЛД) в качестве основного метода терапии для поддержания целевой $\text{SaO}_2 > 93\%$ (при подозрении на ЛГ), $> 95\%$ (при подтвержденной ЛГ).	IIa B
Ингаляция кислорода может быть эффективна у пациентов с ЛГ на фоне наличия внутрилегочного шунта и у пациентов с ЛГ, проживающих на большой высоте над уровнем моря или во время перелета на самолете.	IIa C
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) могут быть рекомендованы пациентам с ЛГ и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, в т.ч. сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.	IIa C
Диуретики могут быть рекомендованы больным с ЛГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности.	IIb C
Дигоксин может быть назначен у больных с ЛАГ и предсердными тахикардиями.	IIb C
В случаях декомпенсации заболевания у больных ЛГ рекомендовано использование инотропных препаратов.	IIb C
Ингаляционный оксид азота (NO) рекомендован пациентам с ЛГ при резком обострении клинического течения, в т.ч. при развитии легочного сосудистого криза, острой ЛГ на фоне респираторного дистресс-синдрома, существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН.	I B
Длительное применение варфарина рекомендовано больным с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, пациентам с низким сердечным выбросом и с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией.	IIa B
У детей с идиопатической и наследственной ЛАГ при наличии противопоказаний для антикоагулянтной терапии, особенно у детей младшего возраста и у физически активных детей с предположительно повышенным риском кровотечения ввиду более высокой вероятности случайных повреждений и травм в качестве альтернативы рекомендовано использовать антиагрегантную терапию.	IIb C
Применение антикоагулянтов не рекомендовано детям с наследственной геморрагической телеангиэктазией и портопультмональной гипертензией.	III C
Эффект длительного применения антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона) у детей с ЛАГ неясен (к настоящему моменту у детей не изучен).	IIb C

ниях. Данной категории больных рекомендовано рутинное применение варфарина; целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) — 1,5-2,5. Стартовая доза варфарина должна составлять 2,5-5 мг 1 раз/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем МНО. Возможный благоприятный эффект длительного применения антикоагулянтов (кумадина, варфарина) у пациентов детского возраста с ЛАГ не изучался. Учитывая опыт, полученный в исследованиях у взрослых пациентов, длительное применение варфарина может быть рекомендовано детям с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), у пациентов с низким сердечным выбросом и у больных с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией и/или у пациентов с длительно стоящими катетерами [4, 42, 51]. У детей начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг/сут. при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут. при нарушенной. Эмпирическое целевое значение МНО составляет 2,0-2,5. У детей

младшего возраста рекомендуется поддерживать МНО на уровне 1,5-2,0.

Длительная терапия антикоагулянтами улучшает показатели гемодинамики и функциональный статус у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Антикоагулянты оправданы у больных ЛГ и факторами риска венозных тромбоэмболий (ХСН, малоподвижный образ жизни), а также у пациентов, получающих постоянную терапию внутривенными простаноидами. Вместе с тем, необходимо помнить о повышенном риске кровотечений на фоне приема варфарина у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, а также при портопультмональной гипертензии и ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Вопрос о применении пероральных антикоагулянтов при синдроме Эйзенменгера является спорным, что связано с необходимостью поддерживать хрупкий баланс между высоким риском возникновения тромбоза легочной артерии и инсульта, и повышенным риском кровотечений и кровохарканья [51].

Применение антикоагулянтов у детей с наследственной геморрагической телеангиоэктазией или портопальмональной гипертензией потенциально опасно [5].

В качестве альтернативы варфарину пациентам с ЛАГ может быть рекомендована долговременная терапия низкомолекулярными гепаринами (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия). Применяют их в течение месяца в лечебных дозах, в дальнейшем переходя на профилактические дозы. Длительное применение антикоагулянтных препаратов повышает выживаемость больных, но на общее состояние они обычно не влияют [4, 5].

У детей с иЛАГ/наследственной ЛАГ, при наличии противопоказаний для антикоагулянтной терапии, особенно у детей младшего возраста и физически активных детей с предположительно повышенным риском кровотечения, ввиду более высокой вероятности случайных повреждений и травм в качестве альтернативы варфарину может считаться аспирин. Предпочтительно использование специальных форм ацетилсалициловой кислоты, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 2 до 4 мг/кг/сут. Следует соблюдать осторожность при одновременно проводимой антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии, или при сильных менструальных кровотечениях. Максимальная суточная доза не должна превышать 100 мг в сут.

Суммарно рекомендации по поддерживающей терапии ЛГ представлены в таблице 5.

Коррекция ассоциированных заболеваний

Своевременная и адекватная коррекция основного заболевания может предупредить ЛГ или уменьшить ее степень. У больных с ВПС и увеличенным легочным кровотоком, для предотвращения развития необратимых изменений в сосудах легких необходима своевременная хирургическая коррекция в раннем возрасте (до 1 года). При хронических обструктивных и интерстициальных заболеваниях легких по показаниям применяют антибиотики, бронходилататоры, иногда глюкокортикостероиды. При хронической тромбоэмболии легочной артерии необходимы меры по ликвидации источника тромбов, возможна операция по установке кавафилтра.

Присоединение венозной легочной гипертензии значительно ухудшает прогноз и увеличивает летальность у больных с заболеваниями левых камер сердца. При митральных и аортальных пороках необходима своевременная хирургическая коррекция. У больных с ХСН должна проводиться адекватная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, сердечные

гликозиды, при наличии показаний — кардиоресинхронизирующая терапия и/или имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Большинство препаратов, применяемых с вазодилатирующей целью в специфической терапии легочной гипертензии, противопоказаны у больных с ХСН из-за риска снижения сердечного выброса и отека легких.

Специфическая терапия ЛАГ

Современная ЛАГ — специфическая терапия воздействует на три основных звена патогенеза ЛАГ, в основе каждого из которых лежит эндотелиальная дисфункция, включая путь эндотелина, путь оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата и путь простациклина. В настоящее время существует несколько групп препаратов патогенетической терапии легочной гипертензии, три из которых уже используются в клинической практике: 1) антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан), 2) препараты влияющие на путь NO-цГМФ, включая оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил; тадалафил, варденафин), стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат); 3) синтетические аналоги эндогенного простациклина (эпопростенол, илопрост, трепростинил, берапрост), а также агонист рецепторов простациклина селексипаг. Два из двенадцати ЛАГ — специфических препаратов (бозентан и силденафил) одобрены для применения у детей в Европе и США, пять других (эпопростенол, трепростинил, илопрост, тадалафил, амбризентан) используются в Европе и США в педиатрической практике как препараты off-label. В Российской Федерации зарегистрированы для применения у больных с ЛАГ шесть препаратов (бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат и илопрост), и только один — бозентан имеет разрешение для применения в детском возрасте. Применение силденафила, илопроста и амбризентана — off-label. Препараты назначаются детям по решению Врачебной комиссии, при условии наличия Информированного согласия пациента и/или его законных представителей. Решение о назначении ребенку вазодилатирующей терапии основывается на результатах инвазивного теста на вазореактивность (в случае его проведения).

Основная цель специфической терапии легочной гипертензии — возвращение ребенка с ЛГ к нормальной, соответствующей возрасту активности, без каких-либо ограничений, и увеличение продолжительности жизни.

Алгоритм начальной лечебной тактики у детей с легочной гипертензией основывается на комбинации трех факторов (рисунок 1):

1) Данных инвазивной оценки параметров гемодинамики и результатов теста на вазореактивность;

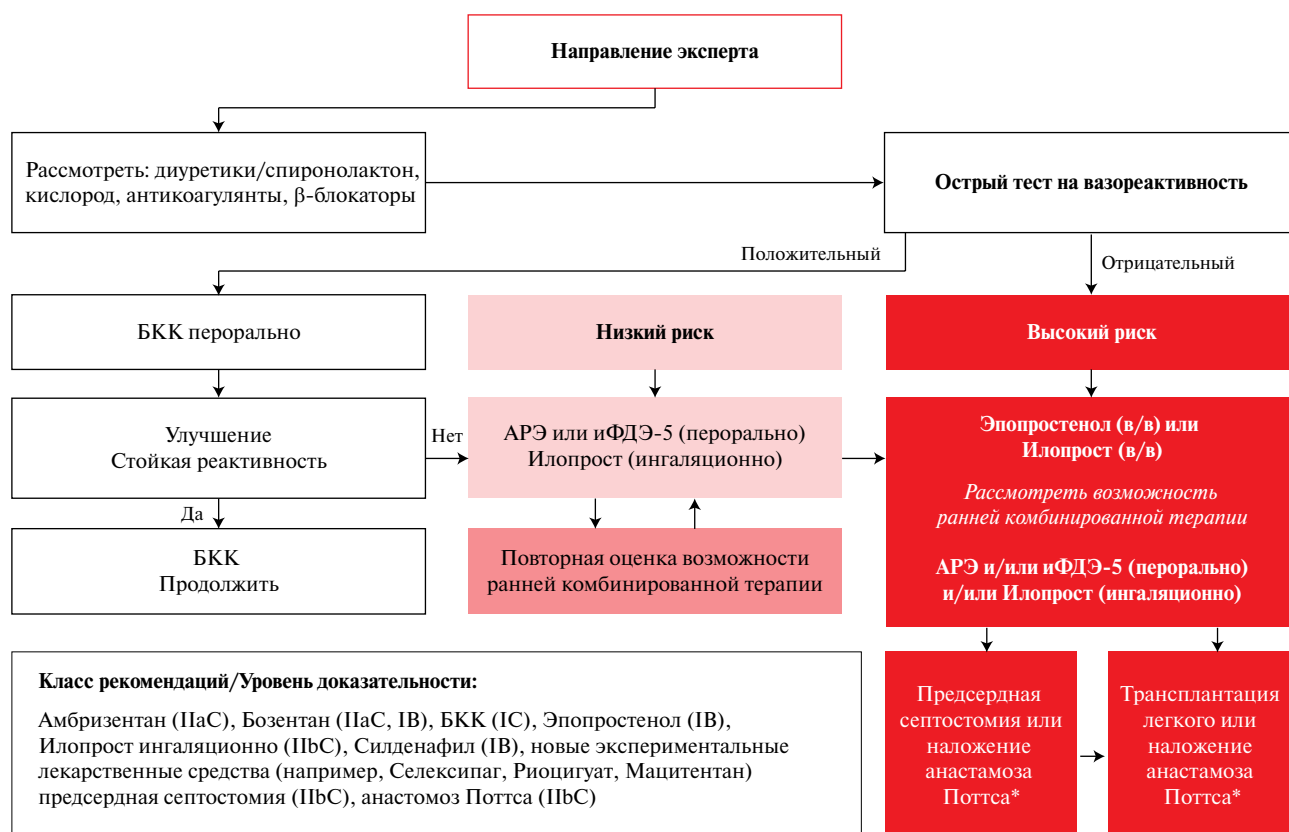


Рис. 1 Алгоритм лечебной тактики у детей с легочной артериальной гипертензией.

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов, АПЭ — антагонист рецепторов эндотелина, в/в — внутривенно, иФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы-5, п/к — подкожно.

- 2) Функционального класса ЛГ у больного;
- 3) Ответа на стартовую специфическую терапию легочной гипертензии.

До начала любой стартовой терапии ЛГ рекомендовано проведение катетеризации сердца для получения диагностических критериев и верификации диагноза ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная посткапиллярная, комбинированная) и степени тяжести [1-8].

При верификации ЛАГ ключевую роль играет назначение специфической патогенетически обоснованной терапии с доказанным вазодилатирующим и антипролиферативным действием. Своевременность назначения специфической терапии ЛАГ непосредственно определяет прогноз заболевания. Препараты, воздействующие на основное звено патогенеза ЛАГ — состояние и функцию эндотелиальных клеток, предназначены для нормализации функциональных и гемодинамических характеристик легочных сосудов, что проявляется в снижении давления в легочном сосудистом русле, уменьшении или сдерживании прогрессирования легочного сосудистого сопротивления, улучшении реологических свойств крови и, как следствие, облегчения симптомов и улучшения прогноза заболевания.

Назначение современной терапии значительно улучшает гемодинамические показатели и выжива-

емость пациентов в течение длительного периода времени.

Детям старше 1 года с ЛАГ I-II функционального класса (ФК) при *положительном тесте* на вазореактивность рекомендована терапия блокаторами кальциевых каналов в качестве стартовой терапии [1-8, 52].

Большинство детей с тяжелой ЛАГ не отвечают на острый тест с применением вазодилататора и требуют целевой терапии с применением других лекарственных средств за исключением блокаторов кальциевых каналов [53-55].

Детям с ЛАГ младше 1 года вне зависимости от ФК, а также детям с ЛАГ IV ФК, детям с ЛАГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности любого возраста рекомендовано как можно более раннее назначение ЛАГ-специфической терапии.

Назначение начальной специфической терапии рекомендовано ребенку с верифицированной ЛАГ при соблюдении следующих условий [1-8]:

- 1) отрицательный тест на вазореактивность,
- 2) отсутствие или неустойчивый ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов,
- 3) наличие противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов.

Тактика ЛАГ-специфической терапии, включающая выбор монотерапии или комбинации ЛАГ-



Рис. 2 Алгоритм комбинированной терапии ЛАГ.

Примечание: ^aУ некоторых пациентов с ФК III по классификации ВОЗ риск может считаться высоким. ^бУ взрослых пациентов с ЛАГ было показано, что начальная комбинированная терапия с применением амбризентана в комбинации с тадалафилом превосходит по эффективности начальную монотерапию амбризентаном или монотерапию тадалафилом в плане отсрочки клинически значимых ухудшений. ^вВнутривенный эпопростенол должен быть приоритетным выбором, поскольку он способствует снижению 3-месячного показателя смертности у взрослых пациентов с ЛАГ из группы высокого риска в большей степени, чем монотерапия ингаляционной формой. ^гТакже рассматривается возможность баллонной аtriосептостомии или наложения анастомоза Поттса. БКК — блокаторы кальциевых каналов, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, в/в — внутривенно, ФК по ВОЗ — функциональный класс по классификации ВОЗ.

специфических препаратов, определяется после проведения стратификации риска, включающей клинические, гемодинамические и функциональные характеристики больного (рисунок 1) [1-8].

Стартовую специфическую терапию ЛАГ у детей с I-II ФК и низким риском рекомендовано начинать с монотерапии блокатором рецепторов эндотелина бозентаном или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа силденафилом (рисунки 1-2) [1-8, 13, 56, 57].

При недостаточной эффективности терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом детям с ЛАГ I-II ФК и низким риском, а также с впервые диагностированной ЛАГ II-III ФК, ранее не получавшим ЛАГ-специфической терапии, рекомендовано как можно раньше назначить комбинированную специфическую терапию двумя пероральными препаратами — силденафилом и бозентаном [1-8, 58-62].

У детей с ЛАГ III-IV ФК при наличии факторов высокого риска рекомендовано как можно раньше

назначать комбинированную терапию тремя ЛАГ-специфическими препаратами. Для этого используются в комбинации блокатор рецепторов эндотелина бозентан перорально, ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил перорально и ингаляционный синтетический аналог эндогенного простагличина илопрост [1-8].

При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ рекомендовано безотлагательно начать терапию экзогенным аналогом простагличина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил) [1-8].

Основной целью любой терапии ЛАГ является перевод пациента из группы "высокого риска" в группу "низкого риска" (рисунок 2) [3-8].

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — исторически одна из наиболее "старых" групп препара-

тов, используемых при ЛАГ в качестве вазодилаторов [52]. Многочисленные исследования показали, что длительная терапия препаратами этой группы может быть успешна только у пациентов с положительной пробой на вазореактивность. Положительный ответ на вазореактивность может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе и вероятной эффективности постоянной терапии антагонистами кальциевых каналов в качестве специфической терапии ЛАГ, однако он не является предиктором эффективности длительного приема БКК [53, 54, 55]. У детей с иЛАГ при положительном тесте на вазореактивность, выживаемость составила 97, 97 и 81% через 1, 5 и 10 лет, соответственно; но эффективность этой терапии с течением времени снижалась [52, 54]. Длительная терапия антагонистами кальциевых каналов эффективна только в 5-10% случаев у детей и взрослых с ЛАГ. Количество детей, отвечавших на терапию БКК, снижалось с 84 до 47% за первые 10 лет после начала терапии. Как правило, большинству требуется назначение дополнительной специфической терапии.

У пациентов с отрицательным тестом на вазореактивность назначение БКК противопоказано из-за риска существенных побочных эффектов в виде системной гипотензии и угнетения систолической функции левого и правого желудочков. Последнее обстоятельство является основанием для отказа от назначения БКК больным с правожелудочковой недостаточностью вне зависимости от результатов теста на вазореактивность [54, 55]. Кроме того, применение БКК вне зависимости от отрицательного ответа на вазореактивный тест ассоциируется с увеличением смертности. При этом у детей с отрицательным тестом наблюдалась меньшая выживаемость: 45, 34, 29 и 29% через 1, 2, 3 и 4 года, соответственно. Этим объясняется недостаточно широкое использование БКК для лечения детей.

Длительная терапия БКК у больных с ЛАГ показана при соблюдении всех четырех условий [4, 5, 55]:

1. Острый тест на вазореактивность положительный;
2. Сердечный индекс более 2,1 л/мин/м²;
3. Сатурация О₂ венозной крови более 63%;
4. Давление в правом предсердии менее 10 мм рт.ст.

Выбор препарата определяется состоянием больного. Пациентам с ЧСС в покое менее 80 уд./мин рекомендован нифедипин в пролонгированных формах, а также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда III поколения (амлодипин, фелодипин). При тахикардии (ЧСС в покое более 80 уд./мин) следует отдать предпочтение дилтиазему. Применение верапамила считается нежелательным

из-за выраженного отрицательного инотропного действия.

Эффективность специфической терапии ЛАГ БКК может снижаться с течением времени.

Рекомендованные дозы у детей:

Дилтиазем: начальная доза 0,5-0,7 мг/кг на прием 3 раза/сут. перорально с постепенным повышением дозы до 1-1,7 мг/кг на прием 3 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 240-360 мг/сут. перорально в 3 приема. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия.

Нифедипин: начальная доза 0,2-0,3 мг/кг на прием 3 раза/сут. перорально с постепенным повышением дозы до 1-2,5 мг/кг на прием 3 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 120-240 мг/сут. перорально в 3 приема. Возможно использование препаратов с пролонгированным высвобождением (макс. 180 мг/сут. перорально).

Амлодипин: начальная доза: 0,1 мг/кг на прием 2 раза/сут. перорально, с постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости до 2,5-10 мг на прием 2 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 20 мг в сут.

БКК не рекомендованы [3, 4, 5]:

- 1) при отрицательном тесте на вазореактивность;
- 2) пациентам, которым не проводился тест на вазореактивность;
- 3) пациентам с правожелудочковой недостаточностью (IV ФК по ВОЗ) вне зависимости от ответа на вазореактивный тест;
- 4) детям до 1 года.
- 5) при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурации О₂ венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10 мм рт.ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

Антагонисты рецепторов эндотелина-1

Эндотелин — самый мощный из известных эндогенных вазоконстрикторов, продуцируемый эндотелиальными клетками. Эффект эндотелина-1 реализуется посредством влияния на два вида рецепторов, ЕТА и ЕТВ и принимает участие в функции многих органов и систем. Воздействие на ЕТА и ЕТВ рецепторы гладкомышечных клеток легочных сосудов вызывает их резкое сокращение, при длительном воздействии пролиферацию и миграцию, и как следствие, — выраженную вазоконстрикцию. Напротив, воздействуя на ЕТВ рецепторы эндотелиальных клеток, индуцирует высвобождение последними оксида азота и простаглицлина, тем самым поддерживая клиренс эндотелина-1 и баланс между выработкой вазодилатирующих и вазоконстриктивных медиаторов. Повреждение эндотелия легочных сосудов и нарушение его функ-

ции приводит к дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией в сторону патологической вазоконстрикции.

Уровень эндотелина в плазме и легочной ткани увеличен у детей и взрослых с иЛАГ, коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания [2, 63, 64].

Бозентан

Бозентан является первым и в настоящее время наиболее широко используемым препаратом из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, который блокирует оба типа эндотелиновых рецепторов (ETA и ETB) и, таким образом, вызывает вазодилатацию, подавляет избыточную гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым, снижая сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса, без увеличения частоты сердечного ритма.

Эффективность бозентана у взрослых больных с ЛАГ была убедительно доказана в ходе многочисленных мультицентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и проспективных исследований. У больных ЛАГ бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс, гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также качество жизни у пациентов с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС и склеродермией. Существует опыт успешного применения бозентана в терапии ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца, в т.ч. у больных с синдромом Эйзенменгера [63-65]. Препарат при длительном назначении достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижает легочное сосудистое сопротивление, демонстрирует высокий профиль безопасности, аналогичный таковому в других исследованиях.

Подобные результаты получены при исследовании детей с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС [56, 66-73]. Ретроспективные исследования и описание серии случаев продемонстрировали безопасность терапии бозентаном и ее эффективность в отношении замедления прогрессирования ЛАГ у детей. На фоне терапии бозентаном отмечено снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у детей с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Препарат показал улучшение функциональных показателей, включая тест с 6 минутной ходьбой и повышение ФК у детей и взрослых с ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Однако через 1 год полученный эффект нивелировался до исходного состояния.

В ретроспективном исследовании 86 детей с ЛАГ, получавших терапию бозентаном в сочетании с применением сопутствующих препаратов или без них длительностью в среднем 18 нед., показана

хорошая переносимость и стойкое улучшение гемодинамических и клинических показателей. Расчетная 2-летняя выживаемость составила 91% [56]. Однако через 4 года у этих пациентов на фоне терапии бозентаном была отмечена высокая частота прогрессирования заболевания (54%), а расчетная выживаемость составила 82% [56, 68].

Более 30 детей (в возрасте ≥ 2 лет и < 12 лет) были включены в нерандомизированное исследование FUTURE-1 [71] и его продолжение, FUTURE-2 [72]. В исследовании FUTURE-2 (33 ребенка в возрасте от 2-12 лет; медиана периода применения 28 мес.) нежелательные явления, были отмечены у 15 (41,7%) пациентов. В целом в исследовании FUTURE-2 была отмечена хорошая переносимость лекарственной терапии бозентаном для применения у детей (диспергируемые таблетки; 32 мг).

В недавнем исследовании FUTURE-3, где участвовали 64 ребенка с ЛАГ в возрасте от 3 мес. до 11 лет, были получены данные по безопасности применения бозентана у детей в возрасте младше 2 лет [73]. При сравнении эффективности и безопасности применения препарата 2 мг/кг дважды или трижды в день, доказательств в пользу увеличения дозы не получено.

Бозентан рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ высокого риска бозентан рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [1-8, 56, 58]. Начальная доза бозентана — 2 мг/кг в сут. в 2 приема назначается на 4 нед. с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень. В последующем, при отсутствии значимого (более чем в 3 раза) повышения уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) доза увеличивается до 4 мг/кг в сут. в 2 приема. У детей с весом до 20 кг рекомендуется к применению детская лекарственная форма — диспергируемые таблетки 32 мг. У детей с массой тела от 20 до 40 кг бозентан назначается в постоянной поддерживающей дозе 62,5 мг 2 раза/сут., у детей с массой тела более 40 кг — в постоянной поддерживающей дозе 125 мг 2 раза/сут. Оценка эффективности препарата должна осуществляться не ранее чем через 8 нед. терапии и не ранее, чем через 4 нед. приема препарата в постоянной поддерживающей дозе.

Побочные эффекты антагонистов эндотелиновых рецепторов включают повышение уровня печеночных трансаминаз, анемию, периферические отеки и тератогенный эффект. Повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 2,7% детей по сравнению с 7,8% пациентов старше 12 лет, являлось дозозависимым и, в большинстве случаев, обратимым [71-73]. Для своевременного выявления нежелательных воздействий рекомендовано ежемесячно оценивать функцию печени у детей, получающих терапию бозентаном.

Амбризентан

Амбризентан — селективный антагонист ЕТА-рецепторов показал увеличение продолжительности дистанции во время теста с 6-минутной ходьбой за 12-недельные периоды наблюдений взрослых пациентов с ЛАГ. Нарушение функции печени отмечалось в 2,8% что было сопоставимо с данными плацебо [74-75]. В ретроспективном исследовании с участием 38 детей в возрасте от 2 до 18 лет (средний $10,1 \pm 4,1$) с ЛАГ, получавших амбризентан в течение 3 мес. в качестве дополнительной терапии или переведенных на терапию амбризентаном с терапии бозентаном, показано снижение среднего давления в легочной артерии, улучшение ФК по ВОЗ в 31% случаев. Нежелательные явления включали заложенность носа, головную боль, покраснение кожи. Повышения уровней печеночных ферментов не наблюдалось, летальные исходы не зарегистрированы [76].

В 2018г планируется завершение II фазы рандомизированного исследования эффективности и безопасности малых и высоких доз амбризентана у детей от 8 лет и старше.

Мацитентан

Мацитентан, новый неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов разработан на основе молекулы бозентана путем изменения структуры с целью повышения эффективности и безопасности. Мацитентан обладает улучшенной способностью связываться с рецепторами и минимальному риску межлекарственных взаимодействий по сравнению с бозентаном. Исследование SERAPHIN показало, что мацитентан значительно уменьшал риск прогрессирования заболевания и смертность (как составную конечную точку) у пациентов с ЛАГ старше 12 лет, а также повышал толерантность к физической нагрузке [77]. Признаков токсического действия на печень не наблюдалось, однако, у 13,2% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было обнаружено снижение гемоглобина до уровня ≤ 8 г/дл. В отличие от бозентана, мацитентан, по-видимому, не приводит к снижению уровня силденафила в плазме, хотя данных, полученных в специальных исследованиях недостаточно.

Мацитентан может быть рекомендован детям старше 12 лет с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Стартовая доза составляет 5-10 мг однократно в сут., поддерживающая 10 мг однократно в сут.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа**Оксид азота**

Оксид азота является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая релаксацию гладких мышечных клеток сосудов, посредством стимуля-

ции выработки внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Этот механизм нарушен при ЛАГ. Циклический гуанозинмонофосфат — короткоживущая молекула, разрушающаяся под воздействием фосфодиэстеразы. Уровень последней значительно увеличен у больных ЛАГ.

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во множество физиологических и патофизиологических процессов. Оксид азота (химическая формула — NO) — прозрачный, без цвета и запаха, достаточно летучий и неустойчивый газ, плохо растворимый в воде, с коротким ($T_{1/2}$ 2-30 с) периодом жизни. Молекула NO — короткоживущее соединение. Срок стабильного существования молекулы во внешней среде около 10 сек, в организме человека — 2-4 сек. Учитывая наличие непарного электрона, эта молекула является реактивным радикалом, легко проникающим через биологические мембраны, вступая в реакции с другими веществами, управляя функциями других клеток. В организме NO синтезируется в результате окислительной реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS) из L-аргинина. Взаимодействуя с различными молекулами, NO участвует в различных функциональных процессах в организме. Одной из наиболее исследованных функций является расслабление гладкомышечных клеток. В физиологических условиях ряд вазоактивных веществ, включая ацетилхолин, гистамин, брадикинин, способствуют синтезу NO, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, приводя к трансформации гуанозинтрифосфата в цГМФ, вызывающий расслабление гладкомышечных клеток, снижение легочного сосудистого сопротивления и улучшение оксигенации. NO можно назвать локальным тканевым гормоном, который посредством цГМФ вызывая активацию Na^+ - K^+ ионных каналов и цГМФ-зависимых протеинкиназ, поддерживает вазодилатацию на необходимом уровне, регулируя гемодинамику и артериальное давление. При абсорбции в системное циркуляторное русло молекула NO связывается с гемоглобином и быстро инактивируется, практически не влияя на системное сосудистое сопротивление.

Несколько исследований, включая одно рандомизированное, показали, что ингаляции оксид азота, проводимые в течение нескольких часов после операции, снижают соотношение легочного и системного сопротивления, а также индекс оксигенации у больных с послеоперационной легочной гипертензией, но не влияют на оксигенацию при длительной терапии [78-80]. Значительных различий в ранней послеоперационной смертности или в среднем давлении в легочной артерии у пациентов, получавших терапию NO и плацебо, не полу-

чено. Однако ингаляции оксида азота в настоящее время по-прежнему являются терапией первой линии при острой легочной гипертензии, в т.ч. у послеоперационных больных, но не используются в качестве метода постоянной терапии легочной гипертензии.

Пациенты с легочной гипертензией и тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью, при неэффективности традиционной терапии с искусственной вентиляцией легких, для предупреждения необратимых изменений в органах и тканях нуждаются в процедуре экстракорпоральной мембранной оксигенации. Последняя ассоциируется с целым рядом тяжелых осложнений. Ингаляции оксида азота снижают потребность в процедуре экстракорпоральной мембранной оксигенации, особенно у недоношенных детей с дыхательной недостаточностью [80].

Одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у новорожденных с гестационным сроком выше 35 нед. для терапии ПЛГН с 1999г. В Российской Федерации оксид азота не зарегистрирован как медицинский газ и поэтому также относится к препаратам, назначаемым off label. Оксид азота назначается детям по решению Врачебной комиссии, при условии наличия Информированного согласия пациента и/или его законных представителей.

Ингаляция NO осуществляется подачи газовой смеси непосредственно в контур пациента на любом типе респираторной поддержки (традиционная ИВЛ, ВЧИВЛ, СРАР, высокопоточные канюли).

Стартовая терапия: 20 ppm, при необходимости увеличение до 40 ppm. Если в течение 30 мин эффекта от оксида азота не наблюдается, то необходимо произвести отключение подачи газовой смеси и потом возобновить ингаляцию оксида азота через 6 ч. При положительном эффекте проводится снижение до 5 ppm за 4-24 ч и далее снижение до 1 ppm в течение 1-5 сут. Критерии отмены ингаляции NO: $\text{PaO}_2 > 50-60$ мм рт.ст., $\text{FiO}_2 < 0,6$. Продолжительность терапии определяется состоянием больного. Не рекомендуется длительность ингаляции NO более 14 сут. Во время терапии проводится постоянный контроль оксигенации, артериального давления и частоты сердечных сокращений пациента. Через 6-12 ч после начала лечения измеряется концентрация метгемоглобина в крови, затем измерение производится через каждые 24 ч. Обязательно мониторирование концентраций NO и NO₂ в контуре пациента, а также не менее 1 раза/сут. в воздухе помещения, где проводится ингаляция оксида азота.

Риск развития метгемоглобинемии и повышения концентрации NO₂ резко возрастает при использовании дозы более 20 ppm. Если содержание

метгемоглобина более 4%, необходимо снизить концентрацию NO в два раза, если более 7% — ингаляцию прекращают и назначают метиленовый синий внутривенно из расчета 0,05-0,15 мл 1% раствора на 1 кг массы тела.

Нарушение синтеза оксида азота и сигнальный путь, воздействующий посредством растворимой гуанилатциклазы и цГМФ — один из трех основных путей патогенеза ЛГ. Две группы препаратов, воздействующих на путь NO-цГМФ, используются для лечения ЛГ: ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, к которым относится силденафил, таладафил, варденафил, повышающие уровень цГМФ, вызывая вазодилатацию и ремоделирование легочной сосудистой стенки, и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, усиливающие продукцию цГМФ (риоцигуат).

Силденафил

Силденафил — пероральный мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, фармакологический эффект которого связан с повышением внутриклеточной концентрации цГМФ. Увеличение концентрации этого нуклеотида оказывает релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Препарат увеличивает насыщение гемоглобина кислородом венозной и артериальной крови (SaO_2), улучшает показатели легочной гемодинамики и функциональные возможности больных ЛАГ. В многочисленных в т.ч. рандомизированных клинических исследованиях с участием взрослых пациентов показаны улучшение функциональных и гемодинамических показателей у пациентов с ЛАГ на фоне терапии силденафилом. Множество неконтролируемых исследований сообщают о положительных эффектах силденафила при ЛАГ, ХТЭЛГ и ЛГ на фоне легочного фиброза [2, 57].

Силденафил разрешен в США для перорального применения у взрослых больных с ЛАГ с 2005г; для внутривенного применения с 2009г. Первые исследования эффективности силденафила, проведенные в 2005г у 14 детей с ЛАГ показали улучшение дистанции в Т6МХ за 13 нед. приема, а также достоверное снижение среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [57]. В нескольких небольших исследованиях у детей с ПЛГН, иЛАГ, и ЛАГ, ассоциированной с ВПС также показано улучшение функциональных и гемодинамических параметров [81-87].

Первое рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование пероральной формы силденафила у детей STARTS-1 проведено в 2011г. Были обследованы 235 детей с иЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с ВПС в возрасте от 1 года до 17 лет и весом более 8 кг [88]. Дети были рандомизированы на 3 группы: получавшие низкую дозу (10 мг), среднюю дозу (10-40 мг) или высокую дозу

(20–80 мг) силденафила или плацебо перорально 3 раза/сут. на протяжении 16 нед. В результате исследования получено улучшение пикового потребления кислорода, функциональных показателей, снижение среднего давления в легочной артерии у пациентов, получавших средние и высокие дозы силденафила по сравнению с плацебо. Низкие дозы оказались неэффективны. Последующее наблюдение в исследовании STARTS-2 этих же пациентов через 3 года после начала лечения показали, что смертность у этих пациентов составила 9% (5 из 55), 14% (10 из 74), и 20% (20 из 100) в группах, получавших низкие, средние и высокие дозы, соответственно. При этом риск смертности был значительно выше у старших пациентов с иЛАГ, имевших исходно более высокие показатели давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [89]. Случаев смертности не отмечено у пациентов с весом <20 кг и пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС.

В связи с получением этих результатов в Европе и США выпустили разные рекомендации. В 2011г силденафил получил одобрение Европейского медицинского агентства для применения у детей в возрасте старше 1 года (10 мг 3 раза/сут. для пациентов с массой тела <20 кг и 20 мг 3 раза/сут. для пациентов с массой тела ≥20 кг). В связи с более высокой смертностью в группе терапии высокими дозами силденафила в 2013г Европейское медицинское агентство выпустило предупреждение не использовать лекарственное средство в более высоких дозах. FDA в 2013г даже выпустило предупреждение против длительного использования силденафила у детей в возрасте 1–17 лет с ЛАГ, которое в 2014г было уточнено (для применения силденафила у детей “противопоказания отсутствуют”). Силденафил при внутривенном применении может быть эффективен у детей с ПЛГН и в послеоперационном периоде после хирургического вмешательства по поводу ВПС [84, 86], однако до сих пор не были проведены проспективные исследования достаточной доказательной мощности.

В настоящее время силденафил рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском силденафил рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [3–5, 58–62]. Рекомендованная начальная доза 0,3–0,5 мг/кг на прием 4 раза/сут. у детей до 1 года и 3 раза/сут. у детей старше 1 года перорально. Поддерживающая доза: 0,5–1 мг/кг на прием 4 раза/сут. у детей до 1 года и 3 раза/сут. у детей старше 1 года перорально. Для детей с весом от 8 до 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 10 мг на прием 3 раза/сут. перорально. Для детей весом более 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 20 мг на прием 3 раза/сут. перорально.

Силденафил рекомендован детям с бронхолегочной дисплазией, осложненной ЛГ при неэффективности кислородотерапии в течение 4 нед. Максимальная доза в этом случае — 8 мг/кг в сут., разделенная на 3 или 4 приема [81–82].

Стимуляторы гуанилатциклазы

Снижение синтеза и высвобождения NO эндотелиальными клетками легочных сосудов при легочной гипертензии приводит к снижению синтеза NO-зависимой растворимой гуанилатциклазы и трансформации ГМФ в цГМФ, оказывающего непосредственно релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов.

Риоцигуат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы, действующей как совместно с эндогенным NO, а также напрямую, стимулируя растворимую гуанилатциклазу, независимо от наличия NO, усиливает синтез цГМФ, вызывая релаксацию ГМК, препятствуя пролиферации ГМК и агрегации тромбоцитов. Это новый пероральный препарат является еще одним многообещающим инструментом для лечения ЛГ [90–92].

Рандомизированное исследование 443 взрослых больных с симптоматической ЛАГ (PATENT-1), принимавших риоцигуат 2,5 мг 3 раза/сут. показало улучшение переносимости физических нагрузок и ФК, гемодинамических показателей и удлинение времени до ухудшения состояния [91]. При последующем анализе данных пациентов с персистирующей/рецидивирующей ЛАГ после коррекции ВПС с использованием данных, полученных в исследовании PATENT показана хорошая переносимость риоцигуата и улучшение клинических, функциональных и гемодинамических показателей, включая индекс легочного сосудистого сопротивления, дистанцию при Т6МХ, ФК по ВОЗ и уровень NT-pro-BNP [92]. Основные побочные эффекты: синкопе и системная гипотензия были редки и встречались в 1% случаев. Препарат разрешен FDA с 2013г для лечения больных с ЛАГ и ХТЭЛГ II–III ФК как в виде монотерапии, так и в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и простааноидами. Риоцигуат зарегистрирован в РФ в 2015г для лечения ХТЭЛГ у взрослых.

В настоящее время ожидается завершение рандомизированного исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности риоцигуата у детей от 6 до 18 лет.

Простааноиды

Простагландин (PGI₂) — мощный эндогенный медиатор вазодилатации легочного сосудистого русла. Воздействуя посредством циклического аденозинмонофосфата, агонисты простагландина вызывают расслабление гладкомышечных клеток, и как следствие — расширение легочных сосудов; подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток,

снижают легочное сосудистое сопротивление, ингибируя агрегацию тромбоцитов, оказывают анти-тромботическое действие. У больных легочной гипертензией выработка эндотелиальными клетками простациклин-синтазы снижена. Падение концентрации стабильного простациклина в крови сопровождается выраженной вазоконстрикцией, пролиферацией гладкомышечных клеток легочных сосудов и протромботическими реакциями.

Синтетические аналоги эндогенного простациклина применяются с вазодилатирующей и антипролиферативной целью у больных легочной гипертензией с 80-х годов прошлого века. Первые исследования показали увеличение 4-летней выживаемости у детей с иЛАГ до 90%, улучшение гемодинамических и функциональных показателей. Существуют препараты для внутривенного (эпопростенол, трепростинил) и ингаляционного ведения (илопрост).

Эпопростенол — синтетический аналог эндогенного простациклина, впервые примененный в 1979 г для лечения детей с персистирующей легочной гипертензией. Предложенный к применению в 1980-х годах внутривенный эпопростенол, к середине 90-х годов стал золотым стандартом в лечении наиболее тяжелых больных ЛАГ, нереспондеров при остром тесте на вазореактивность и больных, не отвечающих на терапию антагонистами кальция. Разрешен к применению FDA и ЕМА для применения у взрослых больных с идиопатической и наследственной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани III и IV ФК. Применяют эпопростенол в виде непрерывной внутривенной инфузии. Учитывая технические сложности, терапия эпопростенолом возможна только в условиях медицинских центров, специализирующихся на лечении ЛГ. Стартовой дозой эпопростенола является 2 нг/кг/мин, с последующим титрованием от 1 до 2 нг/кг/мин под контролем гемодинамики и клинического состояния. Максимальные дозы внутривенного эпопростенола — 30-90 нг/кг/мин у детей старше 1 года. Препарат нуждается в разведении в щелочном растворе для в/в инфузии, при комнатной температуре, остается стабильным только 8 ч и обладает очень коротким периодом полураспада — 3-5 мин.

Поскольку эпопростенол химически нестабилен при комнатной температуре, для достижения продолжительного эффекта необходимы длительные повторные инфузии в течение суток с помощью специальной системы, упакованной в лед. Последнее обстоятельство вызывает затруднения у активных детей, т.к. увеличивает риск осложнений, включая инфекции, тромбозы катетера и риск его дислокации. Применение препарата может вызвать побочные эффекты в виде покраснения лица, диареи, головной боли. Перерыв в регулярных инфу-

зиях опасен синдромом отмены, возникновением жизнеугрожающего легочного криза.

К сожалению препарат не зарегистрирован на территории РФ, для его назначения требуется процедура Врачебного консилиума.

Илопрост — химически стабильный аналог эндогенного простациклина с периодом полураспада 20-25 мин, используемый как внутривенно, так и ингаляционно. Эффективность и побочные эффекты подобны эпопростенолу, но, поскольку ингаляционный илопрост доставляет вазодилатор непосредственно в сосудистое русло, системные эффекты минимальны. В ответ на введение препарата, происходит изолированное снижение давления в легочной артерии без значимого влияния на системное артериальное давление. При остром тесте илопрост снижает среднее давление в легочной артерии и увеличивает сатурацию артериальной крови. При длительном использовании у детей ингаляционный илопрост достоверно улучшает гемодинамику и функциональный класс.

Ингаляционный илопрост назначается детям с ЛАГ и высоким риском, хотя и вне зарегистрированных показаний, преимущественно в рамках последовательной комбинированной двойной или тройной ЛАГ-специфической терапии в сочетании с антагонистами эндотелиновых рецепторов и/или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа [3-5, 93]. Илопрост был впервые зарегистрирован для ингаляционной терапии взрослых пациентов с ЛАГ в США в 2004 г. Илопрост используется путем простого распыления с помощью небулайзера у детей младшего возраста и в виде специально подобранного аэрозоля у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Ввиду короткого периода полувыведения илопроста ингаляции необходимо применять 6-9 раз за 12-18 ч (каждые 2-3 ч, ежедневно), что требует хорошего взаимодействия с пациентом и высокой приверженности пациента лечению. Рекомендованные дозы илопроста у детей: начальная однократная доза 2,5 мкг (1,25 мкг у детей младшей возрастной группы) с постепенным повышением до 5 мкг при хорошей переносимости ингаляционно. Продолжительность каждой ингаляции — 8-15 мин.

Основными эффектами ингаляционного илопроста являются расширение легочных сосудов и, вероятно, противовоспалительный и сдерживающий ремоделирование эффекты, которые обычно не сопровождаются существенным влиянием на системное артериальное давление. В начале терапии илопростом могут возникать головные боли, боль в челюсти и возможно развитие бронхоконстрикции, поэтому до начала терапии рекомендуется выполнить тесты для оценки функции легких.

Селексипаг

Селексипаг — пероральный высоко селективный агонист рецепторов простациклина с выраженными вазодилатирующими и антипролифератив-

Таблица 6

Рекомендации по специфической терапии ЛАГ [1-8, 52-96]

Рекомендации	Класс убедительности/уровень доказательности рекомендаций
До начала терапии ЛГ рекомендовано проведение катетеризации сердца для верификации диагноза ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная, посткапиллярная) и степени тяжести.	I B
До начала ЛАГ-специфической терапии рекомендовано проведение стратификации риска, включающей комбинацию клинических, гемодинамических и функциональных характеристик больного.	IIa C
БКК рекомендованы детям старше 1 года с ЛАГ I-II ФК при положительном тесте на вазореактивность и сердечном индексе более 2,1 л/мин/м ² ; SaO ₂ венозной крови более 63%; давлении в правом предсердии менее 10 мм рт.ст.	IIa C
БКК не рекомендованы при отрицательном тесте на вазореактивность; пациентам, которым не проводился тест на вазореактивность; пациентам с правожелудочковой недостаточностью (ФК IV по ВОЗ) вне зависимости от ответа на вазореактивный тест; детям до 1 года.	IIa C
У детей с отрицательным тестом на вазореактивность, а также у пациентов с отсутствием или неустойчивым ответом на терапию ЛАГ следует провести стратификацию риска для определения тактики ЛАГ специфической терапии.	IIa C
Назначение специфической терапии рекомендовано ребенку с верифицированной ЛАГ при соблюдении следующих условий: 1) отрицательный тест на вазореактивность, 2) отсутствие или неустойчивый ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов, 3) наличие противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов.	I C
Стартовую специфическую терапию ЛАГ у детей с ФК I-II и низким риском рекомендовано начинать с монотерапии блокатором рецепторов эндотелина бозентаном или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа силденафилом.	I B
При недостаточной эффективности терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом у детей с ЛАГ ФК I-II и низким риском, а также у детей с впервые диагностированной ЛАГ II-III ФК, ранее не получавших ЛАГ-специфической терапии, рекомендовано как можно более раннее назначение комбинированной специфической терапии двумя пероральными препаратами — силденафилом и бозентаном.	IIa C
У детей с ЛАГ III-IV ФК и наличии факторов высокого риска рекомендовано как можно более раннее назначение комбинированной терапии тремя ЛАГ специфическими препаратами. Для этого используются в комбинации блокатор рецепторов эндотелина бозентан перорально, ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил перорально и ингаляционный синтетический аналог эндогенного простагличина илопрост.	IIa C
При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ рекомендовано безотлагательно начать терапию экзогенным аналогом простагличина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил).	IIa C
Ингаляционный NO применяется преимущественно в условиях БИТ и эффективен у пациентов с острым легочным сосудистым кризом и/или резким обострением ЛГ на фоне существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН.	I B
Бозентан рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии.	I B Для детей с синдромом Эйзенменгера I C Для детей без синдрома Эйзенменгера
Амбризентан может быть рекомендован детям старше 5 лет с ЛАГ и низким риском.	IIa C
Мацитентан рекомендован детям старше 12 лет с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии. У пациентов с высоким риском только в составе комбинированной терапии.	IIb C
Силденафил рекомендован детям с ЛАГ и низким риском в качестве монотерапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии.	I B
Силденафил рекомендован детям с бронхолегочной дисплазией, осложненной ЛГ при неэффективности кислородотерапии в течение 4 нед.	IIa B
Илопрост рекомендован детям с ЛАГ и высоким риском в составе комбинированной двойной или тройной ЛАГ-специфической терапии.	IIb C

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, БИТ — блок интенсивной терапии, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

ными свойствами. В пилотном клиническом рандомизированном исследовании с участием пациентов с ЛАГ, получавших стабильные дозы АРЭ и/или ингибитора ФДЭ-5, селексиаг способствовал снижению легочного сосудистого сопротивления после 17 нед. терапии, по сравнению с плацебо [94].

В последующем эффективность и безопасность показана в двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (GRIPHON) с участием 1156 взрослых больных с ЛАГ, получавших препарат как в монотерапии, так и в комбинации с антагонистом эндотелиновых рецепторов и ингибитором

Таблица 7

Рекомендации по паллиативному хирургическому лечению ЛАГ [1-8, 97-106]

Детям с ЛГ III-IV ФК рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности паллиативного хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса).	I	C
Атриосептостомия рекомендована детям старшей возрастной группы с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии.	IIa	C
Легочно-аортальный анастомоз Поттса рекомендован детям младшей возрастной группы с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии.	IIb	C
Легочно-аортальный анастомоз Поттса рекомендован детям с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии и высоком техническом риске атриосептостомии.	IIb	C
Пациентам с быстро прогрессирующей ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии показана консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких.	I	C

фосфодиэстеразы 5 типа [95]. В этом масштабном, рандомизированном исследовании селексипаг показал снижение риска возникновения событий прогрессирования заболевания и смертности (конечная точка: смерть по любой причине или ухудшение, связанное с ЛАГ, наступившие до окончания периода терапии), по сравнению с плацебо на 40%. Явление из первичной конечной точки было отмечено у 397 пациентов — 41,6% из них были из группы плацебо и 27% — из группы селексипага. Значимых различий между двумя группами исследования по показателям смертности выявлено не было. За счет высокой селективности рецепторов простаглицлина селексипаг может оказывать влияние на все три звена патогенеза ЛАГ. В дозе от 200 до 1600 мг 2 раза/сут. Разрешен FDA с декабря 2015г, в Евросоюзе с 2016г, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной медикаментозной терапии, направленной на три ключевых звена патогенеза ЛГ.

В небольшом исследовании детей и молодых людей (средний возраст $16,5 \pm 5,7$ лет) с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС, селексипаг показал хорошую переносимость и отсутствие ухудшений при переходе с внутривенного или ингаляционного трепростинила [96].

В скором времени ожидаются результаты рандомизированного исследования с применением селексипага у детей с ЛАГ.

Суммарно рекомендации по специфической терапии легочной артериальной гипертензии представлены в таблице 6.

Паллиативное хирургическое лечение

Детям с ЛГ III-IV ФК рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности паллиативного хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса) (таблица 7) [1-8, 97].

Для предотвращения появления признаков выраженной правожелудочковой недостаточности у пациентов с тяжелой и рефрактерной ЛАГ может

быть сформирован шунт со сбросом справа налево с целью снижения давления в правых отделах сердца, увеличения и поддержания сердечного выброса. При таких вмешательствах наблюдается гемодинамическая ситуация, сходная с патофизиологической ситуацией пациентов с синдромом Эйзенменгера, у которых систолическая функция правого желудочка сохраняется на адекватном уровне в течение более длительного времени, и у которых поэтому отмечается более длительная выживаемость, чем у пациентов с иЛАГ без такого уменьшающего давление шунта [97-100].

Атриосептостомия — наиболее часто выполняемое вмешательство, которое используется для паллиативной терапии у пациентов с прогрессирующей ЛГ и правожелудочковой недостаточностью [97-106]. Вопрос о выполнении процедуры можно рассматривать у пациентов с III и IV ФК и рецидивирующими обморочными состояниями, при неэффективности комбинированной медикаментозной терапии, а также в качестве паллиативного вмешательства как переходного этапа к трансплантации, повышающего шансы на выживаемость в период ожидания донорского органа (таблица 7) [97-106]. Операция способствует уменьшению симптомов и улучшению качества жизни у детей с ЛАГ.

С учетом факторов риска определены следующие противопоказания для выполнения атриосептостомии:

- 1) среднее давление в правом предсердии >20 мм рт.ст.;
- 2) насыщение артериальной крови кислородом в покое $<90\%$;
- 3) тяжелая правожелудочковая недостаточность;
- 4) пациенты с возможным скорым летальным исходом.

Наложение анастомоза Поттса при супрасистемной ЛГ считается более предпочтительным вмешательством по сравнению с атриосептостомией, поскольку обеспечивает высокое насыщение крови

кислородом в коронарных артериях и сосудах ЦНС и вызывает недостаточное насыщение крови кислородом только в сосудах нижней части тела [105–106]. Эта хирургическая процедура заключается в формировании сообщения между левой легочной артерией и нисходящей частью аорты, которое обеспечивает сброс крови справа налево, аналогично ситуации у пациентов с синдромом Эйзенменгера, обусловленным наличием открытого артериального протока.

Возможность процедуры можно рассматривать у пациентов с супрасистемной ЛГ, рефрактерной к любой медикаментозной терапии, включая комбинированную терапию, с IV ФК по ВОЗ.

Паллиативные хирургические операции рассматриваются не в качестве “терапии отчаяния” или “моста к трансплантации”, а в качестве самостоятельного метода, показавшего свою эффективность в лечении ЛГ и проводимого на территории Российской Федерации для детского контингента больных (таблица 7).

Денервация легочной артерии

Обоснованием для процедуры денервации легочной артерии служит то, что барорецепторы и симпатические нервные волокна расположены в области или вблизи бифуркации ствола легочной артерии. В двух небольших пилотных исследованиях были продемонстрированы некоторые благоприятные эффекты процедуры денервации в отношении толерантности к физической нагрузке и симптоматики у взрослых пациентов с ЛАГ в течение 3 и 12 мес. наблюдения [107, 108]. Данные

по эффективности процедуры денервации легочной артерии у детей с ЛАГ отсутствуют.

Трансплантация легких

Пациентам с быстро прогрессирующей ЛГ III–IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности, проводимой ЛАГ-специфической терапии показана консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких [1–8].

Заключение

ЛГ у детей — гетерогенная группа заболеваний, имеющая этиологические, эпидемиологические, гемодинамические, клинические особенности, что изначально приводило к худшей выживаемости больных детской популяции до эпохи специфической терапии. Революционные изменения, произошедшие в нашем понимании фундаментальных молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза ЛАГ, привели к появлению нескольких групп препаратов для целевой специфической терапии ЛАГ, три из которых уже применяются в ежедневной педиатрической практике. Разработка новой стратегии терапии больных с ЛГ способствовала улучшению клинического и функционального состояния, увеличению выживаемости больных этой группы, однако ЛГ остается хроническим, неизлечимым заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Настоящая статья является результатом консенсуса экспертов и представляет современные алгоритмы и стратегию терапии детей с ЛГ.

Литература

1. Bockeria LA, Gorbachev SV, Shkol'nikova MA. Pulmonary hypertension in children. Moscow, 2013. 416 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьникова М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва, 2013. 416 с.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016; 37:67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Paediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl): D117–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028
4. Abman S, Hansmann G, Archer S, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015;132:2037–99.
5. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khalik H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart 2016; 102: ii86–ii100. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309132
6. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. Heart 2016; 102: ii1–13. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307792
7. Bockeria LA, Gorbachev SV, Schmalz AA, et al. Pediatric hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. Clinical guidelines. M.: A.N. Bakulev center. 2015. (In Russ.) Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. и др. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2015.
8. Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Hypertension vascular lung disease associated with congenital heart disease. In the book.: Pediatric cardiac surgery. Manual for doctors. M., 2016: 833–50. (In Russ.) Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. М., 2016: 833–50.
9. Schmalz AA, Belkin MV, Gorbachev SV. Specific pulmonary vasodilators after the surgery, Fontaine. Children's diseases of the heart and blood vessels. 2017; 14 (1): 16–25. (In Russ.) Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилаторы после операции Фонтана. Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 14 (1): 16–25. DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24
10. Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:13S–24S.
11. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest. 2008;118(7):2372–9.
12. Zijlstra W, Douwes J, Rosenzweig E, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. J Am Coll Cardiol. 2014;63(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.575
13. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–9.
14. Haworth S, Hislop A. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. Heart. 2009;95(4):312–7.
15. Barst R, McGoon M, Elliott C, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Circulation. 2012;125(1):113–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591
16. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016 May;102 Suppl 2:ii49–56. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308591.
17. Stewart D, Cogan J, Kramer M, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? Chest. 2007;132:798–808.

18. Lo S, Liu J, Chen F, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:643–50. DOI: 10.1007/s10545-011-9313-9.
19. Alghamdi M, Steinrath M, Panagiotopoulos C, et al. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:872–4. DOI: 10.1007/s00246-010-9704-y.
20. Peacock A, Murphy N, McMurray J, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2007;30:104–9.
21. Moledina S, Hislop A, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–6.
22. Soubrier F, Chung W, Machado R, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24; 62 (25 Suppl):D13–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
23. Roberts K, McElroy J, Wong W, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004;24:371–4.
24. Sztymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1377–83.
25. Runo J, Vnencak-Jones C, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:889–94.
26. Ji R, Meng J, et al. Functional changes in pulmonary arterial endothelial cells associated with BMPR2 mutations. *PLoS One*. 2014;9(9):e106703. DOI: 10.1371/journal.pone.0106703
27. Klinger J. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28(1):143–67.
28. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 321–7. DOI: 10.1183/09059180.00004812
29. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227–37.
30. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
31. Cerro M, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:286–98.
32. Lammers A, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:280–5.
33. Humbert M, Sitbon O, Chataout A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
34. Peacock A, Murphy N, McMurray J, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104–9.
35. van Loon R, Roofthoof M, Hillege H, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584
36. Van Loon R, Roofthoof M, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr*. 2009;155:176–82.
37. Barst R, Ertel S, Beghetti M, Ivy D. Pulmonary arterial hypertension: A comparison between children and adults. *Eur Respir J*. 2011;37(3):665–77. DOI: 10.1183/09031936.00056110.
38. Berger R, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: A registry study. *Lancet*. 2012;379(9815):537–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
39. Fraisse A, Jais X, Schleich J, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(2):66–74.
40. Van Albada M, Looft F, Fokkema R, et al. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res*. 2008;63(3):321–7.
41. Berger R, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(118):321–30.
42. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al. Pediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with treatment recommendations. *Pediatrics*. 2010;126:e1261–e1318.
43. Maslach-Hubbard A, Bratton S. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med* 2013; 2(4): 29–39. DOI: 10.5492/wjccm.v2.i4.29
44. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1682–7.
45. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol*. 2013; 112: 720–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.051.
46. Calvier L, Legchenko E, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102: 390–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308365.
47. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):652–60.
48. Perros F, Rancoux B, Izicki M, et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.050
49. Farha S, Saygin D, Park M, et al. Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial. *JCI Insight*. 2017;2(16):e95240. DOI: 10.1172/jci.insight.95240.
50. Rich S, Seidltz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114: 787–792
51. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012; 7: 268–76.
52. Barst R, Maislin G, Fishman A. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99(9):1197–208.
53. Douwes J, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: Occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3137–46.
54. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105–11.
55. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102:ii23–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307340.
56. Hislop A, Moledina S, Foster H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2011;38(1):70–7.
57. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelvemonth clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274–80.
58. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar U, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1007–10.
59. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2012;155(3):378–82.
60. Porhownik N, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. *Can Respir J*. 2008;15(8):427–30.
61. Mathai S, Garg R, Fisher M, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(3):469–75.
62. Douwes J, Roofthoof M, Van Loon RL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*. 2014;100(3):224–30. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304895.
63. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 (suppl 3):25–31.
64. van Loon R, Hoendermis E, Duffels M, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J*. 2007;154:776–82.
65. Gorbachevsky SV, Belkin VM, Schmaltz AA, Albasov RA. The Use of Bosentan in patients with a complicated course of hemodynamic correction of a functionally single ventricle and pulmonary hypertension the original. *Bulletin of the A. N. Bakulev center. Russian Academy of medical Sciences of cardiovascular disease*. 2015; 16 (S3): 14. (In Russ.) Горбачевский С. В., Белкина М. В., Шмальц А. А. Айбазов Р. А. Применение Бозентана у больных с осложненным течением гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка и исходной легочной гипертензией. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16 (S3): 14.
66. Barst R, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):372–82.
67. Rosenzweig E, Ivy D, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):697–704.
68. Beghetti M, Hoepfer M, Kiely D, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results From The European Postmarketing Surveillance Program. *Pediatr Res*. 2008;64(2):200–4.
69. Ivy D, Rosenzweig E, Lemarie J, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1332–8.
70. Taguchi M, Ichida F, Hirono K, et al. Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26:280–7.
71. Beghetti M, Haworth S, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: The FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):948–55.

72. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the paediatric FormUlation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 52–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.080.
73. Berger R, Gehin M, Beghetti M, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;83(8):1734–44. DOI: 10.1111/bcp.13267
74. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117:3010–9.
75. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107:1381–5.
76. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2012;48:27–34.
77. Souza RO, Pulido T, Channick R, et al. Long-Term Survival and Safety with Macitentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the SERAPHIN Study and Its Open-Label Extension. *Pharmacological treatment of pulmonary hypertension* 2017; May 1: A2294.
78. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105(pt 1):14–20.
79. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol.* 2012;39:149–64.
80. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *JPediatr.* 2007; 150:235–40.
81. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1082–6.
82. Mourani P, Sontag M, Ivy D, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009;154:379–84.
83. Xia Y, Yan W, Chen H. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of high altitude heart disease associated with severe pulmonary arterial hypertension in children: a preliminary evaluation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(7):745–8.
84. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol.* 2010;27(3):225–30.
85. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006;117(4):1077–83.
86. El Midany A, Mostafa E, Azab S, Hassan GA. Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(6):963–8.
87. Michelakis E, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108(17):2066–9.
88. Barst R, Ivy D, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125(2):324–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
89. Barst R, Beghetti M, Pulido T, Layton G. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naïve Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2014;129:1914–23.
90. Ghofrani H, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–40.
91. Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1314–22.
92. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2015;101:1792–9.
93. Ivy D, Doran A, Smith K, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:161–16.
94. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 874–80.
95. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2522–33.
96. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, et al. Single-Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population. *Pediatr Cardiol* (2017). DOI: 10.1007/s00246-017-1677-7.
97. Micheletti A, Hislop A, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2006;92(7):969–72.
98. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S67–77.
99. Gorbachevskiy S, Shmalts A, Zaets S. Potts Shunt in Patients with Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension: Does the Size Matter? *Anatomy & Physiology* 2017;7(2): e140.
100. Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 376–80.
101. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2004;350(6):623.
102. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2015; 47: e105–10.
103. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, et al. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: e18–20.
104. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 381–7.
105. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Belkina MV, et al. Potts Anastomosis in children with pulmonary hypertension: 7 operations in one clinic and a review of world experience. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2016; 13. 4: 189–98. (In Russ.) Горбачевский С. В., Шмальц А. А., Белкина М. В., и др. Анастомоз Поттса у детей с легочной гипертензией: 7 операций в одной клинике и обзор мирового опыта. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2016; 13. 4: 189–98.
106. Shmalts AA, Nishonov NA. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 5: 18–25. (In Russ.) Шмальц А. А., Нишонов Н. А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 5: 18–25.
107. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1092–100.
108. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8: e002837.

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018

5-6 июня 2018г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Национальное общество профилактической кардиологии приглашает Вас принять участие в работе XI Международной конференции “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018”, которая состоится 5-6 июня 2018г в г. Москве.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза.

Конференция аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия: новые подходы
- Пути повышения эффективности гипотензивной терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к приему препаратов
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании

помощи лицам высокого риска и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями

- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад.

Победители Конкурса молодых ученых и Конкурса на лучший постерный доклад награждаются Дипломами Общества профилактической кардиологии и ценными призами.

Полная научная программа Конференции будет размещена на сайте www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2018г.

Информация о мероприятии представлена на сайтах наших информационных партнеров: “Российский кардиологический журнал”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Кардиология”, “Профилактическая медицина”, “Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии”.

Регистрация

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно. Регистрационного взноса нет.

Всем участникам Конференции будут предоставлены именные бейджи.

Электронная регистрация осуществляется на сайте www.cardioprevent.ru до 1 июня 2018г. Позже регистрация возможно только на Конференции на стойках регистрации.

После регистрации участнику выдаются материалы Конференции.

Формы участия в Конференции

Доклады:

- Приглашенный докладчик
- Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения — 15 минут. Демонстрационный материал просим подготовить в формате PowerPoint.

- Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна.

Правила оформления стендовых сообщений (постеров)

Размер постера: 90 см по горизонтали и 110-150 см по вертикали, включая название.

Разделы постера: название, список авторов (фамилия докладчика подчеркивается), учреждение; краткое введение и цель исследования; материал и методы исследования; результаты (возможно с иллюстрациями: рисунками, графиками, таблицами); выводы. Название, список авторов и резюме исследования должны быть представлены на 2 языках — русском и английском. В рамках постерных сессий экспертной комиссией будут отобраны лучшие постерные доклады, авторы которых будут премированы.

Для наших партнеров:

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

— Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения для врачей и медицинских работников в дни работы Конференции (5-6 июня 2018г).

— Сателлитные симпозиумы.

Ожидаемое число участников Конференции по опыту прошлых лет — 1000-1500 человек.

Заявки на участие в научной программе, выставке и на размещение информации в официальных материалах Конференции принимаются Оргкомитетом до 10 апреля 2018г. Формы участия в Конференции можно обсудить с ответственным секретарем Конференции.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел./факс +7 (499) 553-69-32; e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru. Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 (499) 553-68-71; aausheva@gnicpm.ru.

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
Самарский областной клинический кардиологический диспансер**

7-я Всероссийская конференция

“Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы”

**19-20 октября 2018 года
Самара**

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.
14. Сестринское дело в кардиологии

Заявки на выступление направлять: до 01 июля 2017 года на e-mail: duplyakov@yahoo.com д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным на сайте правилам.

- Подача тезисов открывается **01 апреля 2018 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2018 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — представление результатов собственных исследований и клинических случаев (подробности на сайте www.samaracardio.ru)

Сессия рабочей группы РКО “Сестринское дело в кардиологии” и сессия студентов медицинских вузов (подробности на сайте www.samaracardio.ru)

Место проведения:

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого 99

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micepartner.ru

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*



ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/5мг

ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/10мг

ПРЕСТИЛОЛ®
10мг/10мг

Артериальная гипертензия

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

1. **Анализ РСКТ-методом** (методом трансформации Фурье) выявил следующие частоты: 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5; 10; 10,5; 11; 11,5; 12; 12,5; 13; 13,5; 14; 14,5; 15; 15,5; 16; 16,5; 17; 17,5; 18; 18,5; 19; 19,5; 20; 20,5; 21; 21,5; 22; 22,5; 23; 23,5; 24; 24,5; 25; 25,5; 26; 26,5; 27; 27,5; 28; 28,5; 29; 29,5; 30; 30,5; 31; 31,5; 32; 32,5; 33; 33,5; 34; 34,5; 35; 35,5; 36; 36,5; 37; 37,5; 38; 38,5; 39; 39,5; 40; 40,5; 41; 41,5; 42; 42,5; 43; 43,5; 44; 44,5; 45; 45,5; 46; 46,5; 47; 47,5; 48; 48,5; 49; 49,5; 50; 50,5; 51; 51,5; 52; 52,5; 53; 53,5; 54; 54,5; 55; 55,5; 56; 56,5; 57; 57,5; 58; 58,5; 59; 59,5; 60; 60,5; 61; 61,5; 62; 62,5; 63; 63,5; 64; 64,5; 65; 65,5; 66; 66,5; 67; 67,5; 68; 68,5; 69; 69,5; 70; 70,5; 71; 71,5; 72; 72,5; 73; 73,5; 74; 74,5; 75; 75,5; 76; 76,5; 77; 77,5; 78; 78,5; 79; 79,5; 80; 80,5; 81; 81,5; 82; 82,5; 83; 83,5; 84; 84,5; 85; 85,5; 86; 86,5; 87; 87,5; 88; 88,5; 89; 89,5; 90; 90,5; 91; 91,5; 92; 92,5; 93; 93,5; 94; 94,5; 95; 95,5; 96; 96,5; 97; 97,5; 98; 98,5; 99; 99,5; 100; 100,5; 101; 101,5; 102; 102,5; 103; 103,5; 104; 104,5; 105; 105,5; 106; 106,5; 107; 107,5; 108; 108,5; 109; 109,5; 110; 110,5; 111; 111,5; 112; 112,5; 113; 113,5; 114; 114,5; 115; 115,5; 116; 116,5; 117; 117,5; 118; 118,5; 119; 119,5; 120; 120,5; 121; 121,5; 122; 122,5; 123; 123,5; 124; 124,5; 125; 125,5; 126; 126,5; 127; 127,5; 128; 128,5; 129; 129,5; 130; 130,5; 131; 131,5; 132; 132,5; 133; 133,5; 134; 134,5; 135; 135,5; 136; 136,5; 137; 137,5; 138; 138,5; 139; 139,5; 140; 140,5; 141; 141,5; 142; 142,5; 143; 143,5; 144; 144,5; 145; 145,5; 146; 146,5; 147; 147,5; 148; 148,5; 149; 149,5; 150; 150,5; 151; 151,5; 152; 152,5; 153; 153,5; 154; 154,5; 155; 155,5; 156; 156,5; 157; 157,5; 158; 158,5; 159; 159,5; 160; 160,5; 161; 161,5; 162; 162,5; 163; 163,5; 164; 164,5; 165; 165,5; 166; 166,5; 167; 167,5; 168; 168,5; 169; 169,5; 170; 170,5; 171; 171,5; 172; 172,5; 173; 173,5; 174; 174,5; 175; 175,5; 176; 176,5; 177; 177,5; 178; 178,5; 179; 179,5; 180; 180,5; 181; 181,5; 182; 182,5; 183; 183,5; 184; 184,5; 185; 185,5; 186; 186,5; 187; 187,5; 188; 188,5; 189; 189,5; 190; 190,5; 191; 191,5; 192; 192,5; 193; 193,5; 194; 194,5; 195; 195,5; 196; 196,5; 197; 197,5; 198; 198,5; 199; 199,5; 200; 200,5; 201; 201,5; 202; 202,5; 203; 203,5; 204; 204,5; 205; 205,5; 206; 206,5; 207; 207,5; 208; 208,5; 209; 209,5; 210; 210,5; 211; 211,5; 212; 212,5; 213; 213,5; 214; 214,5; 215; 215,5; 216; 216,5; 217; 217,5; 218; 218,5; 219; 219,5; 220; 220,5; 221; 221,5; 222; 222,5; 223; 223,5; 224; 224,5; 225; 225,5; 226; 226,5; 227; 227,5; 228; 228,5; 229; 229,5; 230; 230,5; 231; 231,5; 232; 232,5; 233; 233,5; 234; 234,5; 235; 235,5; 236; 236,5; 237; 237,5; 238; 238,5; 239; 239,5; 240; 240,5; 241; 241,5; 242; 242,5; 243; 243,5; 244; 244,5; 245; 245,5; 246; 246,5; 247; 247,5; 248; 248,5; 249; 249,5; 250; 250,5; 251; 251,5; 252; 252,5; 253; 253,5; 254; 254,5; 255; 255,5; 256; 256,5; 257; 257,5; 258; 258,5; 259; 259,5; 260; 260,5; 261; 261,5; 262; 262,5; 263; 263,5; 264; 264,5; 265; 265,5; 266; 266,5; 267; 267,5; 268; 268,5; 269; 269,5; 270; 270,5; 271; 271,5; 272; 272,5; 273; 273,5; 274; 274,5; 275; 275,5; 276; 276,5; 277; 277,5; 278; 278,5; 279; 279,5; 280; 280,5; 281; 281,5; 282; 282,5; 283; 283,5; 284; 284,5; 285; 285,5; 286; 286,5; 287; 287,5; 288; 288,5; 289; 289,5; 290; 290,5; 291; 291,5; 292; 292,5; 293; 293,5; 294; 294,5; 295; 295,5; 296; 296,5; 297; 297,5; 298; 298,5; 299; 299,5; 300; 300,5; 301; 301,5; 302; 302,5; 303; 303,5; 304; 304,5; 305; 305,5; 306; 306,5; 307; 307,5; 308; 308,5; 309; 309,5; 310; 310,5; 311; 311,5; 312; 312,5; 313; 313,5; 314; 314,5; 315; 315,5; 316; 316,5; 317; 317,5; 318; 318,5; 319; 319,5; 320; 320,5; 321; 321,5; 322; 322,5; 323; 323,5; 324; 324,5; 325; 325,5; 326; 326,5; 327; 327,5; 328; 328,5; 329; 329,5; 330; 330,5; 331; 331,5; 332; 332,5; 333; 333,5; 334; 334,5; 335; 335,5; 336; 336,5; 337; 337,5; 338; 338,5; 339; 339,5; 340; 340,5; 341; 341,5; 342; 342,5; 343; 343,5; 344; 344,5; 345; 345,5; 346; 346,5; 347; 347,5; 348; 348,5; 349; 349,5; 350; 350,5; 351; 351,5; 352; 352,5; 353; 353,5; 354; 354,5; 355;

АО «Сервис». 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru
 ** Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к институтам по медицинскому применению лекарственных препаратов

Материал предназначен для специалистов



Траклир® ДТ 32 мг

Бозентан

Единственный пероральный препарат
в специальной лекарственной форме
для лечения ЛАГ* у детей



Траклир® для меня



* ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия

-  Точное дозирование в зависимости от веса ребёнка
-  Блистер с двойной защитой от детей
-  Легко делимая таблетка
-  Хорошо растворяется в воде
-  Показан для детей раннего возраста
-  Приятный для ребёнка фруктовый вкус и аромат

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРАКЛИР® ДТ

Антагонист эндотелиновых рецепторов. **Показания:** Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II-III функционального класса по классификации ВОЗ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения клинических симптомов, включая: первичную (идиопатическую и наследственную) ЛАГ; вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения лёгких; ЛАГ, ассоциированную с врождёнными пороками сердца и с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата; печёночная недостаточность умеренной и тяжёлой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью); исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза от верхней границы нормы; тяжёлая артериальная гипотензия; одновременный приём циклоспорина А; беременность; применение у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные); применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв; персистирующая ЛАГ новорождённых; детский возраст до 3-х месяцев при ЛАГ; фенилкетонурия (препарат содержит аспартам). **С осторожностью:** артериальная гипотензия; применение у детей в возрасте до 2-х лет (опыт клинического применения ограничен). **Побочное действие:** наиболее часто встречались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит, повышение температуры тела, рвота, бронхит, боли в животе и диарея. **Способ применения и дозы:** внутрь 2 мг/кг массы тела утром и вечером.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.