

Российское кардиологическое общество  
Национальный медицинский исследовательский  
центр профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

[www.ros cardio.ru](http://www.ros cardio.ru)

№ 3, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2007г.	2007г.	2007г.	2007г.
12,0	12,8	21,4	
88,0	86,0	87,1	81,4
0,0	0,0	0,0	0,0

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



### Официальный сайт журнала:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/index>

### Официальный сайт издательства:

<http://roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>

### Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/CardiovascularTherapyPrevention/>

### Правила для авторов:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

### Политика журнала:

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope>

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактировании и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

#### 1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внёсшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

#### 2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

#### 3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

#### 4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.

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, EBSCO  
Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2016) 3,940  
импакт-фактор (2016) 1,403

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

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Информация о подписке:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://www.roscardio.ru/ru/subscription)

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

Издательство:  
ООО "Силицея-Полиграф"  
115478, Москва, а/я 509;  
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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](mailto: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 3'2018 / Vol.17 3'2018

### 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

*Мамедов М. Н. (Москва)*

### Редакционная коллегия

*Бойцов С. А. (Москва)*

*Бритов А. Н. (Москва)*

*Бубнова М. Г. (Москва)*

*Васюк Ю. А. (Москва)*

*Вебер В. Р. (Великий Новгород)*

*Габинский Я. Л. (Екатеринбург)*

*Галлявич А. С. (Казань)*

*Глезер М. Г. (Москва)*

*Гринштейн Ю. И. (Красноярск)*

*Довгалевский П. Я. (Саратов)*

*Драпкина О. М. (Москва)*

*Задюченко В. С. (Москва)*

*Кобалава Ж. Д. (Москва)*

*Кухарчук В. В. (Москва)*

*Мамедов М. Н. (Москва)*

*Мартынов А. И. (Москва)*

*Марцевич С. Ю. (Москва)*

*Мацкеплишвили С. Т. (Москва)*

*Небиеридзе Д. В. (Москва)*

*Недогода С. В. (Волгоград)*

*Подзолков В. И. (Москва)*

*Поздняков Ю. М. (Жуковский)*

*Симонова Г. И. (Новосибирск)*

*Тюрин В. П. (Москва)*

*Фишман Б. Б. (Великий Новгород)*

*Чазова И. Е. (Москва)*

*Шальнова С. А. (Москва)*

*Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)*

*Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)*

*Габинский В. Л. (Атланта, США)*

*Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)*

### Редактор

*Киселева Н. В. (Москва)*

### Шеф-редактор

*Родионова Ю. В. (Москва)*

### Выпускающий редактор

*Рыжова Е. В. (Москва)*

### Корректор

*Чекрыгина Л. Л. (Москва)*

### Ответственный переводчик

*Таратухин Е. О. (Москва)*

### Компьютерная верстка

*Андреева В. Ю. (Москва)*

*Морозова Е. Ю. (Москва)*

### Адрес Редакции:

101990, Москва,  
Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: [oganov@gnicpm.ru](mailto:oganov@gnicpm.ru); [www.roscardio.ru](http://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

*Mamedov M. N. (Moscow)*

### Editorial board

*Boytsov S. A. (Moscow)*

*Britov A. N. (Moscow)*

*Bubnova M. G. (Moscow)*

*Vasyuk Yu. A. (Moscow)*

*Weber V. R. (Velikiy Novgorod)*

*Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)*

*Galjovich A. S. (Kazan')*

*Glezer M. G. (Moscow)*

*Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)*

*Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)*

*Drapkina O. M. (Moscow)*

*Zadionchenko V. C. (Moscow)*

*Kobalava Zh. D. (Moscow)*

*Kukharchuk V. V. (Moscow)*

*Mamedov M. N. (Moscow)*

*Martynov A. I. (Moscow)*

*Martsevich S. Yu. (Moscow)*

*Matskeplishvili S. I. (Moscow)*

*Nebieridze D. V. (Moscow)*

*Nedogoda S. V. (Volgograd)*

*Podzolkov V. I. (Moscow)*

*Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)*

*Simonova G. I. (Novosibirsk)*

*Tyurin V. P. (Moscow)*

*Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)*

*Chazova I. E. (Moscow)*

*Shalnova S. A. (Moscow)*

*Shljahto E. V. (St-Petersburg)*

*Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)*

*Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)*

*Chumburidze V. V. (Tbilisi, Georgia)*

### Senior editor

*Kisseleva N. V. (Moscow)*

### Managing editors

*Rodionova Yu. V. (Moscow)*

*Ryzhova E. V. (Moscow)*

### Proofreader

*Chekrygina L. L. (Moscow)*

### Translator

*Taratukhin E. O. (Moscow)*

### Design, desktop publishing

*Andreeva V. Yu. (Moscow)*

*Morozova E. Yu. (Moscow)*

### Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,  
Moscow 101990, Russia

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

+7 (495) 553 69 53

e-mail: [oganov@gnicpm.ru](mailto:oganov@gnicpm.ru); [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

## Содержание

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

Ефанов А. Ю., Вялкина Ю. А., Петрова Ю. А., Сафиуллина З. М., Абатурова О. В., Шалаев С. В.  
Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией различного кардиоваскулярного риска (по данным регистра больных хроническими неинфекционными заболеваниями в Тюменской области)

#### Ишемическая болезнь сердца

Шальнова С. А., Деев А. Д., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Шепель Р. Н., Ротарь О. П., Недогода С. В., Шабунова А. А., Черных Т. М., Романчук С. В., Индукаева Е. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Дупляков Д. В., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Толпаров Г. В., Кулакова Н. В., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ  
Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца

#### Сахарный диабет

Драпкина О. М., Гегенава Б. Б.  
N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

#### Гиперлипидемия

Сивков А. С., Ших Е. В., Осадчук М. А., Сивкова С. К., Киреева Н. В., Чернусь Н. П.  
Комплексная оценка эффективности широко применяемых статинов в клинической практике

#### Кардиоренальный синдром

Наумов Я. А., Шевченко О. П., Орлова И. Ю., Фарадзхов Р. А., Наумова Н. А.  
Показатели системы гемостаза при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы

#### Мозговой инсульт

Клочихина О. А., Стаховская Л. В., Полунина Е. А.  
Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра

#### Разное

Ларина В. Н., Миронова Т. Н., Елфимова Е. М., Алексеева Т. А., Старостин И. В., Сидорова В. П., Литвин А. Ю.

Возможность раннего выявления нарушений дыхания во сне обструктивного характера на амбулаторном этапе

#### Эпидемиология и профилактика

Камалова Ф. М., Нигматуллина Н. А.  
Помесячная смертность от всех причин и болезней системы кровообращения как индикатор процесса охраны здоровья сельского населения в различных административно-территориальных образованиях Республики Татарстан

## Contents

### Original articles

#### Arterial hypertension

Efanov A. Yu., Vyalkina Yu. A., Petrova Yu. A., Safiullina Z. M., Abaturova O. V., Shalaev S. V.  
Specifics of antihypertension therapy in hypertensives of various cardiovascular risk (by the Registry of chronic non-communicable diseases in Tyumenskaya oblast)

#### Ischemic heart disease

Shalnova S. A., Deev A. D., Muromtseva G. A., Balanova J. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Shepel R. N., Rotar O. P., Nedogoda S. V., Shabunova A. A., Chernykh T. M., Romanchuk S. V., Indukaeva E. V., Grinstein Y. I., Libis R. A., Duplyakov D. V., Trubacheva I. A., Efanov A. Y., Tolparov G. V., Kulakova N. V., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Drapkina O. M. on behalf of the ESSE-RF Study participants  
Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease

#### Diabetes mellitus

Drapkina O. M., Gegenava B. B.  
N-terminal propeptide of collagen type III as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes

#### Hyperlipidemia

Sivkov A. S., Shih E. V., Osadchuk M. A., Sivkova S. K., Kireeva N. V., Chernus N. P.  
Complex assessment of efficacy of statins prescribed at most by clinicians

#### Cardiorenal syndrome

Naumov Ya. A., Shevchenko O. P., Orlova I. Ju., Faradzkhov R. A., Naumova N. A.  
The measurements of blood clotting in cardiorenal syndrome in elderly

#### Cerebral stroke

Klochikhina O. A., Stakhovskaya L. V., Polunina E. A.  
Prediction of probability of the long term fatal outcome of stroke by the data of territory and populational registry

#### Miscellaneous

Larina V. N., Mironova T. N., Elfimova E. M., Alekseeva T. A., Starostin I. V., Sidorova V. P., Litvin A. Yu.  
Opportunities for early outpatient diagnostics of obstructive sleep disordered breathing

#### Epidemiology and prevention

Kamalova F. M., Nigmatullina N. A.  
Monthly all-cause and cardiovascular mortality as an indicator of the process of healthcare in rural settlements in various districts of Tatarstan Republic

Казидеева Е. Н., Сергунина И. Н., Венеццева Ю. Л.  
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний  
и их динамика у работников локомотивных бригад

53

Kazidaeva E. N., Sergunina I. N., Venetseva Yu. L.  
Dynamics of cardiovascular risk factors in railway crews

Максимов С. А., Цыганкова Д. П., Артамонова Г. В.  
Связь сочетания курения и употребления алкоголя  
с ишемической болезнью сердца и ее факторами  
риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

59

Maksimov S. A., Tsygankova D. P., Artamonova G. V.  
The relation of smoking and alcohol consumption with  
coronary heart disease and its risk factors (ESSE-RF in  
Kemerovskaya region)

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

65

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

Динамика распространенности по обращаемости  
артериальной гипертензии, ишемической болезни  
сердца и их осложнений в течение 6 лет у жителей  
сельской местности

Dynamics of the prevalence by visit of arterial  
hypertension, coronary heart disease and complications  
during 6 years in rural areas inhabitants

### Мнение по проблеме

### Opinion on a problem

Уддин Л. Н., Габитова М. А., Соколова А. А.,  
Морозова Н. С., Напалков Д. А., Вычужанин Д. В.,  
Егоров А. В., Фомин В. В.

71

Uddin L. N., Gabitova M. A., Sokolova A. A.,  
Morozova N. S., Napalkov D. A., Vychuzhanin D. V.,  
Egorov A. V., Fomin V. V.

Сравнительная оценка различных схем  
периоперационной антикоагулянтной терапии  
у пациентов с фибрилляцией предсердий,  
нуждающихся в плановом хирургическом  
лечении

Comparison of schemes of perioperational  
anticoagulation in atrial fibrillation patients demanding  
for surgery

Шарвадзе Г. Г., Далари Р. Р., Марданов Б. У.,  
Мамедов М. Н.

79

Sharvadze G. G., Dalari R. R., Mardanov B. U.,  
Mamedov M. N.

Лечение эректильной дисфункции у больных  
сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и коморбидным состоянием: обзор клинических  
исследований по курсовой терапии препаратами  
фосфодиэстеразы-5 типа

Management of erectile dysfunction in cardiovascular  
patients with comorbidities: review of the trials  
on continuing therapy with phosphodiesterase-5  
medications

### Обзоры

### Reviews

Остроумова О. Д., Кочетков А. И.,  
Стародубова А. В., Гусева Т. Ф.

85

Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Starodubova A. V.,  
Guseva T. F.

Новая фиксированная комбинация ингибитора  
ангиотензин-превращающего фермента  
периндоприла и высокоселективного  
β-адреноблокатора бисопролола: первая среди  
равных

Novel combination of the angiotensin converting  
enzyme inhibitor perindopril and highly selective  
β-adrenoblocker bisoprolol: prime among the equal

Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А.,  
Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.  
Распространенность факторов риска хронических  
неинфекционных заболеваний среди медицинских  
работников

96

Kobyakova O. S., Kulikov E. S., Deev I. A.,  
Almikeeva A. A., Pimenov I. D., Starovoytova E. A. The  
prevalence of chronic non-communicable diseases risk  
factors among medical staff

## Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией различного кардиоваскулярного риска (по данным регистра больных хроническими неинфекционными заболеваниями в Тюменской области)

Ефанов А. Ю.<sup>1,2</sup>, Вялкина Ю. А.<sup>1</sup>, Петрова Ю. А.<sup>3</sup>, Сафиуллина З. М.<sup>1</sup>, Абатурова О. В.<sup>1</sup>, Шалаев С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Тюмень; <sup>2</sup>ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр». Тюмень; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет». Тюмень, Россия

**Цель.** Изучить особенности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) различного кардиоваскулярного риска, входящих в регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями на территории Тюменской области.

**Материал и методы.** Обследована случайная выборка, состоящая из 1704 пациентов с АГ, жителей Тюменской области, состоящих на диспансерном учете. Средний возраст пациентов составил 62±7,5 лет. Из них 31,5% (n=537) мужчины. Оценена частота и эффективность АГТ в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ для статистической обработки SPSS 17.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью проверок нулевых статистических гипотез с использованием критерия  $\chi^2$ .

**Результаты.** АГТ характеризовалась ростом частоты регулярного использования лечения с увеличением уровня кардиоваскулярного риска. Регулярно лечились 33,9% пациентов низкого и среднего риска vs 41,3%, высокого и очень высокого риска ( $p<0,01$ ). В группе мужчин такая тенденция статистически значимой силы имела место. Гендерные особенности АГТ характеризовались тем, что в группах высокого и очень высокого риска женщины принимали лечение достоверно чаще в сравнении с мужчинами — 46,6% vs 29,1% в группе высокого риска ( $p<0,01$ ) и 47,5% vs 30% в группе очень высокого риска ( $p<0,01$ ). С нарастанием уровня кардиоваскулярного риска наблюдалось снижение эффективности лечения — с 95% в группе низкого риска до 32,5% в группе очень высокого риска, 53,1% обследованных пациентов получали монотерапию, 32,9% — комбинацию из двух, 14,0% — комбинацию из  $\geq 3$  препара-

тов. С увеличением степени риска отмечена тенденция к росту доли комбинированной АГТ, однако значимого повышения эффективности терапии с увеличением числа принимаемых препаратов зафиксировано не было. Эффективность лечения у больных высокого и очень высокого риска в сравнении с пациентами, имеющими низкий и умеренный риск, была статистически значимо меньшей — 33,1% vs 69,7% ( $p<0,01$ ), соответственно. Прием статинов среди больных высокого и очень высокого риска составил 10,6% — 11,0% мужчин vs 7,8% женщин ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** АГТ у больных АГ в Тюменской области, состоящих на диспансерном наблюдении, характеризуется недостаточным использованием комбинаций лекарственных препаратов. С ростом уровня сердечно-сосудистого риска появляется тенденция к большей частоте использования комбинированной АГТ. Однако статистически значимого роста эффективности лечения при увеличении числа принимаемых препаратов не происходит. Отмечена крайне низкая частота приема статинов. Полученные особенности показывают необходимость оптимизации АГТ среди пациентов высокого и очень высокого риска, проживающих на территории Тюменской области.

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, сердечно-сосудистый риск, диспансерное наблюдение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):4–10  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-4-10>

Поступила 14/02-2017

Принята к публикации 12/04-2018

### Specifics of antihypertension therapy in hypertensives of various cardiovascular risk (by the Registry of chronic non-communicable diseases in Tyumenskaya oblast)

Efanov A. Yu.<sup>1,2</sup>, Vyalkina Yu. A.<sup>1</sup>, Petrova Yu. A.<sup>3</sup>, Safiullina Z. M.<sup>1</sup>, Abaturova O. V.<sup>1</sup>, Shalaev S. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health. Tyumen; <sup>2</sup>Science-Practitioner Medical Center. Tyumen; <sup>3</sup>Tyumen Industrial University. Tyumen, Russia

**Aim.** To assess the specifics of antihypertension therapy (AHT) in hypertensives of various cardiovascular risk, in the registry of chronic non-communicable diseases in Tyumenskaya oblast.

**Material and methods.** A random sample studied, of 1704 patients with hypertension, inhabitants of Tyumenskaya oblast (region), ascribed to dispensary follow-up. Mean age 62±7,5 y.o. Of those 31,5% (n=537) males.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (922) 472-26-14

e-mail: efan\_8484@mail.ru

[Ефанов А. Ю.\* — <sup>1</sup>заместитель декана лечебного факультета, <sup>2</sup>к.м.н., заместитель директора по лечебной работе, Вялкина Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Петрова Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры физического воспитания, Сафиуллина З. М. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК ППС, Абатурова О. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК ППС, Шалаев С. В. — д.м.н., профессор, главный кардиолог УРФО, зав. кафедрой кардиологии ФПК ППС].

The prevalence and efficacy of AHT assessed according to cardiovascular risk level. The significance was evaluated with the criteria  $\chi^2$ .

**Results.** AHT was characterized by the growth of the frequency of treatment approaches with cardiovascular risk consideration. Regular treatment took 33,9% patients of low and moderate risk vs 41,3% of high and very high ( $p<0,01$ ). In the male group such tendency also took place. Gender specifics of AHT was characterized by that in the groups of high and very high risk females took medications significantly more commonly than males — 46,6% vs 29,1% in high risk group ( $p<0,01$ ) and 47,5% vs 30% in very high risk group ( $p<0,01$ ). With the increase of the risk level, there was decline of treatment efficacy — from 95% in low risk group to 32,5% in very high risk group; 53,1% of the participants were taking monotherapy, 32,9% — two drugs, 14,0% —  $\geq 3$  drugs. With the increase of risk grade there is tendency to increase of combinational AHT, however with no significant increase of efficacy. Treatment efficacy in high and very high risk patients comparing to patients with low and

moderate risk was significantly lower — 33,1% vs 69,7% ( $p<0,01$ ), respectively. Statins intake among the high and very high risk patients was 10,6-11,0% males and 7,8% females ( $p<0,05$ ).

**Conclusion.** AHT in hypertensives in Tyumenskaya oblast, under dispensary follow-up, is characterized by insufficient usage of combinational drugs. With the raise of cardiovascular risk there is tendency to higher rate of combinational AHT. However there is no significant increase in efficacy of treatment with the increase of medications number. A very low rate of statins intake is noted. The obtained specifics witness for the necessity to optimize AHT among the high and very high risk patients — inhabitants of Tyumenskaya oblast.

**Key words:** antihypertension therapy, cardiovascular risk, dispensary follow-up.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):4–10  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-4-10>

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭСРС-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

## Актуальность

Артериальная гипертония (АГ) является одним из главных факторов риска (ФР) преждевременной смертности, роста заболеваемости и снижения качества жизни. Особую актуальность заболеванию придает его большая распространенность во многих странах мира; Россия не является исключением [1-4]. Вследствие глобальной тенденции старения населения растет удельный вес АГ в структуре общей заболеваемости, и, поскольку распространенность заболевания увеличивается с возрастом, АГ на современном этапе рассматривается как болезнь цивилизации [5]. Вместе с тем, согласно крупным рандомизированным исследованиям и мета-анализам, прием антигипертензивной терапии (АГТ) при адекватном контроле артериального давления (АД) снижает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению, выбор режима АГТ должен базироваться на уровне сердечно-сосудистого риска. При низком и умеренном риске лечение рекомендуют начинать с монотерапии, при высоком и очень высоком — с комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [6]. Однако, в реальной клинической практике, несмотря на рутинность диагностических методик по определению уровня риска, доступность различных классов АГП наблюдаются совсем иные тенденции в назначении АГТ. Например, в исследованиях, проведенных в РФ и за рубежом, отмечается низкая частота назначения комбинированной АГТ, которая бы включала в себя  $\geq 3$  лекарственных препарата [7, 8]. Есть основания полагать, что изучение структуры АГТ у пациентов различного кардиоваскулярного риска с учетом территориальных особенностей, позволит изменить сложившуюся ситуацию, улучшить эффективность лечения.

В Тюменской области ведется регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), подлежащих диспансерному наблюдению. В регистр входят все пациенты, когда-либо обратившиеся в лечебное учреждение г. Тюмени и юга области по поводу хронического заболевания. По состоянию на декабрь 2015г регистр включал 370446 больных ХНИЗ, большинство из которых (62%) имели сердечно-сосудистые заболевания. Среди пациентов кардиологического профиля, входящих в регистр, у 65,6% имелась АГ, у 20,8% — ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Цель исследования — изучить особенности АГТ у пациентов с АГ различного кардиоваскулярного риска, входящих в регистр больных ХНИЗ на территории Тюменской области.

## Материал и методы

Случайным образом отобраны 1704 пациента с АГ, относящихся к 3-м поликлиникам г. Тюмени и области, состоящих на диспансерном учете. Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 7,5$  лет. Из них 31,5% ( $n=537$ ) мужчины. Для каждого пациента был определен уровень сердечно-сосудистого риска, оценена частота назначения АГТ, ее эффективность. Эффективным лечением считали достижение целевых значений АД при приеме АГП. Стратификацию уровня риска производили в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [6]. К пациентам низкого риска относились лица с АГ 1 степени, наличием не более 1 ФР, за исключением тех факторов, которые позволили бы отнести их к более высоким степеням риска, и значением по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)  $<1\%$ . К пациентам среднего риска относились лица с АГ 2 степени, наличием не более 2 ФР, за исключением тех факторов, которые позволили бы отнести их к более высоким степеням риска; риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE  $\geq 1\%$  и  $<5\%$ . К пациентам высокого риска отнесены лица с АГ 3 степени без сопутствующих ФР; больные семейной дислипидемией; боль-

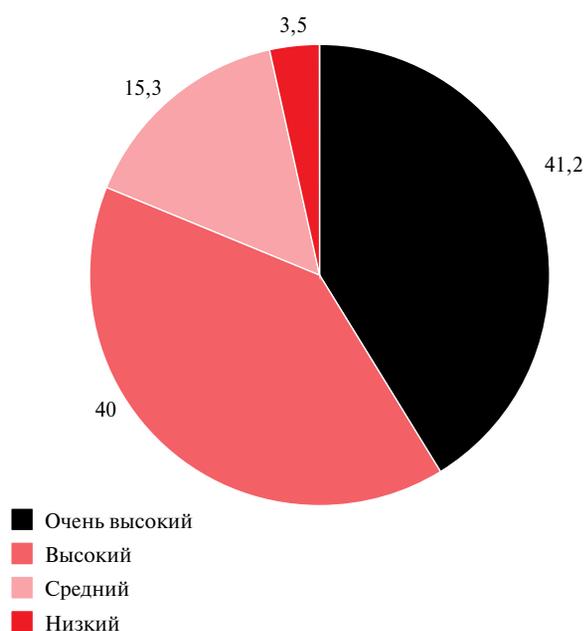


Рис. 1 Распределение пациентов с АГ, состоящих на диспансерном наблюдении в Тюменском регионе, по уровню сердечно-сосудистого риска.

ные средней степени тяжести хронической болезни почек — скорость клубочковой фильтрации =30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; больные АГ 1-2 степеней с ≥3 ФР, поражением органов-мишеней; больные со значением по шкале SCORE ≥5% и <10%. К пациентам очень высокого риска относили лиц с ассоциированными клиническими состо-

яниями; больных сахарным диабетом (1 и 2 типа); больных тяжелыми формами хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); значением по шкале по SCORE риск ≥10%.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ SPSS 17.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью проверок нулевых статистических гипотез с использованием критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Среди пациентов с АГ, состоящих на диспансерном учете, преобладали лица с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (рисунок 1). Гендерных различий в распределении пациентов по уровню риска не выявлено, за исключением группы умеренного кардиоваскулярного риска, в которой статистически значимо было больше женщин — 17,1% vs 11,5% (p<0,01).

АГТ характеризовалась ростом частоты регулярного приема препаратов с увеличением уровня кардиоваскулярного риска (рисунок 2). Особенно четко такая тенденция прослеживалась при сравнении групп “низкий + умеренный риск” и “высокий + очень высокий риск”. Среди больных более высокого сердечно-сосудистого риска доля регулярно принимающих лечение была достоверно выше (p<0,01). Гендерные особенности АГТ характеризовались тем, что в группах высокого и очень высокого риска женщины принимали лечение достоверно чаще в срав-

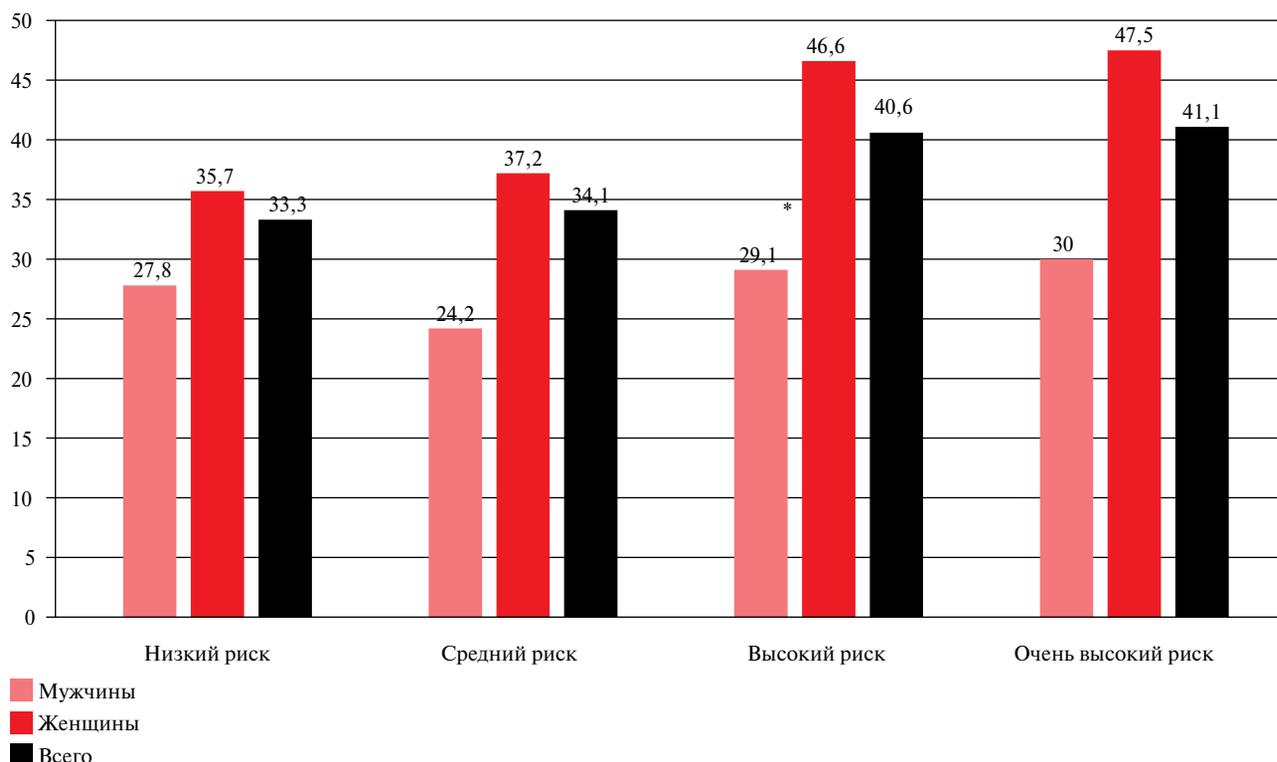


Рис. 2 Частота АГТ в Тюменском регионе у пациентов различного кардиоваскулярного риска.

Примечание: \* — p<0,01 между группами мужчин и женщин.

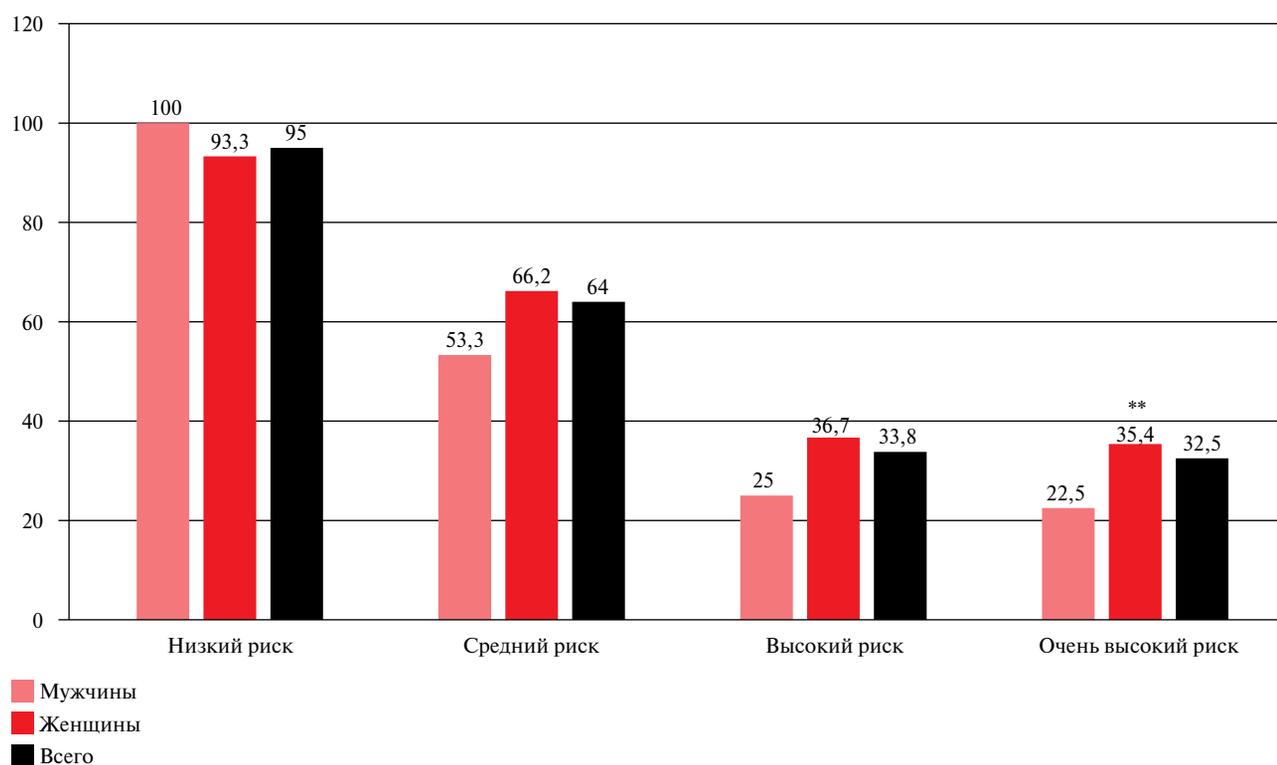


Рис. 3 Достижение целевых значений АД у больных АГ различного кардиоваскулярного риска.  
Примечание: \*\* —  $p < 0,05$  между группами мужчин и женщин.

Таблица 1

Режимы АГТ в зависимости от уровня кардиоваскулярного риска у пациентов с АГ, в регистре больных ХНИЗ

	Мужчины			Женщины			Все		
	Моно	2 АГП	≥3 АГП	Моно	2 АГП	≥3 АГП	Моно	2 АГП	≥3 АГП
Низкий	80,0%	20,0%	0	73,3%	20,0%	6,7%	75,0%	20,0%	5,0%
Средний	60,0%	33,3%	6,7%	62,2%	28,4%	9,5%	61,8%	29,2%	9,0%
Высокий	56,3%	31,3%	12,5%	52,3%	34,2%	13,6%	53,2%	33,5%	13,3%
Очень высокий	53,5%	31,0%	15,5%	47,7%	35,4%	16,9%	49,0%	34,4%	16,5%
Всего	56,1%	31,0%	12,9%	52,2%	33,5%	14,3%	53,1%	32,9%	14,0%

нении с мужчинами, среди пациентов низкого и умеренного риска достоверных различий между мужчинами и женщинами по этому показателю не прослеживалось. Также стоит отметить, что в группе мужчин с утяжелением степени риска не было выявлено статистически значимого роста доли лиц, регулярно принимающих АГТ. Напротив, в группе женщин высокого и очень высокого риска отмечалась статистически значимо больший процент пациенток, принимающих АГТ, в сравнении с лицами низкого и умеренного риска. Лучшая осведомленность, прием АГТ, эффективность лечения среди женщин продемонстрированы в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), а также подтверждена анализом структуры регистра больных ХНИЗ в Тюменской области.

Но тот факт, что среди мужчин с ростом общего числа ФР, присоединением коморбидных состояний, увеличивающих общий сердечно-сосудистый риск, не наблюдается повышения доли лиц, принимающих АГТ, должно стимулировать активизацию профилактических мероприятий, направленных на мужскую популяцию больных АГ.

В то время как АГТ с утяжелением уровня кардиоваскулярного риска возрастала, ее эффективность прогрессивно снижалась (рисунок 3). Такая закономерность прослеживалась в обеих гендерных группах. Объяснить этот феномен можно тем, что пациенты высокого и очень высокого риска — это больные с сопутствующей патологией, имеющие сочетание нескольких ФР, что в значительной мере увеличивает вероятность неэффективности лечения [9, 10].

Таблица 2

Частота достижения целевых значений АД в группах больных АГ различного сердечно-сосудистого риска при различных режимах терапии

Риск	Мужчины				Женщины				Всего			
	Моно	2 АГП	≥3 АГП	Все	Моно	2 АГП	≥3 АГП	Все	Моно	2 АГП	≥3 АГП	Всего
Низкий	100%	100%	-	100%	81,8%	100,0%	100%	86,7%	86,7%	100,0%	100,0%	90,0%
Средний	44,4%	60,0%	100,0%	53,3%	65,2%	66,7%	71,4%	66,2%	61,8%	65,4%	75,0%	64,0%
Высокий	719,4%	30,0%	37,5%	25,0%	35,5%	36,7%	44,4%	36,7%	31,4%	35,2%	40,0%	33,8%
Очень высокий	18,4%	22,7%	36,4%	22,5%	32,7%	36,9%	40,0%	35,4%	29,1%	33,9%	39,2%	32,5%
Достигают целевое АД всего	25,3%	31,3%	40,0%	29,0%	41,2%	41,5%	44,0%	41,7%	37,4%	39,3%	43,2%	39,0%

Таблица 3

Частота приема различных классов АГП пациентами с АГ, находящимися на диспансерном наблюдении в Тюменском регионе

Класс препаратов	Мужчины (n=155)	Женщины (n=525)	Всего (n=680)
ИАПФ	40,6%	37,0%	37,8%
АРА	23,9%	25,5%	25,1%
β-АБ	31,6%	34,1%	33,5%
БКК	9,7%	9,0%	9,1%
Д	20,0%	18,9%	19,1%
ЦД	4,5%	5,1%	5,0%

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, Д — диуретики, ЦД — препараты центрального действия.

Среди пациентов с АГ, состоящих на диспансерном наблюдении, большинство получали монотерапию (53,1%), ~1/3 — комбинацию из 2 препаратов и 14,0% — комбинацию из ≥3 препаратов. Значимых гендерных различий в режиме приема терапии отмечено не было. В таблице 1 представлен анализ зависимости режима лечения пациента от его кардиоваскулярного риска. Установлено, что как среди мужчин, так и женщин преобладает монотерапия, но с увеличением степени риска возрастает доля комбинации двух-, трех- и более компонентной АГТ. Такая закономерность выглядит вполне логичной и подтверждается другими авторами. Например, по данным исследования ЭССЕ-РФ прослеживалась аналогичная тенденция роста частоты комбинированной терапии при увеличении степени сердечно-сосудистого риска [4].

Взаимосвязь режима АГТ с частотой достижения целевых значений АД среди больных АГ, состоящих в регистре больных ХНИЗ, проиллюстрирована в таблице 2. Увеличение числа принимаемых АГП не приводило к значимому повышению эффективности терапии. Однако была отмечена тенденция к лучшему контролю АД с увеличением числа принимаемых АГП. В общей популяции пациентов прием ≥3 АГП сопровождался увеличением частоты достижения целевых значений АД в сравнении с монотерапией на 5,8%. Подобная тенденция регистрировалась в обеих гендерных группах, была более выражена среди мужчин. Доля эффективно контролируемых АД мужчин, при-

мающих ≥3 АГТ, в сравнении с теми, кто принимал монотерапию, была на 14,7% выше (p=0,06), хотя статистически значимыми эти различия не были.

Настораживает ситуация с эффективностью АГТ в группе пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. Увеличение доли лиц, принимающих многокомпонентную АГТ, не приводило к значимому росту эффективности контроля АД. Даже при приеме ≥3 АГП число пациентов высокого и очень высокого риска, достигавших целевые значения АД, не превышает 40%. Отмечена статистически значимо меньшая эффективность лечения у больных высокого и очень высокого риска в сравнении с пациентами, имеющими низкий и умеренный риск — 33,1% vs 69,7% (p<0,01), соответственно.

В исследуемой выборке больных АГ наиболее часто принимаемых классов препаратов были средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (62,9%) (таблица 3). Из этой группы препаратов ~40% занимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, остальные 60% — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. На втором по “популярности” месте стояли β-адреноблокаторы. Эти препараты принимала треть пациентов. Диуретики использовал каждый пятый, а блокаторы кальциевых каналов — каждый десятый пациент с АГ. Менее всего использовались препараты центрального действия, которые принимали 5% больных. Интересно отметить, что в Тюменском регионе отмечена довольно большая частота назна-

чения сартанов. В исследовании ЭССЕ-РФ (результаты из 9 регионов) антагонистами рецепторов ангиотензина II лечатся лишь 14,2% пациентов с АГ vs 25,1% в Тюменской области.

Неудовлетворительно низкой в обследованной популяции была частота приема статинов, которая составляла 8,8%. Из 150 пациентов, принимавших этот класс препаратов, 89,3% (n=134) имели в анамнезе ИБС. Таким образом, среди больных высокого и очень высокого риска, которые должны были принимать ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, регулярно это делали 10,6%. Гендерные особенности терапии статинами характеризовались более частым приемом этого класса препаратов среди мужчин — 11,0% vs 7,8% среди женщин (p<0,05). Для сравнения, в исследовании ЭССЕ-РФ у лиц высокого и очень высокого риска частота приема этого класса препаратов составляла 7,0% у мужчин и 7,2% у женщин [11].

## Заключение

Анализ популяции пациентов с АГ, входящих в регистр больных ХНИЗ, на территории Тюменской области, показал, что абсолютное большин-

ство тюменцев с АГ, находящихся на диспансерном наблюдении, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. АГ характеризуется недостаточным использованием комбинаций лекарственных препаратов. Даже у больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в лечении преобладает монотерапия. С ростом уровня сердечно-сосудистого риска имеет место тенденция к большей частоте использования комбинированной АГТ. Однако статистически значимого роста эффективности лечения при увеличении числа принимаемых АГП не происходит. Неудовлетворительно низкой оказалась частота использования статинов, особенно у больных АГ высокого и очень высокого риска без сопутствующей ИБС. Выявленные особенности показывают необходимость оптимизации АГТ среди пациентов высокого и очень высокого риска, проживающих на территории Тюменской области.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Olives C, Myerson R, Mokdad AH, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in United States Counties, 2001-2009. PLoS ONE 2013; 8 (4): e60308. DOI: 10.1371/journal.pone.0060308.
2. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010. Circulation 2012; 126: 2105-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096156.
3. Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey. Am J Hypertens 2014; 27 (11): 1355-61. DOI: 10.1093/ajh/hpu053.
4. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 14 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 14 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
5. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, et al. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. Hypertension 2009; 53: 480-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125617.
6. The Working Group for the treatment of hypertension European Society of Hypertension, ESH, European Society of Cardiology, ESC. Practice guideline track on arterial hypertension. ESH/ESC 2013. Russian Journal of Cardiology 2014; (1): 7-94. (In Russ.) Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC2013. Российский кардиологический журнал 2014; (1): 7-94. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-1-7-94.
7. Abaci A, Kozan O, Oguz A, et al. Prescribing pattern of antihypertensive drugs in primary care units in Turkey: results from TURKSAHA study. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63 (4): 391-402.
8. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? The Practitioner 2016; 7: 17-23. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач 2016; 7: 17-23.
9. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Epidemiological Monitoring Results 2003-2010. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (1): 9-13. (In Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты эпидемиологического мониторинга 2003-2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (1): 9-13.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
11. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and statin therapy in patients with various cardiovascular risk. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 15 (4): 29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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.

## Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца

Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Шепель Р. Н.<sup>1</sup>, Ротарь О. П.<sup>2</sup>, Недогода С. В.<sup>3</sup>, Шабунова А. А.<sup>4</sup>, Черных Т. М.<sup>5</sup>, Романчук С. В.<sup>6</sup>, Индукаева Е. В.<sup>7</sup>, Гринштейн Ю. И.<sup>8</sup>, Либис Р. А.<sup>9</sup>, Дупляков Д. В.<sup>10</sup>, Трубачева И. А.<sup>11</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>12</sup>, Толпаров Г. В.<sup>13</sup>, Кулакова Н. В.<sup>14</sup>, Шляхто Е. В.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>15</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup> от имени участников исследования ЭССЕ-РФ<sup>#</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. Волгоград; <sup>4</sup>ФГБУН Институт социально-экономического развития территорий РАН. Вологда; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж; <sup>6</sup>ОБУЗ Кардиологический диспансер. Иваново; <sup>7</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Красноярск; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России. Оренбург; <sup>10</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Самара; <sup>11</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии. Томск; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. Тюмень; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России. Владикавказ; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России. Владивосток; <sup>15</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Москва, Россия

**#Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:** Москва: Жернакова Ю. В.; Волгоград: Ледяева А. А., Чумачек Е. В.; Вологда: Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В.; Воронеж: Бондарцов Л. В., Фурменко Г. И.; Владикавказ: Астахова З. Т., Болиева Л. З., Тогузова З. А.; Владивосток: Мокшина М. В., Невзорова В. А., Родионова Л. В., Шестакова Н. В.; Иваново: Белова О. А., Шутемова Е. А.; Красноярск: Байкова О. А., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Косинова А. А., Петрова М. М., Руф Р. Р., Шабалин В. В., Филоненко И. В.; Оренбург: Басырова И. Р., Лопина Е. А.; Самара: Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; Санкт-Петербург: Баранова Е. И. Конради А. О.; Томск: Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; Тюмень: Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.; Кемерово: Артамонова Г. В., Барбараш О. Л., Данильченко Я. В., Мулерова Т. А., Максимов С. А., Табакаев М. В.

Эпидемия ожирения, наблюдаемая в мире в последние два десятилетия, уже привела к увеличению частоты распространения сахарного диабета, метаболического синдрома, онкологических заболеваний и др. Оценивают ожирение с помощью различных

индексов, число которых пополнилось в последние годы, по крайней мере, двумя новыми показателями — индексом висцерально-го ожирения (ИВО) и индексом продукта накопления липидов (ИПНЛ). Цель исследования — изучение зависимости пяти антро-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-69-84

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

[Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Деев А. Д. — к. ф. м. н., руководитель лаборатории биостатистики, Муромцева Г. А. — к. б. н., в. н. с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Имаева А. Э. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Капустина А. В. — с. н. с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Евстифеева С. Е. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Шепель Р. Н. — м. н. с. отдела фундаментальных и прикладных проблем ожирения, Ротарь О. П. — д. м. н., руководитель лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии, Недогода С. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Шабунова А. А. — д. экон. н., профессор, временно исполняющий обязанности директора, Черных Т. М. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, Романчук С. В. — к. м. н., заместитель главного врача, Индукаева Е. В. — к. м. н., с. н. с. лаборатории эпидемиологии ССЗ, Гринштейн Ю. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Либис Р. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии, Дупляков Д. В. — д. м. н., профессор, заместитель главного врача, Трубачева И. А. — д. м. н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Ефанов А. Ю. — к. м. н., доцент кафедры профилактической и восстановительной медицины Института непрерывного профессионального развития, Толпаров Г. В. — врач-кардиолог РКБ Минздрава РСО-Алания, Кулакова Н. В. — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики, Шляхто Е. В. — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, от имени участников исследования ЭССЕ-РФ].

пометрических показателей с ишемической болезнью сердца. Материалом для исследования послужили представительные выборки из 13 регионов участников исследования ЭССЕ-РФ. При анализе ассоциаций между индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии (ОТ), отношением ОТ к росту (ОТ/рост·100), ИВО и ИПНЛ при коррекции на возраст и регион оказалось, что все изучаемые индексы достоверно ассоциируются с ишемической болезнью сердца, однако при добавлении в анализ основных факторов риска, в модели остаются лишь два индекса — отношение шансов (95% доверительный интервал): ОТ/рост·100 — 1,030 (1,019;1,040) ( $p<0,0001$ ) и ИВО — 1,053 (1,020;1,087) ( $p<0,0015$ ) у мужчин и ОТ/рост·100 — 1,027 (1,021;1,033) ( $p<0,0001$ ) и ИВО — 1,052 (1,022;1,083) ( $p<0,0007$ ) у женщин. Обращает на себя внимание практически идентичные значения отношения шансов для индексов у обоих полов. Надежность полученных моделей под-

тверждается ROC-анализом, где площадь под кривой для мужчин составила 0,68 и для женщин — 0,67. Полученные результаты свидетельствуют о правомочности поисков новых показателей ожирения, которые обладали бы хорошей предиктивной способностью, и были достаточно просты и удобны в использовании.

**Ключевые слова:** ожирение, ишемическая болезнь сердца, индекс массы тела, окружность талии, отношение окружности талии к росту, индекс висцерального ожирения, продукт накопления липидов.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-11-16>

Поступила 30/03-2018

Принята к публикации 04/04-2018

## Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease

Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Deev A. D.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Balanova J. A.<sup>11</sup>, Imaeva A. E.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Shepel R. N.<sup>1</sup>, Rotar O. P.<sup>2</sup>, Nedogoda S. V.<sup>3</sup>, Shabunova A. A.<sup>4</sup>, Chernykh T. M.<sup>5</sup>, Romanchuk S. V.<sup>6</sup>, Indukaeva E. V.<sup>7</sup>, Grinstein Y. I.<sup>8</sup>, Libis R. A.<sup>9</sup>, Duplyakov D. V.<sup>10</sup>, Trubacheva I. A.<sup>11</sup>, Efanov A. Y.<sup>12</sup>, Tolparov G. V.<sup>13</sup>, Kulakova N. V.<sup>14</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>15</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup> on behalf of the ESSE-RF Study participants<sup>#</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Volgograd State Medical University. Volgograd; <sup>4</sup>Institute of Socio-Economic Development of Territories, Vologda; <sup>5</sup>Voronezh State Medical University. Voronezh; <sup>6</sup>Ivanovo Regional Cardiology Clinic. Ivanovo; <sup>7</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Kemerovo; <sup>8</sup>Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk; <sup>9</sup>Orenburg State Medical University. Orenburg; <sup>10</sup>Samara Region Clinical Cardiology Hospital. Samara; <sup>11</sup>Research Institute for Cardiology under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk; <sup>12</sup>Tyumen State Medical University. Tyumen; <sup>13</sup>North Ossetia State Medical Academy. Vladikavkaz; <sup>14</sup>Pacific State Medical University. Vladivostok; <sup>15</sup>National Medical Research Centre for Cardiology. Moscow, Russia

An epidemics of obesity in the world during recent two decades, has already led to increased prevalence of diabetes, metabolic syndrome, oncological diseases, etc. Obesity is assessed with a variety of indexes, and recently the number of such tools was added with the two additional: visceral obesity index (VOI) and index of lipid products deposition (ILPD). The aim of the study — evaluation of the relation of anthropometric parameters with coronary heart disease. Materials of the study were representative selections from 13 regions of the ESSE-RF trial. In analysis of associations of body mass index (BMI), waist circumference (WC), relation of WC to height (WC/height x 100), VOI and IPLD with correction on the age and region, it was found that all studied parameters are significantly correlated with ischemic heart disease, however when the main risk factors were added, only two remained — odds ratio (95% confidence interval) for: WC/height×100 — 1,030 (1,019;1,040)

( $p<0,0001$ ) and VOI — 1,053 (1,020;1,087) ( $p<0,0015$ ) in males and WC/height×100 — 1,027 (1,021;1,033) ( $p<0,0001$ ) and VOI — 1,052 (1,022;1,083) ( $p<0,0007$ ) in females. It is important to note almost identical values of odds ratio for the indexes in both sexes. Reliability of the models obtained is confirmed by ROC analysis, where the area under curve for males was 0,68 and for females 0,67. The results witness on legitimacy of search for novel parameters of obesity that would have good reproducibility and are also simple and easy to use.

**Key words:** obesity, coronary heart disease, body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, index of visceral obesity, the lipid deposition product.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):11–16  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-11-16>

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МК — Миннесотский код, ОТ — окружность талии, ОТ/рост — отношение ОТ к росту, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации.

В настоящее время ожирение перестало быть только косметической проблемой. Эпидемию ожирения наблюдают практически во всех развитых и развивающихся странах как ответ на цивилизацию в том виде, в котором ее понимает человечество [1, 2]. Вкусная, обильная пища, минимум физической активности, стресс — все это вызывает тревогу не только медицинской обществу, но и государственных, общественных и религиозных организаций. По информации

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1975 по 2016г число людей, страдающих ожирением, во всем мире увеличилось более чем втрое, и в 2016г ~13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением [3]. К сожалению, еще ни одной стране не удалось снизить распространенность ожирения на популяционном уровне, и в отчете ВОЗ, в котором приведены девять добровольных целей профилактики хронических неинфекционных заболева-

ний к 2025г, ВОЗ рекомендует не снижать распространенность ожирения, а пытаться не увеличивать ее, понимая, что в настоящее время, снижение распространенности этого фактора было бы мало реалистичным [4].

Для диагностики ожирения используются до сих пор в основном индекс массы тела (ИМТ), в английском варианте *body mass index* (BMI) [5]. ИМТ был предложен бельгийским математиком Quetelet (Кетле) в 1869г и широко применяется в научных исследованиях.

Вместе с тем, обнаружено, что ИМТ удовлетворил не все ожидания, что он не достаточен для диагностики заболевания, характеризуется U-образной ассоциацией со смертностью, не владеет самостоятельным независимым вкладом в смертность [6]. Измерение окружности талии (ОТ) используется, в основном, для определения центрального ожирения, метаболических расстройств и абдоминального ожирения, но этот параметр не учитывает показатели роста [7].

Существует множество методов оценки содержания и распределение жира в организме. Они отличаются точностью, но технически сложны, дороги и требуют достаточно много времени, необходимого для экспертизы. Это электронные методы, используемые в качестве золотого стандарта: денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, а также гидростатический метод (подводное взвешивание), характеризуются высокой точностью оценки жира; первые три метода также обеспечивают изображения жира и его расположение в теле. Поэтому поиски новых показателей, характеризующих ожирение, не прекращались, были изучены многочисленные складки на плече, под лопаткой и др.

В 2005г был предложен *Visceral Adiposity Index* или индекс висцерального ожирения (ИВО) [8], в 2010г — *Lipid Accumulation Product Index* или индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ) [9]. Были проведены исследования, в которых получены в основном положительные результаты, которые свидетельствуют о возможности применения их на практике. Однако результаты не всегда однозначны. Исследователей заинтересовали также ассоциации этих индексов с сахарным диабетом (СД), как отражение нарушения метаболических процессов. Но таких работ пока немного.

Цель настоящего исследования — оценить ассоциации пяти антропометрических индексов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и изучить их предсказательную значимость в диагностике этого заболевания в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 13 регионов РФ — Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области; города: Владивосток, Оренбург, Самара, Томск и Санкт-Петербург; Республика Северная Осетия-Алания; Красноярский край, обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Исследование было одобрено Независимыми этическими комитетами трех центров: ФГБУ “ГНИЦПМ” МЗ России, ФГБУ “РКНПК” МЗ России и ФГБУ “ФМИЦ им. В.А. Алмазова” МЗ России, и центром добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%. Опрос проводили по стандартной анкете, разработанной на основе адаптированных международных методов. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных и т.д.

Статус курения определялся по вопроснику. За курящих принимали выкуривавших  $\geq 1$  сигарет в сут. Обследуемые были разделены на следующие группы: никогда не курил, бросил курить, курит сейчас, в свою очередь группа курящих подразделялась на три группы: лиц, выкуривающих 1-9 сигарет в сут. (мало), 10-19 сигарет в сут. (умеренно) и  $>20$  сигарет в сут. (много курящие).

Всем участникам определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности ферментативными методами на автоанализаторе Abbott Architect 8000 с использованием диагностических наборов фирмы “Abbott Diagnostic” (США). Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями и материалами Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: вес (кг)/рост ( $m^2$ ). Для вычисления ИМТ рост измеряли по стандартной методике с точностью до 1 см без обуви, в положении стоя, массу тела определяли без обуви, в нижнем белье на электронных весах с точностью 0,2 кг. За ожирение принимали ИМТ  $\geq 30$  кг/ $m^2$ .

ОТ измеряли по стандартной методике с помощью сантиметровой ленты в положении стоя, руки вдоль туловища. Абдоминальное ожирение определяли при ОТ  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см для женщин.

Отношение ОТ к росту умножали на 100 (ОТ/рост  $\cdot 100$ ), для более удобного использования.

ИВО рассчитывали по следующим формулам [8]:

– Мужчины: ИВО =  $[ОТ / 39,68 + (1,88 \cdot ИМТ)] \cdot (ТГ / 1,03) \cdot (1,31 / ЛВП)$ ;

– Женщины: ИВО =  $[ОТ / 36,58 + (1,89 \cdot ИМТ)] \cdot (ТГ / 0,81) \cdot (1,52 / ЛВП)$ .

ИПНЛ рассчитывали по следующим формулам [9]:

– Мужчины: ИПНЛ =  $(ОТ-65) \cdot ТГ$ ;

– Женщины: ИПНЛ =  $(ОТ-58) \cdot ТГ$ .

Таблица 1

## Исходная характеристика выборки в зависимости от наличия ИБС

Параметры	Мужчины			Женщины		
	ИБС-	ИБС+	p	ИБС-	ИБС+	p
	Среднее (SER)	Среднее (SER)		Среднее (SER)	Среднее (SER)	
Возраст, лет						
Курение, %	38,8 (0,56)	43,9 (2,82)	0,4369	13,5 (0,33)	19,1 (3,11)	0,7981
Не употребляли алкоголь, %	21,4 (0,47)	24,2 (2,42)	0,1718	23,9 (0,39)	28,5 (3,22)	0,0006
Чрезмерно употребляли алкоголь, %	5,9 (0,28)	7,0 (1,64)	0,9596	2,0 (0,14)	4,7 (1,88)	0,0177
САД, мм рт.ст.	134,6 (0,19)	139,8 (0,96)	0,0001	127,3 (0,15)	135,6 (1,26)	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	83,4 (0,120)	86,1 (0,66)	0,0001	79,3 (0,09)	82,2 (0,73)	0,0001
ЧСС, уд./мин	72,4 (0,12)	77,9 (0,45)	0,0001	73,9 (0,09)	78,5 (0,99)	0,0001
Глюкоза	5,2 (0,01)	9,5 (0,22)	0,0001	4,9 (0,01)	8,5 (0,24)	0,0001
ОХС	5,3 (0,01)	5,5 (0,07)	0,8314	5,3 (0,01)	5,6 (0,10)	0,9212
ХС ЛВП, моль/л	1,3 (0,00)	1,2 (0,02)	0,0001	1,5 (0,00)	1,3 (0,03)	0,0001
ТГ, моль/л	1,5 (0,01)	2,5 (0,11)	0,0001	1,2 (0,01)	2,0 (0,10)	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 (0,05)	29,7 (0,26)	0,0001	27,2 (0,05)	31,5 (0,55)	0,0001
ОТ, см	92,5 (0,15)	97,9 (0,80)	0,0001	83,5 (0,12)	93,1 (1,18)	0,0001
ОТ/рост • 100	52,6 (0,08)	55,8 (0,44)	0,0001	51,3 (0,08)	57,5 (0,72)	0,0001
ИВО	1,70 (0,02)	3,29 (0,23)	0,0001	1,65 (0,01)	3,06 (0,18)	0,0001
ИПНЛ	45,5 (0,88)	91,2 (5,90)	0,0001	35,4 (0,31)	74,5 (4,72)	0,0001

Примечание: SER — ошибка среднего значения, ОТ/рост • 100 — отношение ОТ к росту, умноженное на 100.

Артериальное давление (АД) измерялось электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. АД регистрировалось дважды с интервалом ~2-3 мин, в анализ включалось среднее из двух измерений. Определяли систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали пальпаторно на лучевой артерии за 60 сек.

Электrokардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое, в положении пациента лежа на спине, в 12-ти отведениях на компьютеризированном комплексе, выполненном на платформе PADSU (Германия). Кодирование ЭКГ осуществлялось по Миннесотскому коду (МК). ЭКГ для кодирования представляли на бумаге со скоростью 25 мм/сек.

ИБС диагностировали с помощью стандартной анкеты, разработанной Лондонской школой гигиены (вопросник ВОЗ), а также по результатам ЭКГ. Для ИБС было характерно наличие хотя бы одного из следующих состояний: стенокардия напряжения (по вопросу ВОЗ), перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (111-121 по МК), ишемические изменения ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (41-42, 51-52 по МК) или нарушения ритма и проводимости (по МК).

Статистический анализ результатов был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводился расчет средних значений и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), квантилей и ранговых статистик. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC). Оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) ассоциаций антропометрических индексов с ИБС. Уровень статистической значимости отмечался при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 1 представлены исходные характеристики выборки мужчин и женщин в зависимости от наличия ИБС. Пациенты с ИБС, независимо от пола, курят чаще, хотя эти результаты статистически недостоверны.

Частота не употребляющих алкоголь в течение года и чрезмерно употребляющих мужчин одинакова у лиц с ИБС (ИБС+) и без нее (ИБС-), тогда как у женщин, имеющих заболевание, отмечается большая распространенность как абстинентов, так и пьющих.

И мужчины и женщины с ИБС имели достоверно более высокое САД и ДАД, а также уровни глюкозы и ТГ, более низкие концентрации ХС ЛВП, но, однако, не выявлено зависимости между ИБС, курением и ОХС. Антропометрические индексы достоверно выше у лиц с ИБС обоего пола. ИМТ у больных ИБС выше у женщин, ОТ больше у мужчин, независимо от наличия ИБС, отношения ОТ/рост • 100 почти одинаково, ИВО и ИПНЛ выше у мужчин.

Для понимания зависимости антропометрических индексов и ИБС был проведен регрессионный анализ распределения наличия ИБС в квантилях индексов (таблица 2). Отмечается градиентный рост ИБС при увеличении всех пяти индексов. Наиболее сильная зависимость выявлена для ИВО у мужчин 2,47 (1,40; 2,26),  $p=0,0001$  в пятой квантили и для ИПНЛ у женщин 2,53 (2,08; 3,09),  $p=0,0001$ . В таблице 3 представлены ассоциации ИБС и средних значений антропометрических индексов. Здесь

Таблица 2

ОШ и 95% ДИ ИБС в квинтилях распределения антропометрических индексов

Квинтили	ИМТ	ОТ	ОТ/рост • 100	ИВО	ИПНЛ
Мужчины					
2	0,99 (0,79; 1,26)	1,17 (0,92; 1,49)	1,06 (0,79; 1,43)	1,11 (0,86; 1,44)	1,26 (0,95; 1,68)
3	1,07 (0,85; 1,34)	1,61 (1,28; 2,02)***	1,36 (1,03; 1,80)*	1,26 (0,98; 1,62)	1,30 (0,97; 1,71)
4	1,48 (1,48; 1,19)***	1,79 (1,43; 2,25)***	1,70 (1,30; 2,23)***	1,47 (1,16; 1,88)**	1,95 (1,50; 2,54)***
5	1,89 (1,52; 2,34)***	2,15 (1,71; 2,68)***	2,07 (1,58; 2,70)***	2,47 (1,40; 2,26)***	1,81 (1,39; 2,35)***
Женщины					
2	1,35 (1,14; 1,59)***	1,31(1,11;1,55)**	0,97 (0,78; 1,19)	1,15 (0,96; 1,39)	1,25 (1,01; 1,54)*
3	1,48 (1,26; 1,74)***	1,41 (1,20; 1,66)***	1,21 (0,99; 1,48)	1,28 (1,07; 1,53)**	1,42 (1,16; 1,75)***
4	1,72 (1,47; 2,02)***	1,88 (1,61; 2,20)***	1,64 (1,35; 1,99)***	1,57 (1,31; 1,87)***	1,74 (1,42; 2,13)***
5	2,32 (1,99; 2,71)***	2,43 (2,08; 2,84)***	2,26 (1,86; 2,75)***	2,02 (1,70; 2,40)***	2,53 (2,08; 3,09)***

Примечание: \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,0001$ .

Таблица 3

Ассоциации между средними уровнями антропометрических индексов и ИБС при коррекции по возрасту и региону ОШ (95% ДИ)

Показатель	Мужчины			Женщины				
	ОШ	95% ДИ	р	Вальд $\chi^2$	ОШ	95% ДИ	р	Вальд $\chi^2$
ИМТ	1,044	1,030; 1,058	0,0001	41,62	1,045	1,037; 1,053	0,0001	128,34
ОТ	1,020	1,014; 1,025	0,0001	55,13	1,023	1,019; 1,026	0,0001	166,92
ОТ/рост • 100	1,036	1,026; 1,045	0,0001	57,41	1,037	1,031; 1,042	0,0001	173,44
ИВО	1,064	1,034; 1,095	0,0001	18,06	1,110	1,082; 1,141	0,0001	60,59
ИПНЛ	1,002	1,001; 1,003	0,0001	23,6	1,006	1,005; 1,007	0,0001	117,04

Примечание: ОТ/рост • 100 — отношение ОТ к росту, умноженное на 100.

Таблица 4

Многофакторный анализ, индексы, факторы риска и их ассоциации с ИБС у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины		Критерий Вальда $\chi^2$	Женщины	
	ОШ (95% ДИ)	р		ОШ (95% ДИ)	р
САД	1,009 (1,003; 1,014)	0,0014	10,16	1,008 (1,005; 1,012)	0,0001
ДАД	0,995 (0,986; 1,004)	0,3012	1,07	1,001 (0,996; 1,008)	0,7222
ОХС	0,838 (0,785; 0,895)	0,0001	27,85	0,958 (0,917; 1,0010)	0,0554
Курит сейчас	1,004 (0,845; 1,192)	0,9642	0,00	0,928 (0,746; 1,155)	0,5027
Курит/курил	1,520 (1,265; 1,825)	0,0001	20,07	1,135 (0,956; 1,344)	0,1503
ЧСС	0,991 (0,984; 0,998)	0,0118	6,34	1,000 (0,996; 1,006)	0,9403
Глюкоза	1,034 (0,994; 1,076)	0,0950	2,79	1,032 (1,003; 1,061)	0,0289
Не пьет	1,132 (0,950; 1,350)	0,1647	1,93	1,115 (0,996; 1,249)	0,0589
Пьет много	0,909 (0,639; 1,286)	0,5985	0,28	1,059 (0,695; 1,615)	0,7891
ОТ/рост • 100	1,030 (1,019; 1,040)	0,0001	31,68	1,027 (1,021; 1,033)	0,0001
ИВО	1,053 (1,020; 1,087)	0,0015	10,05	1,052 (1,022; 1,083)	0,0007

Примечание: ОТ/рост • 100 — отношение ОТ к росту, умноженное на 100.

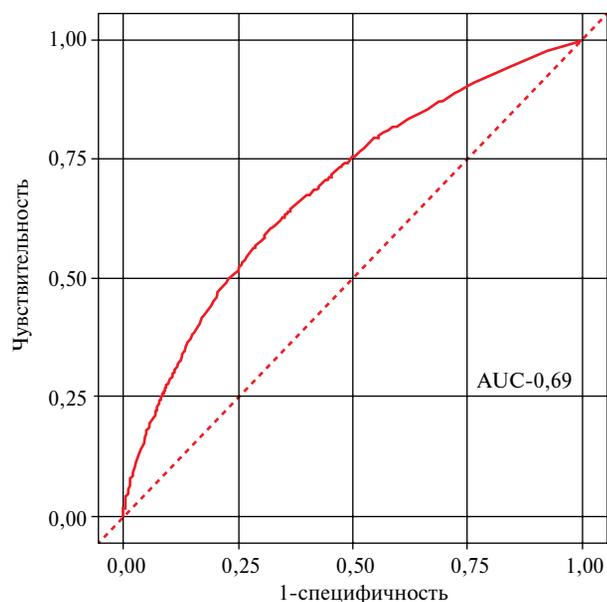
наблюдается несколько иная картина, наибольшая зависимость выявлена для ОТ/рост у мужчин и женщин критерий Вальда  $\chi^2$  57,41 и 173,44, соответственно. Второе место занимает ОТ, что понятно, поскольку ОТ входит в отношение ОТ/рост • 100 в качестве составляющей переменной.

Для того чтобы определить место каждого индекса в зависимости с ИБС был проведен многофакторный регрессионный анализ, с помощью которого были отобраны наиболее сильные предикторы наличия ИБС после поправки на возраст

и регион (таблица 3). Это ОТ/рост • 100 и ИВО, соответственно, для мужчин — ОШ: 1,041 95% ДИ: 1,028; 1,53, ( $p=0,0001$ ) и (1,107; 1,025; 1,195, ( $p=0,0096$ ) и для женщин — 1,027; 1,018; 1,037, ( $p=0,0001$ ) и 1,062; 1,033; 1,092, ( $p=0,0001$ ).

При добавлении традиционных факторов риска в многофакторную модель оказалось, что антропометрические индексы не утратили своей значимости. Многофакторный анализ выявил независимые ассоциации с ИБС таких факторов как, повышенное САД, которое достоверно увеличивает вероят-

Мужчины



Женщины

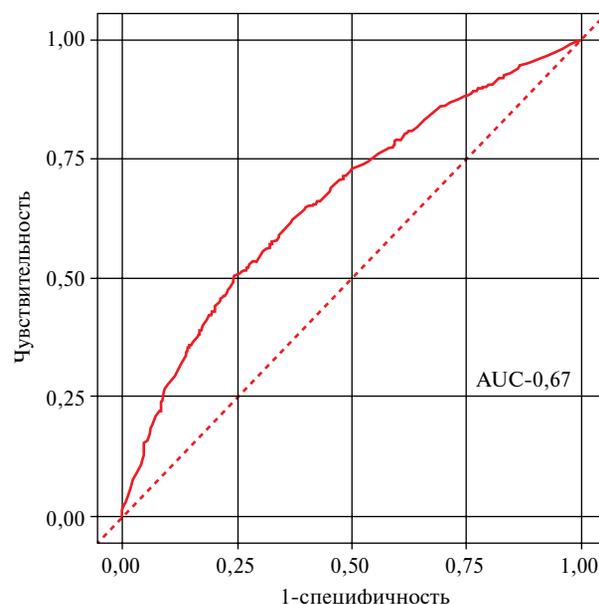


Рис. 1 ROC-анализ модели ассоциаций между ИБС и индексами ожирения при стандартизации на факторы риска.

ность наличия ИБС у лиц обоего пола, причем у женщин эта связь в два раза сильнее (критерий Вальда 20,78 vs 10,16) (таблица 4). Самая сильная зависимость найдена между ИБС и индексом ОТ/рост  $\cdot$  100 ( $p=0,0001$ );  $\chi^2$  Вальда =31,68) — у мужчин и ( $p=0,0001$ );  $\chi^2$  Вальда =80,67 — у женщин, ИВО также достоверно связан с ИБС у мужчин и женщин, чуть сильнее у последних.

Курение когда-либо также повышает вероятность наличия ИБС, но только у мужчин ОХС обратно связан с ИБС также у мужчин, и эти ассоциации высоко значимы. В отличие от мужчин, для женщин достоверны ассоциации ИБС и уровень глюкозы, остальные показатели не достоверны.

Полученная модель была подвергнута ROC-анализу (рисунок 1), который показал среднюю степень ее надежности. Площадь под кривой составила 0,69 для мужчин и 0,97 для женщин.

## Обсуждение

Суммируя полученные в исследовании результаты, следует отметить, что в полную многофакторную модель были отобраны лишь два из 5 антропометрических индексов, причем ИМТ в модель не вошел. ИБС независимо и высоко достоверно ассоциировалась с ОТ/рост  $\cdot$  100 и ИВО у лиц обоего пола, но особенно у женщин. Отношение ОТ/рост лучше предсказывает наличие ИБС, чем ИМТ и ОТ ( $p<0,001$ ) у мужчин [10]. В свою очередь, отмечено, что ОТ/рост имеет более высокую прогностическую значимость в оценке выживаемости по сравнению с ИМТ у лиц обоего пола [11]. Очевидно, что у мужчин для ИБС более характерна зависимость

с ОХС, курением, ЧСС и САД, которое считается и прямым фактором риска ИБС, и компонентом метаболического синдрома. Обратная зависимость между ИБС и ОХС у мужчин необычна, и, возможно, связана с липид-снижающей терапией у больных ИБС, которая чаще используется больными мужчинами [12]. Напротив женщины демонстрируют практически независимые ассоциации индексов ожирения с ИБС, конкурируя только с САД. ОТ/рост уже довольно давно используется в исследованиях по изучению ассоциаций ожирения с кардиометаболическим риском, риском ИБС и СД [12]. Надо отметить вполне удовлетворительную оценку надежности полной модели, полученной с помощью ROC-анализа, что позволяет использовать ее для повышения диагностики и связи факторов и индексов ожирения и ИБС.

Для рутинной оценки висцерального ожирения был предложен новый индекс, с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, основанный на отношении пола на ОТ, ИМТ, ТГ и ХС ЛВП — ИВО, способный определить дисфункцию висцерального ожирения, связанного с кардиометаболическим риском или с ИБС [8]. Действительно, в последние годы опубликованы работы, в которых изучалась сравнительная характеристика индексов, в частности ИВО для выявления риска СД и метаболического синдрома, считается, что по своим составляющим этот индекс хорош именно для этих состояний. Ассоциации с ИБС описаны реже, но имеющиеся работы подтверждают способность ИВО предсказывать наличие ИБС [13, 14].

В Иранском проспективном исследовании были сопоставлены несколько индексов, три из которых включены в настоящий анализ. Сравнительная ИМТ, ОТ и отношение ОТ/рост, иранские исследователи показали, что наиболее сильная связь наблюдалась между случаями ИБС и ОТ/рост [13].

В работе из Китая, в которой изучался ИВО у лиц с ИБС и СД и без него, показано, что тяжесть ИБС была более выраженной при СД, а ИВО — просто как показатель висцеральной жировой массы был сильно связан со степенью тяжести ИБС, которая определялась по шкале Gensini [14].

Еще один индекс, известный как ИПНЛ, который демонстрировал обещающие ассоциации, выпал из модели сравнения индексов, уступив ИВО, хотя литературные данные склонны считать этот индекс достаточно перспективным [9, 15, 16].

## Заключение

Из пяти рассмотренных антропометрических индексов только два обладают собственной независимой информативностью, ассоциированной с ИБС — ОТ/рост и ИВО.

Полученные данные свидетельствуют о правомочности поисков новых показателей ожирения, кото-

рые бы обладали хорошей предиктивной способностью, и были достаточно просты и удобны в применении. Несмотря на то, что ИВО вычисляется по достаточно сложной формуле, современные технические средства с легкостью преодолевают эти препятствия. К тому же, этот индекс упомянут в рекомендациях по лечению ожирения [16]. Следует, однако, заметить, что указанные в рекомендациях отрезные точки повышенных значений получены у 1764 пациентов первичного звена, проживающих на Сицилии [8]. Поэтому возникают обоснованные сомнения в том, что в России также распределены значения этого индекса. Это должно быть проверено в отечественных работах.

**Ограничение.** Данные получены в одномоментном исследовании, поэтому причинно-следственные отношения определить невозможно.

**Благодарности.** Авторы благодарят участников исследования ЭССЕ-РФ, без которых было бы невозможно написание данной статьи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Smurthwaite K, Bagheri N. Using Geographical Convergence of Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes at the Neighborhood Level to Inform Policy and Practice. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: 5888. DOI: 10.5888/pcd14.170170.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 10026: 1377-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>
- WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. "Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility" Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>.
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 4: 369-81. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.012.
- Ashwell M and Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 303-7. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010159.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A, AlkaMeSy Study Group: Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920-2. DOI: 10.2337/dc09-1825.
- Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5: 26 DOI: 10.1186/1471-2261-5-26.
- Siavash M, Sadeghi M, Salarifar F, Amini M, Shojaei-Moradie F, Comparison of Body Mass Index and Waist/Height Ratio in Predicting Definite Coronary Artery Disease. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 162-6. DOI: 10.1159/000172977.
- Ashwell M, Mayhew L, Richardson J, Rickayzen B Waist-to-Height Ratio Is More Predictive of Years of Life Lost than Body Mass Index. *PLoS One* 2014; 9 (9): e103483. Published online 2014 Sep 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0103483.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al, on behalf of ESSE-RF trial workgroup. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 15 (4): 29-37. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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.
- Gilani N, Kazemnejad I, Zayeri F, et al. Anthropometric Indices as Predictors of Coronary Heart Disease Risk: Joint Modeling of Longitudinal Measurements and Time to Event. *Iran J Public Health* 2017; 46: 11: 1546-5. <http://ijph.tums.ac.ir>.
- Han L, Fu K, Zhao J, et al. Visceral adiposity index score indicated the severity of coronary heart disease in Chinese adults. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014; 6: 143. DOI: 10.1186/1758-5996-6-143.
- Nascimento J, Chein M, de Sousa R, et al. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids in Health and Disease* 2015; 14: 62. DOI: 10.1186/s12944-015-0061-y.
- Yashavanth HS, Bharath MS. Comparison of body mass index and lipid accumulation product as a better indicator of metabolic syndrome. *Int J Adv Med* 2017; 4: 3: 728-33. DOI: 10.18203/2349-3933.ijam20172262.

## N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>, Гегенава Б. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Оценить роль N-терминального пропептида проколлагена III типа (P3NP) в качестве возможного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 2 группы пациентов по 32 человека: с СД-2 и без СД-2. Все пациенты проходили клинико-лабораторное обследование, в т.ч. определение P3NP, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография. С целью статистической обработки данных применялись критерии Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты.** Уровень P3NP достоверно выше у лиц с СД-2 ( $p < 0,00001$ ). У больных СД-2 уровень P3NP достоверно коррелирует с повышенными массой миокарда левого желудочка ( $p = 0,00026$ ) и индексом массы миокарда левого желудочка ( $p = 0,03685$ ).

**Заключение.** Эхокардиографические и ЭКГ признаки, характерные для фиброза миокарда (рост массы миокарда и падение воль-

тажа на ЭКГ), у больных СД-2 сочетаются с увеличением уровня P3NP. Достоверная корреляция P3NP и размеров миокарда позволяет предположить P3NP в качестве одного из возможных сывороточных маркеров фиброза миокарда у лиц с СД-2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая кардиомиопатия, фиброз миокарда, эхокардиография, электрокардиография, N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):17–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-17-21>

Поступила 18/06-2018

Принята к публикации 22/06-2018

### N-terminal propeptide of collagen type III as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes

Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>, Gegenava B. B.<sup>2</sup>

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

**Aim.** To evaluate the role of N-terminal procollagen type III propeptide (P3NP) as a proposed marker of myocardial fibrosis in type 2 diabetes (DM2) patients.

**Material and methods.** In the study, 2 groups of patients participated: with DM2 and non-DM2 (both  $n = 32$ ). All patients underwent clinical and laboratory assessment, including P3NP, electrocardiography, echocardiography. Statistics was done with Mann-Whitney criteria and Spearman correlation.

**Results.** The level P3NP is significantly higher in DM2 patients ( $p < 0,00001$ ). In DM2 patients, the level of P3NP significantly correlates with increased myocardial mass of the left ventricle ( $p = 0,00026$ ) and myocardial mass index of the left ventricle ( $p = 0,03685$ ).

**Conclusion.** Echo- and electrocardiographic signs characteristic for myocardial fibrosis (mass increase, voltage decline) in DM2 patients are concomitant with the increase of P3NP. Significant correlation of P3NP and the size of myocardium makes it to propose P3NP as one of possible markers of myocardial fibrosis in DM2 persons.

**Key words:** type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy, myocardium fibrosis, echocardiography, electrocardiography, N-terminal propeptide of type III procollagen.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):17–21  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-17-21>

СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ЭКГ — электрокардиография (-фические), HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, P3NP — N-терминальный пропептид проколлагена III типа.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

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

e-mail: gegenava.badri@gmail.com

[Драпкина О. М. — <sup>1</sup>д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный специалист-терапевт Минздрава России, директор, <sup>2</sup>профессор кафедры факультетской терапии № 1, Гегенава Б. Б. — врач-терапевт ЛДО № 4 УКБ № 2, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета].

## Введение

Глобальная распространенность сахарного диабета (СД) быстро растет по всему миру в связи со старением населения, урбанизацией и связанными с ними изменениями образа жизни. За последние три десятилетия количество людей с СД увеличилось в >2 раза [1]. По некоторым оценкам, в 2010г ~285 млн людей по всему миру страдали СД [2], из них 90% — это те, у кого был диагностирован СД 2 типа (СД-2) [3]. Как показывают предварительные прогнозы, к 2030г число людей с СД по всему миру достигнет 439 млн человек, что будет составлять ~7,7% от всего взрослого населения мира в возрасте 20-79 лет (рисунок 1).

В РФ, по данным регистра СД, смертность от сердечно-сосудистых осложнений занимает первое место среди смертности больных СД: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения суммарно являются причиной смерти 50,7% больных СД-2 [4].

В популяции больных с хронической сердечной недостаточностью распространенность СД достигает 20%, в сравнении с 4-6% в контрольной популяции [5]. Необходимо отметить, что эпидемиологические исследования указывают на повышенный риск развития сердечной недостаточности у больных СД, причем плохой контроль гликемии коррелирует с увеличением риска сердечной недостаточности.

Существуют различные механизмы развития сердечной недостаточности при СД: во-первых, СД ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий. Во-вторых, сопутствующие состояния, такие как гипертоническая болезнь, дислипидемия, повышение индекса массы тела, также вносят свой негативный вклад в развитие сердечной недостаточности. И, наконец, еще одним фактором, влияющим на развитие сердечной недостаточности при СД, является диабетическая кардиомиопатия [6]. Основным механизмом развития диабетической кардиомиопатии — фиброз миокарда. Главной же определяющей структурной характеристикой фиброза миокарда служит увеличение массы миокарда левого желудочка.

В настоящее время существует множество инструментальных способов диагностики фиброза миокарда. Самый надежный способ — прижизненная биопсия миокарда. Однако, ввиду очевидных причин, она самая трудновыполнимая из всех процедур, проводимых с целью диагностики фиброза миокарда. Магнитно-резонансная томография миокарда с контрастированием также сопряжена с определенными сложностями в связи с введением контрастного препарата, высокой стоимостью исследования и возможными ограничениями, такими как, например, наличие электрокардиостимулятора или других противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии. Новые

экспериментальные инструментальные методы, такие как эхокардиография с использованием метода обратного рассеивания требуют дальнейшего изучения, т.к. актуальны они лишь при значительном фибротическом поражении миокарда [7]. Есть работы, доказывающие, что помощь в диагностике фиброза миокарда может оказать банальный анализ стандартных эхокардиографических и электрокардиографических (ЭКГ) показателей. Известно, что при фибротическом поражении сердца одновременно с увеличением массы миокарда левого желудочка падает вольтаж ЭКГ [8, 9], в то время как при истинной мышечной гипертрофии он должен был бы увеличиваться. Однако такие нестандартные методы диагностики фиброза миокарда хоть и являются перспективными, но в то же время довольно косвенными.

Таким образом, становится очевидным необходимость поиска сывороточного маркера фиброза, который мог бы помочь, в сочетании с другими признаками, в т.ч. эхо- и ЭКГ, в ранней диагностике фиброза миокарда. Одним из таких маркеров может быть N-терминальный пропептид проколлагена III типа (P1NP), который является белком, образующимся в процессе синтеза коллагена III типа. P1NP достаточно давно известен в качестве сывороточного маркера фиброза и активно используется, в частности, в качестве маркера фиброза печени [10-12]. В то же время, есть работы, указывающие на то, что уровень P1NP крови достоверно коррелирует с объемной фракцией коллагена III типа в сердце, полученной при гистологическом исследовании [13].

Цель исследования: сравнительный анализ уровня P1NP у диабетических и недиабетических больных. Поиск корреляционных связей между P1NP и геометрическими показателями миокарда.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 64 пациента >40 лет, соответствующие следующим критериям включения: наличие установленного диагноза "СД-2" >5 лет, с гликированным гемоглобином (HbA<sub>1c</sub>) на момент осмотра  $\geq 6,5\%$  для пациентов из основной группы, либо отсутствие СД в анамнезе и HbA<sub>1c</sub> на момент осмотра  $\leq 5,9\%$  для пациентов из контрольной группы.

Критериями исключения являлись: аутоиммунные заболевания; врожденные и/или приобретенные пороки сердца; миокардиты и/или иные поражения миокарда в анамнезе; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующий год; наличие рубцовых изменений на ЭКГ; наличие полной или неполной блокады левой ножки, полной блокады правой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ; массивные кровопотери и/или гемолиз в предшествующий год; фракция выброса левого желудочка < 50%; гемотрансфузии в предшествующий год; железодефицитная анемия; злоупотребление алкоголем; беременные женщины и кормящие матери; пограничные показатели HbA<sub>1c</sub> (6,0-6,4%).

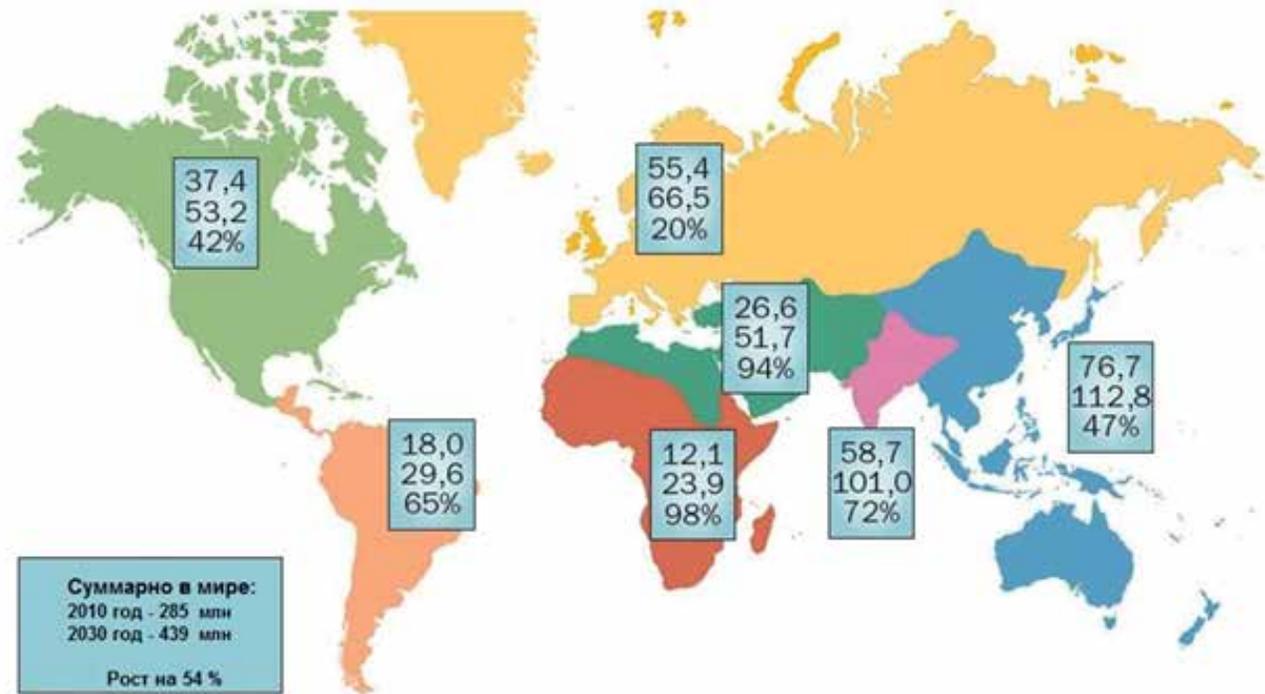


Рис. 1 Прогноз распространения СД к 2030г.

Таблица 1

## Сравнение анамнезо-физикальных данных групп А и В

Признак	Группа А, (n=32)	Группа В, (n=32)	U-критерия Манна-Уитни
Медиана (лет)	65	60,5	0,30302
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (100%)	32 (100%)	-
Показатели артериального давления, мм рт.ст. на момент осмотра	145/90	150/95	0,4535
Анамнез артериальной гипертензии (лет)	10	10	0,13362
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	33,03	27,9	0,00012

Со всеми пациентами проводилась беседа с целью сбора анамнеза, общий осмотр. Пациенты, которые удовлетворяли критериям включения, были разбиты на 2 группы по 32 человека: группа А (пациенты с СД-2) и группа В (пациенты без СД-2).

Помимо стандартных лабораторных исследований крови, у пациентов определяли, в т.ч. РИИПН. Количественный анализ РИИПН проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа набором фирмы Wuhan USCN Business Co., Ltd (Китайская Народная Республика). Принципом действия указанного теста является так называемый «сэндвич-метод» иммуноферментного анализа. Через 2 ч после забора полученные образцы крови центрифугировались в течение 15 мин при 2000 g. Образцы с гемолизом не допускались к анализу. Полученные образцы сыворотки помещались в холодную среду (не <-20С) до момента непосредственного выполнения анализа. В микропланшетах дно лунок покрыто антителами, специфичными к человеческому РИИПН. Полученные образцы и стандарты помещаются в лунки микропланшета вместе с антителами к РИИПН, которые конъюгированны с биотином, далее в лунки вносится конъюгат авидина с пероксидазой хрена (Horseradish peroxidase, HRP), после чего проводится инкубация в течение необходимого времени. Затем в лунки вносится суб-

стратный раствор тетраметилбензидина, предназначенный для использования в иммуноферментных анализах, где в качестве метки применяется пероксидаза хрена. В лунках, где содержится РИИПН, будет происходить изменение окраски, что обусловлено связыванием антител, конъюгированных с биотином, и авидина, конъюгированного с ферментом. Добавление серной кислоты приводит к остановке ферментной реакции, после чего интенсивность окрашивания измеряется при помощи микропланшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм ± 10 нм. Методом сравнения полученной оптической плотности образцов с построенной калибровочной прямой рассчитывается количественная концентрация РИИПН.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «Acuson 128XP/10» (Германия). Стандартная ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась на многоканальном электрокардиографе FCP-4101 FUKUDA DENSHI (Япония).

## Результаты

— *Клинико-anamnestические данные.* Основные клинико-anamnestические данные представлены в таблице 1.

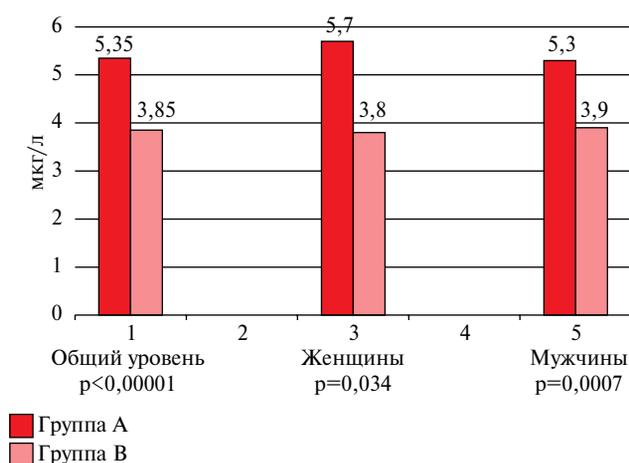


Рис. 2. Уровни PIIINP в группе А и группе В.

Помимо умеренной разницы в индексе массы тела, иных значимых различий между двумя группами пациентов обнаружено не было.

Также необходимо отметить, что никто из пациентов, участвующих в исследовании, к началу работы не получал регулярную гиполипидемическую и/или антигипертензивную терапию.

— **Стандартные лабораторные показатели.** По результатам стандартных клинико-лабораторных исследований крови статистически достоверные различия были обнаружены только в показателях углеводного обмена. Показатель глюкозы крови составил 7,6 ммоль/л в группе А vs 5,25 ммоль/л в группе В (p<0,00001). Аналогично, уровень HbA<sub>1c</sub> также был выше в группе А — 7,25% vs 5,6% (p<0,00001). Иных статистически значимых различий, в т.ч. в показателях липидного спектра, отмечено не было.

— **N-терминальный пропептид коллагена III типа.** Уровни PIIINP имеют статистически значимые различия в двух группах по данным расчета U-критерия Манна-Уитни. Этот показатель существенно меньше среди пациентов группы В. На рисунке 2 наглядно продемонстрирована разница в величине этого показателя у пациентов двух групп.

— **Эхокардиографические результаты.** У пациентов с СД-2 наблюдается увеличение массы и индекса массы миокарда левого желудочка, что отчетливо отражено на рисунках 3 и 4.

— **ЭКГ показатели.** При анализе ЭКГ обнаружено, что у пациентов с СД-2 значительно снижен

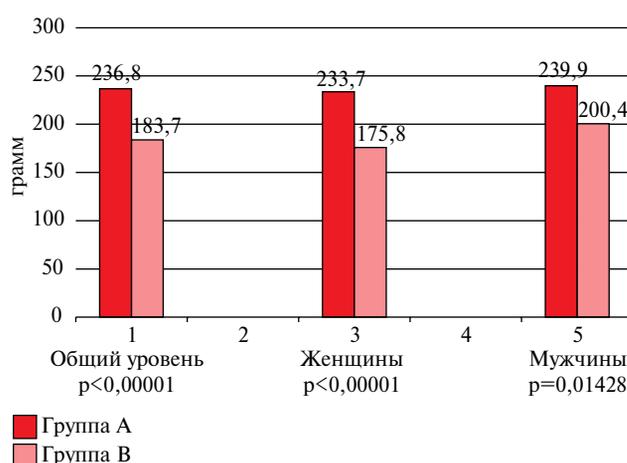


Рис. 3. Сравнение массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В.



Рис. 4. Сравнение индекса массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В.

вольтаж ЭКГ в сравнении с недиабетическими пациентами — 19 мм в группе А vs 25 мм в группе В (p<0,00001). Как было сказано выше, падение вольтажа ЭКГ при одновременном увеличении массы миокарда левого желудочка является одним из характерных признаков фиброза миокарда.

— **Выявленные корреляционные связи PIIINP.** После получения инструментальных и клинико-лабораторных данных был проведен анализ корреляционных связей PIIINP с геометрическими показателями миокарда левого желудочка. Результаты анализа представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционные связи PIIINP с показателями миокарда левого желудочка в группе А и В

Прочие полученные данные	PIIINP Группа А (с СД-2)	Группа В (без СД-2)
Масса миокарда левого желудочка	0,60252 (0,00026)*	0,50666 (0,00308)*
Индекс массы миокарда левого желудочка	0,37049 (0,03685)*	0,38042 (0,03173)*

Примечание: \* — в скобках указано значение p.

## Обсуждение

Как известно, фиброз миокарда, является основным механизмом развития диабетической кардиомиопатии. Однако до настоящего времени диагностика фиброза миокарда сопряжена с определенными трудностями. Инструментальная диагностика фиброза миокарда либо чрезмерно инвазивная (прижизненная биопсия), либо дорогостоящая (магнитно-резонансная томография сердца). Существуют новые, экспериментальные методы, лишенные упомянутых выше недостатков, но они либо недостаточно точны, либо недостаточно распространены (эхокардиография с методом обратного рассеивания), либо косвенно позволяют заподозрить фиброз миокарда (анализ массы миокарда в сочетании с вольтжом ЭКГ). Помощь в диагностике фиброза миокарда могут оказать сывороточные маркеры фиброза, в частности PIIINP. В представленном исследовании, на первом этапе, проведен анализ рутинных исследований, таких как ЭКГ и стандартная эхокардиография. Согласно полученным данным, у пациентов из группы с СД-2 оказались значительно выше размеры миокарда левого желудочка. В то же время, эти изменения сочетаются с падением вольтжа ЭКГ у пациентов с СД-2, что, согласно некоторым исследованиям, характерно именно для фиброза миокарда, в отличие от истинной мышечной гипертрофии миокарда, когда вольтж ЭКГ, напротив, должен бы расти [8, 9]. Для подтверждения предположений о том, что вышеуказанные изменения связаны именно с фиброзом миокарда, пациентам был исследован PIIINP. Он оказался достоверно выше у пациентов с СД-2. Для подтверждения взаимосвязи между

уровнем PIIINP и возможным фибротическим поражением сердца был выполнен корреляционный анализ между массой миокарда и сывороточным маркером фиброза. По результатам такого анализа была обнаружена статистически достоверная корреляция между уровнем PIIINP и размерами миокарда левого желудочка. Это свидетельствует в пользу того, что увеличение массы и размеров миокарда при СД-2, одновременно с ЭКГ признаками, характерными для фиброза миокарда (падение вольтжа ЭКГ) с одной стороны и повышение уровня сывороточного маркера фиброза PIIINP с другой, — это больше, чем просто совпадение.

## Заключение

При СД-2 наблюдается увеличение массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка, с одновременным падением вольтжа ЭКГ (согласно расчету индекса Соколова-Лайона). Такая картина характерна для фиброза миокарда, однако является косвенным его свидетельством. В то же время у больных СД-2 достоверно выше уровень сывороточного маркера фиброза PIIINP. Это повышение PIIINP, вероятнее всего, связано именно с фибротическим поражением миокарда, т.к. наблюдается статистически достоверная корреляция между уровнем PIIINP с одной стороны и массой миокарда левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка с другой стороны.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2010; 378: 31-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14. DOI:10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414, 782-7 (2001). DOI: 10.1038/414782a.
- Dedov I, Shestakova MV, Vikulova OK. State Register of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Status of 2014 and Prospects for Development. *Diabetes mellitus* 2015; 3: 5-22. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014г и перспективы развития. *Сахарный диабет* 2015; 3: 5-22. DOI: 10.14341/DM201535-22.
- Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 1-16. DOI: 10.1186/1475-2840-2-1.
- Drapkina OM, Gegenava BB. Fibrosis of the myocardium in patients with diabetes mellitus. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2013; 9 (1), 62-5. (In Russ.) Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (1): 62-5. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65.
- Prior DL, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery. *Open Heart* 2015; 2 (1): e000278. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000278.
- Maanja M, Wieslander B, Schlegel TT, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis Reduces Electrocardiographic Voltage Measures of Left Ventricular Hypertrophy Independent of Left Ventricular Mass. *J Am Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2017; 6 (1): e003795. DOI: 10.1161/JAHA.116.003795.
- Konno T, Nagata Y, Teramoto R, et al. Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016; 117 (3): 443-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.015.
- Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, et al. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003; 39 (2): 179-86. DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00184-3.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127 (6): 1704-13. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.052.
- Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, et al. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993; 342 (8876): 895-8. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91946-J.
- Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 913-8. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80686-9.

## Комплексная оценка эффективности широко применяемых статинов в клинической практике

Сивков А. С., Ших Е. В., Осадчук М. А., Сивкова С. К., Киреева Н. В., Чернущ Н. П.  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить комплексную оценку клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов из класса статинов — симvastатина, аторvastатина, розувastатина и у больных с гиперлипидемией (ГЛП).

**Материал и методы.** Изучение клинической эффективности проводили у 90 больных с ГЛП и артериальной гипертонией 1-2 степени в возрасте 40-75 лет, у ряда из них была отмечена ишемическая болезнь сердца.

**Результаты.** У 90 пациентов с кардиальной патологией и ГЛП, разделенных на 3 группы по 30 человек, изучена клиническая эффективность широко применяемых гиполипидемических препаратов из класса статинов — симvastатина, аторvastатина, розувastатина. На фоне проведенной терапии этими препаратами отмечен значительный гиполипидемический эффект, заключающийся в снижении атерогенных показателей липидного спектра крови, с незначительным преобладанием его у розувastатина.

**Заключение.** Резюмируя полученные данные по сравнительной оценке клинической эффективности исследуемых препаратов можно отметить, что симvastатин, аторvastатин, розувastатин в равной степени являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами у больных с ГЛП II А и II Б типов, при этом сроки, характер и степень выраженности позитивных изменений липидного спектра крови оказываются практически одинаковыми, только на фоне терапии розувastатином несколько более выражены.

**Ключевые слова:** статины, гиперлипидемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):22–26  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-22-26>

Поступила 25/04-2018

Принята к публикации 23/05-2018

### Complex assessment of efficacy of statins prescribed at most by clinicians

Sivkov A. S., Shih E. V., Osadchuk M. A., Sivkova S. K., Kireeva N. V., Chernus N. P.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate a complex clinical efficacy, tolerability and safety of statin drugs — simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin in patients with hyperlipidemia (HL).

**Material and methods.** The assessment of clinical efficacy was done in 90 patients with HL and arterial hypertension of the grades 1 and 2, age 40-75 y.o.; some of them had coronary heart disease.

**Results.** In 90 patients with cardiac pathology and HL, selected to 3 groups by 30 persons, the clinical efficacy of the listed statins was assessed. A significant hypolipidemic effect was noted as a decline of atherogenicity of the blood, with slight more prominent effect of rosuvastatin.

**Conclusion.** The data makes it to conclude the simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin are equally effective hypolipidemic drugs in HL type IIA and IIB patients. The time frame, type and grade of positive changes in lipid profile are almost the same, and in rosuvastatin just slightly more prominent.

**Key words:** statins, hyperlipidemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):22–26  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-22-26>

AG — артериальная гипертония, ГЛП — гиперлипидемия, ГМГ-КоА-редуктазы — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, КФК — креатинфосфокиназа, ОАТР-С — транспортеры органических анионов С, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СУР3А4 — изофермент 3 А 4 цитохрома Р-450.

Общеизвестно, что повышение уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является фактором риска развития атеросклероза. Многие клинические и экспериментальные наблюдения указывают на то, что длительная медикаментозная

гиполипидемическая терапия приводит к уменьшению атеросклеротических повреждений, снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Как показали многочисленные клинические наблюдения [1-7], большой интерес представляют в настоящее время ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглута-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 166-18-04

e-mail: [assivkov@yandex.ru](mailto:assivkov@yandex.ru)

[Сивков А. С. — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Ших Е. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Осадчук М. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, Сивкова С. К. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, Киреева Н. В. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, Чернущ Н. П. — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии].

рил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), которые обладают высокой эффективностью и безопасностью в сочетании с хорошей переносимостью, в т.ч. при длительном применении.

Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, зарекомендовали себя как высокоэффективные антигиперлипидемические препараты. Синтетический аналог аторвастатин, благодаря своей высокой эффективности и безопасности, широкой доказательной базе, стал в последнее время одним из наиболее широко назначаемых статинов [8-10].

Что касается препаратов из класса статинов, в особенности аторвастатина, в настоящее время имеются данные, что эти препараты помимо снижения содержания атерогенных липопротеидов в плазме крови, способны вызывать ряд эффектов, называемых плейотропными (от греч. pleios “множественный” и tropos “действие”). К ним, в частности, относятся: улучшение функции сосудистого эндотелия, замедление окислительных реакций, антитромботическое и противовоспалительное действие. Механизм возникновения этих эффектов сложен и изучен не полностью. Тем не менее, подтверждение этих эффектов в ряде исследований [10, 11] делает препараты из класса статинов одними из ведущих лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и других атеросклеротических сосудистых поражений, при этом статины оттеснили на второй план традиционные гиполипидемические средства — никотиновую кислоту, фибраты.

Среди широко используемых статинов видное место занимают такие препараты как симвастатин, аторвастатин и розувастатин, с различными торговыми названиями, — аналоги симвастатина, аторвастатина, розувастатина.

Определенный научно-практический интерес представляют выше указанные препараты, применяемые у пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) II А и II Б типов.

К наиболее важным побочным эффектам статинов относятся повышение печеночных ферментов, реже гепатит, миопатия и миозит, крайне редко рабдомиолиз. Кроме перечисленного, статины могут вызывать головную боль, боль в животе, метеоризм, запоры, диарею, тошноту и рвоту. Появление сыпи и аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, отмечается редко. Механизм токсического влияния до сих пор окончательно неясен. Есть данные о существенных изменениях метаболизма ХС и активности ферментов дыхательной цепи в миоцитах пациентов, принимающих высокие дозы аторвастатина [11]. Известно также, что ряд факторов могут повышать риск развития миопатии при приеме статинов — к ним относятся гипотиреоз, нарушения функции печени, сахарный диабет, алкоголь и тяжелая физическая нагрузка, а также семейный анамнез мио-

патии, впрочем, не только статин-индуцированной [12]. Другое исследование, описывающее семейный случай статин-индуцированной миопатии, доказывает возможность наследственной предрасположенности к данной нежелательной реакции; интересно, что у этих пациентов уровень креатинфосфокиназы (КФК) был нормальным, а клинические признаки миопатии были подтверждены миографией и биопсией мышц. Вероятность повреждения мышц повышается при совместном применении статинов и других лекарственных средств, взаимодействующих с ними на уровне изоферментов цитохрома — 450 (прежде всего — СУР3А4) и транспортеров (ОАТР-С и гликопротеида — Р) — этот список может включать >90 препаратов, в т.ч. такие мощные ингибиторы как эритромицин, ритонавир, азоловые антибиотики (кетоконазол, итраконазол и др.). Комбинации указанных препаратов со статинами следует по возможности избегать, при ее использовании требуется тщательный контроль КФК [13].

Цель исследования — комплексная оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов из классов статинов — симвастатина, аторвастатина, розувастатина, и у больных с ГЛП. У 90 больных с ГЛП II А и II Б типов, разделенных на 3 группы по 30 человек, изучена клиническая эффективность переносимость и безопасность гиполипидемических препаратов из класса статинов — розувастатина, аторвастатина и симвастатина.

## Материал и методы

Клиническую эффективность изучали у 90 больных в возрасте 40-75 лет с ГЛП. У подавляющего числа больных была диагностирована артериальная гипертензия (АГ) I-II степеней, у ряда из них была отмечена ИБС.

Для коррекции ГЛП все больные были разделены на 3 группы: I группа (n=30) — терапия симвастатином; II группа (n=30) — терапия аторвастатином; III группа (n=30) — терапия розувастатином.

В группы исследования не включали больных с вторичными ГЛП вследствие гипотиреоза, сахарного диабета, панкреатита, холестаза, нефротического синдрома, ожирения III-IV степеней. В исследование также не включали больных с наличием выраженной сердечной недостаточности — III-IV функциональных классов по NYHA, с симптоматическими АГ (почечными, эндокринными), больные с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов на 50% выше верхней нормы, больные с заболеваниями почек с явлениями почечной недостаточности, а также пациенты с известной индивидуальной непереносимостью статинов.

Больным АГ проводилась традиционная антигипертензивная терапия: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, по показаниям присоединялись диуретики. Розувастатин, симвастатин и аторвастатин назначались в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией суточной дозы максимум до 40 мг/сут. на каждом контрольном этапе обсле-

Динамика показателей липидного спектра крови у больных I группы с ГЛП на фоне терапии симвастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,10±0,14	5,85±0,16**** -17,6%	5,42±0,18**** -23,6%	5,15±0,22**** -27,4%	4,96±0,23**** -30,1%
ТГ, ммоль/л	2,10±0,12	1,71±0,13* -18,6%	1,68±0,15* -20,2%	1,60±0,14** -23,8%	1,55±0,16** -26,2%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,24±0,13	1,13±0,14	1,28±0,16	1,17±0,15	1,14±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,97±0,15	3,94±0,16**** -20,7%	3,39±0,17**** -31,8%	3,25±0,19**** -34,5%	3,12±0,18**** -37,3%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,95±0,04	0,78±0,05** -17,9%	0,75±0,07** -21,0%	0,73±0,06*** -23,2%	0,70±0,08*** -26,3%
КА	4,72±0,14	4,18±0,16** -11,4%	3,23±0,17**** -31,6%	3,40±0,16**** -28,0%	3,35±0,18**** -29,0%
Средняя суточная доза препарата симвастин (мг) (M±m)		10,0±0	20,28±1,71	30,12±1,91	36,18±3,68

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: \*\*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,02$ , \* —  $p < 0,05$ .

дования. Основные контрольные этапы наблюдения: до начала лечения и через 1, 2, 3 и 6 мес. от начала терапии. У всех обследуемых пациентов изучались следующие показатели липидного спектра: ОХС, триглицериды (ТГ) — спектрофотометрическими методами, ХС ЛНП и очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) также спектрофотометрически после осаждения в сыворотке крови ЛНП и ЛОНП фосфорно-вольфрамовой кислотой.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами с помощью статистического пакета EXEL. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Результаты для абсолютных количественных параметров представлены в виде  $M \pm SD$ ; относительные показатели выражены в процентах.

## Результаты и обсуждение

Динамика показателей липидного спектра крови у больных I группы представлена в таблице 1.

Из представленных данных видно, что до начала лечения, отмечались выраженные дислипидемические нарушения. ОХС в среднем составил  $7,10 \pm 0,14$  ммоль/л, концентрация ХС ЛНП — в среднем  $4,97 \pm 0,15$  ммоль/л. Средняя величина ТГ была  $2,10 \pm 0,12$  ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и коэффициента атерогенности (КА), которые в среднем составили  $0,95 \pm 0,04$  ммоль/л и  $4,72 \pm 0,14$ , соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших  $1,19 \pm 0,13$  ммоль/л.

На фоне терапии симвастатином, уже через 1 и 2 мес., наблюдалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. была более выраженная положительная динамика выше указанных показателей, носящая статистически достоверный

характер. Отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП (-23,2%; и -26,3%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то изменения их концентрации были весьма незначительные, и не носили статистически достоверного характера.

Динамика показателей липидного спектра крови у больных II группы представлена в таблице 2.

До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Например, ОХС в среднем составил  $7,12 \pm 0,12$  ммоль/л, концентрация ХС ЛНП составила в среднем  $4,96 \pm 0,12$  ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена, и составила в среднем  $2,13 \pm 0,11$  ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА, которые в среднем составили  $0,97 \pm 0,07$  ммоль/л и  $4,98 \pm 0,10$  ммоль/л, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших  $1,19 \pm 0,13$  ммоль/л.

На фоне терапии аторвастатином уже через 1 и 2 мес. отмечалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА.

Через 3 и 4 мес. динамика выше указанных показателей, будучи статистически достоверной, стала гораздо более выраженной, кроме того, отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП (-25,8%; и -27,8%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то колебания их концентрации были весьма незначительные и статистически недостоверны.

Динамика показателей липидного спектра крови у больных III группы представлена в таблице 3.

До начала лечения имели место выраженные дислипидемические нарушения. ОХС в среднем составил  $7,24 \pm 0,19$  ммоль/л, концентрация ХС

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных с ГЛП II группы на фоне терапии аторвастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,12	5,88±0,14**** -17,4%	5,34±0,13**** -25,0%	5,07±0,15**** -28,8%	4,83±0,14**** -32,1%
ТГ, ммоль/л	2,13±0,11	1,70±0,12** -20,2%	1,60±0,13*** -24,9%	1,58±0,14*** -25,8%	1,54±0,15*** -27,7%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,19±0,13	1,17±0,11	1,16±0,12	1,14±0,14	1,13±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,96±0,15	3,94±0,13**** -20,5%	3,45±0,14**** -30,4%	3,21±0,15**** -35,3%	3,00±0,16**** -39,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,97±0,07	0,77±0,06** -20,6%	0,73±0,08**** -24,7%	0,72±0,07**** -25,8%	0,70±0,08**** -27,8%
КА	4,98±0,10	4,02±0,11**** -19,3%	3,60±0,12**** -27,7%	3,45±0,14**** -30,7%	3,27±0,13**** -34,3%
Средняя суточная доза препарата аторвастатин (мг) (M±m)		10,0±0	19,66±1,82	30,0±1,89	36,67±4,03

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: \*\*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,02$ .

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра крови у больных III группы на фоне терапии розувастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,24±0,19	5,84±0,23**** -19,2%	5,33±0,26**** -26,4%	5,08±0,29**** -29,8%	4,67±0,28**** -35,4%
ТГ, ммоль/л	2,21±0,18	1,73±0,19** -21,5%	1,64±0,16*** -25,6%	1,61±0,17*** -26,8%	1,55±0,20*** -29,2%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13±0,08	1,15±0,10	1,33±0,11	1,30±0,12	1,26±0,14
ХС ЛНП, ммоль/л	5,10±0,17	3,32±0,19**** -34,9%	2,94±0,21**** -42,3%	2,74±0,24**** -46,3%	2,42±0,23**** -52,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,01±0,07	0,79±0,08** -21,8%	0,75±0,06**** -25,7%	0,73±0,05**** -27,7%	0,70±0,08**** -30,7%
КА	5,41±0,16	4,07±0,17**** -24,7%	3,00±0,19**** -44,5%	2,90±0,18**** -46,3%	2,70±0,21**** -50,1%
Средняя суточная доза препарата розувастатин (мг) (M±m)		10,0±0	18,12±2,1	28,12±4,41	34,51±4,61

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: \*\*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,02$ .

ЛНП — в среднем  $5,10 \pm 0,17$  ммоль/л, средняя величина ТГ —  $2,10 \pm 0,18$  ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА, которые в среднем составили  $1,01 \pm 0,07$  ммоль/л и  $5,41 \pm 0,16$  ммоль/л, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших  $1,13 \pm 0,08$  ммоль/л.

На фоне терапии розувастатином, уже через 1 и 2 мес., наблюдалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. была более выраженная положительная динамика показателей липидного спектра, носящая достоверный характер.

Отмечено также статистически значимое снижение ХС ЛОНП (-27,7%; и -30,7%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то изменения их были весьма незначительные, и не имели статистической достоверности.

Исследование выше указанных статинов показало во всех группах наблюдения высокий гиполипидемический эффект, несколько преобладающий у розувастатина. Отмечена хорошая переносимость этих препаратов. Только в ряде случаев имели место побочные реакции. В группе больных, принимавших симвастатин, из наблюдения были исключены два пациента: один — в связи с появлением жалоб на тош-

ноту, потерю аппетита (в конце 1-го мес.), второй — в связи с появлением запоров, сильных головных болей (в конце 2-го мес. наблюдения). В группе больных, принимавших аторвастатин, выбыли 2 человека, из них у одного появилась тошнота, потеря аппетита, у второго — диарея (в конце 1-го мес.). В группе больных, принимавших розувастатин, выбыл один пациент в связи с болями и тяжестью в эпигастрии и наличием диареи (в конце 2-го мес. наблюдения). Однако у всех обследованных лиц, включая выбывших из группы наблюдения, достоверных изменений со стороны биохимических показателей крови, в т.ч. печеночных ферментов, не отмечалось.

Обращает внимание еще один случай развития миопатии при комбинации кларитромицина и аторвастатина, который можно продемонстрировать в качестве клинического примера:

Больной М., 55 лет диагноз ИБС, стенокардия II функционального класса; АГ III степени; ГЛП II Б типа: ОХС — 7,1 ммоль/л, ТГ — 2,4 ммоль/л; ХС ЛНП — 4,2 ммоль/л. По поводу ГЛП принимал аторвастатин в подобранной дозе 40 мг с положительным эффектом. Через 2 мес. от начала терапии отмечалась заметная положительная динамика, заключающаяся в снижении атерогенных показателей в сыворотке крови: ОХС — 5,24 ммоль/л, ТГ — 1,5 ммоль/л; ХС ЛНП — 3,1 ммоль/л. В связи с развитием на фоне гриппа острого бронхита самостоятельно стал принимать антибиотик кларитромицин в дозе 250 мг 2 раза в сут., при приеме которого уменьшились проявления бронхита, температура сохранялась на уровне 37,2° С, однако на 5 сут. появились боли в мышцах конечностей, в области поясницы, выраженная мышечная слабость, температура повысилась до 38° С. При обследовании больного было выявлено повышение КФК в 3,5 раза — 270 МЕ/л, уровень мочевины и креатинина составили 15 ммоль/л и 150 мкмоль/л,

соответственно. Больному был отменен кларитромицин и аторвастатин. Состояние улучшилось — нормализовалась температура, исчезли мышечные боли и мышечная слабость, через 2 нед. уровень КФК снизился до 95 МЕ/л, нормализовались показатели мочевины и креатинина. Через 4 нед. показатели КФК, мочевины и креатина нормализовались, самочувствие было удовлетворительное, жалоб больной не предъявлял. Была возобновлена терапия аторвастатином в прежней дозе, сохранялось удовлетворительное самочувствие, показатели биохимии крови, включая КФК, были в пределах нормы. Данный случай демонстрирует возникновение острой миопатии на фоне неблагоприятного лекарственного взаимодействия, возможно, на уровне системы биотрансформации (изофермента CYP3A4 цитохрома P-450) аторвастатина с антибиотиком из группы макролидов — кларитромицином.

## Заключение

Таким образом, резюмируя полученные данные по сравнительной оценке клинической эффективности исследуемых препаратов, можно отметить, что розувастатин, симвастатин, аторвастатин в равной степени являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами у больных с ГЛП II А и II Б типов, при этом сроки, характер и степень выраженности позитивных изменений липидного спектра крови оказываются практически одинаковыми, очень мало отличаясь друг от друга. При этом на фоне терапии розувастатином степень выраженности положительной динамики ряда показателей была несколько более выраженной.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Pityk OI, Prasol VA, Boyko VV. The choice of revascularization method in patients with critical ischemia of lower limbs. *Novosti Khirurgii* 2016; 24 (5): 451-6. (In Russ.) Питьк О.И., Прасол В.А., Бойко В.В. Выбор метода реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Новости хирургии* 2016; 24 (5): 451-6. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.451.
2. Recommendations for the treatment of stable ischemic heart disease. ESC 2013. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7: 7-79. (In Russ.) Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7: 7-79. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
3. Kukes VG. Metabolism of medicinal products: scientific basis of personalized medicine. М.: GEOTARMED, 2008. (In Russ.) Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР МЕД, 2008. 293 с. ISBN: 978-5-9704-0729-5.
4. Kukes VG. *Clinical Pharmacology*. М.: GEOTARMED, 2016. 1024 p. (In Russ.) Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАРМЕД, 2016. 1024 с. ISBN: 978-5-9704-3135-1.
5. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: A 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J* 2012; 33: 1397-407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr224.
6. Boulanger-Piette A, Bergeron J, Desgreniers J, et al. Statin intolerance and associated muscular dysfunctions. *Med Sci (Paris)* 2015; 31 (12): 1109-14. DOI: 10.1051/medsci/20153112014.
7. Bucciarelli P, de Stefano V, Passomonti SM. Influence of proband's characteristics on the risk for venous thromboembolism in relatives with factor V Leiden or prothrombin G 2020 A polymorphism. *Blood* 2013; 10, 22 (15): 2555-61. 373. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503649.
8. Carden D, Granger D. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Anatomy, physiology and pathology*. Nova Science Publishers Inc 2012; 25-52. ISBN: 9781619427396.
9. Cece-Esencan EN, Fontaine F, Plasencia G, et al. Software-aided cytochrome P450 reaction phenotyping and kinetic analysis in early drug discovery. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2016; 30 (2): 301-10. DOI: 10.1002/rcm.7429.
10. Costa ED, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases. *Front Physiol* 2016; 7: 206. DOI: 10.3389/fphys.2016.00206.
11. Elmadbouh I, Elghobashy Y, Abd-Allah E, et al. Relationship of apolipoprotein E polymorphism with lipid profiles in atherosclerotic coronary artery disease. *Egyptian Heart Journal*. 2013;65 (2):71-8 DOI: 10.1016/j.ehj.2012.11.002
12. Perez Botero J, Ormsby WD, Ashrani AA, et al. Do incident and recurrent venous thromboembolism risks truly differ between heterozygous and homozygous Factor V Leiden carriers? A retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2016; 35: 77-81. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.02.023.
13. Savoy C, Van Lieshout RJ, Steiner M. Is Plasminogen Activator Inhibitor-1 a Physiological Bottleneck Bridging Major Depressive Disorder (MDD) and Cardiovascular Disease (CVD)? *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 7:15-27. DOI: 10.1111/apha.12726.

## Показатели системы гемостаза при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы

Наумов Я. А.<sup>1</sup>, Шевченко О. П.<sup>1</sup>, Орлова И. Ю.<sup>1</sup>, Фараджов Р. А.<sup>1</sup>, Наумова Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 24 ДЗМ. Москва, Россия

**Цель.** Выявление изменений лабораторных показателей системы гемостаза в зависимости от степени снижения функции почек у пациентов старшей возрастной группы с проявлениями кардиоренального синдрома II и IV типов.

**Материал и методы.** У 56 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст: 78±10 лет), страдающих ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, изучены показатели гемостаза и их связь со степенью снижения функции почек, определяемой по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Пациенты были разделены на 3 группы. У 47 (83,9%) пациентов выявлено снижение уровня СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, среди них у 8 (17,3%) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; у 9 больных уровень СКФ был >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, без признаков протеинурии (16,1%). Всем пациентам было выполнено коагулологическое исследование крови с определением активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового и протромбинового времени, международного нормализованного отношения и концентрации фибриногена, а также общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов и тромбокрита.

**Результаты.** Количество тромбоцитов достоверно различалось в группах 1 и 3 (p=0,040), а также 2 и 3 (p=0,007). Значения тромбокрита достоверно различались только при сравнении групп 2 и 3 (p=0,029). В группе 3 величина указанных параметров была ниже их референтных значений. Уровни фибриногена достоверно различа-

лись между группами 1 и 3 (p=0,042), а также 2 и 3 (p=0,037). В группе 3 параметр был выше верхней границы референтных значений. Выявлена корреляция уровня СКФ и уровня фибриногена (r=-0,425; p=0,004), а также уровня СКФ и количества тромбоцитов (r=0,271; p=0,049). Уровень количества тромбоцитов коррелировал с уровнем креатинина (p=-0,392; p=0,004). Уровень креатинина был связан с концентрацией фибриногена (p=0,375; p=0,012).

**Заключение.** У пациентов старшей возрастной группы со снижением уровня СКФ имеют место уменьшение количества тромбоцитов и увеличение концентрации фибриногена по мере увеличения степени тяжести снижения функции почек. Выявленные изменения, вероятно, могут служить дополнительным фактором, влияющим на риск развития нежелательных событий, связанных с нарушением равновесия в системе гемостаза. Значение выявленных изменений вышеуказанных параметров и целесообразность их определения в клинической практике могут быть установлены в процессе контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, скорость клубочковой фильтрации, гемостаз, гемостаза, гемостаза, гемостаза, фибриноген, тромбоциты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):27–32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-27-32>

Поступила 16/03-2018

Принята к публикации 27/03-2018

### The measurements of blood clotting in cardiorenal syndrome in elderly

Naumov Ya. A.<sup>1</sup>, Shevchenko O. P.<sup>1</sup>, Orlova I. Ju.<sup>1</sup>, Faradzhov R. A.<sup>1</sup>, Naumova N. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 24 of Moscow. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the changes in hemocoagulation parameters according to the grade of renal dysfunction in elderly patients with cardiorenal syndrome types II and IV.

**Material and methods.** In 56 patients of the elderly age group (mean age 78±10 y.o.), with coronary heart disease and chronic heart failure, the parameters of blood clotting were assessed and the relations with kidney dysfunction grade measured by the level of glomerular filtration rate (GFR). Patients were selected to 3 groups. In 47 (83,9%) there was decline of GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, of those in 8 (17,3%) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; in 9 GFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, with no signs of proteinuria (16,1%). All patients underwent coagulological assessment of the blood with measurement of the activated partial thromboplastin time, thrombin time and prothrombin time, international normalized ratio and fibrinogen

concentration, as the complete blood count with platelet number, mean platelet volume, thrombocyte distribution width, and thrombocrit.

**Results.** The number of platelets did differ significantly in groups 1 and 3 (p=0,040), as 2 and 3 (p=0,007). Thrombocrit values did differ significantly only in 2 and 3 (p=0,029). In the group 3 the rate of the mentioned values was below the respective reference values. Fibrinogen levels did differ significantly in groups 1 and 3 (p=0,042), and 2 and 3 (p=0,037). In the group 3 the parameter was higher than upper limit of reference range. Correlation found for GFR and fibrinogen level (r=-0,425; p=0,004), for GFR and platelet number (r=0,271; p=0,049). The platelet number correlated with creatinine level (p=-0,392; p=0,004). Creatinine level also correlated with fibrinogen level (p=0,375; p=0,012).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 164-37-80

e-mail: yaroslavnaumov14@yandex.ru

[Наумов Я. А. — аспирант кафедры кардиологии ФДПО, Шевченко О. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Орлова И. Ю. — аспирант кафедры, Фараджов Р. А. — ассистент кафедры кардиологии, Наумова Н. А. — врач отделения клинической лабораторной диагностики].

**Conclusion.** In the elderly, with the decline of GFR there is decline of thrombocyte number and increase of fibrinogen concentration together with an increase of the severity of kidney dysfunction. The pathological changes that were found might probably serve as additional factor influencing the risk of adverse events related to disorder of blood clotting. The importance of the revealed relations, as the aimfulness for clinical application, should be evaluated in controlled studies.

**Keywords:** cardiorenal syndrome, glomerular filtration rate, hemostasis, hemocoagulation, fibrinogen, platelets.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):27-32  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-27-32>

АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПТВ — протромбиновое время, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТВ — тромбиновое время, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MPV — mean platelets volume — средний объем тромбоцитов, PCT — platelet crit — тромбокрит, PDW — platelet distribution width — ширина распределения тромбоцитов, PLT — platelets — количество тромбоцитов.

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается у большинства больных сердечно-сосудистыми заболеваниями; имеются данные о возникновении у пациентов одновременно острых нарушений коронарного и почечного кровотока [1-3]. Наблюдается и обратная зависимость: у больных ХБП чаще возникает патология сердечно-сосудистой системы. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов со сниженной функцией почек возрастает в зависимости от степени снижения уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ): отношение шансов риска составляет, соответственно, 1,9; 2,6 и 4,4 при уровнях СКФ 80 мл/мин, 60 мл/мин и 40 мл/мин [4]. Общими факторами риска для венозных тромбозов и атеросклероза являются индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [5]. Указанные факторы риска являются таковыми и для ХБП [6-7]. Тромбозообразующие осложнения — значимый фактор, влияющий на прогноз у больных ХБП [8]. Нарушения гемокоагуляции могут быть возможной причиной этих осложнений, но их роль при кардиоренальном синдроме, особенно у пациентов старшей возрастной группы, изучена недостаточно.

Целью настоящей работы явилось выявление изменений лабораторных показателей системы гемокоагуляции в зависимости от степени снижения функции почек у пациентов старшей возрастной группы с проявлениями кардиоренального синдрома II и IV типов.

## Материал и методы

В одномоментное, когортное, обсервационное исследование были включены 56 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в возрасте 52-96 лет. Средний возраст  $78 \pm 10$  лет. Диагноз ИБС и функциональный класс (ФК) стенокардии устанавливали на основании клинических рекомендаций по стабильной ИБС Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Национального общества по атеротромбозу. ФК ХСН на основании Национальных рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества тера-

певтов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие клинических признаков кардиоренального синдрома II или IV типа. Согласно определению, кардиоренальный синдром II типа — это хроническое нарушение функции сердца, приводящее к повреждению и/или нарушению функции почек. Кардиоренальный синдром IV типа — это хроническое нарушение функции почек, приводящее к повреждению и/или нарушению функции сердца. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний в течение <4 нед. после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии; декомпенсированный сахарный диабет; тяжелая печеночная недостаточность; злокачественная АГ; острая декомпенсация ХСН; острый инфаркт миокарда; лечение антикоагулянтами.

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со стадиями ХБП [9]. В первую группу были включены 9 больных с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без признаков протеинурии. Вторую группу составили 39 пациентов с  $30 \leq$  СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В третью группу вошли 8 больных с уровнем СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Всем пациентам было выполнено коагулологическое исследование крови с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового (ТВ) и протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и концентрации фибриногена, а также общий анализ крови с определением количества тромбоцитов (platelets, PLT), среднего объема тромбоцитов (mean platelets volume, MPV), ширины распределения тромбоцитов (platelet distribution width, PDW) и тромбокрита (platelet crit, PCT). СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ на основании данных о концентрации сывороточного креатинина, возрасте, расе и поле пациента. АЧТВ, ТВ, ПТВ, МНО и концентрация фибриногена определялись с помощью коагулометра "ACL TOP 300 CTS" (Instrumentation Laboratory, Италия) путем исследования плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия. PLT, MPV, PDW и PCT определялись с помощью гематологического анализатора "МЕК-6400J/K" (Nihon Kohden Corporation, Япония) путем исследования цельной крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА).

Статистическая обработка полученных результатов произведена с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM, USA). Проверка данных на соответствие нормальному распределению проводи-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с различным уровнем СКФ

Критерии	Группа 1 (СКФ $\geq 60$ ) n=9	Группа 2 (30 $\leq$ СКФ $< 60$ ) n=39	Группа 3 (СКФ $< 30$ ) n=8
Возраст, лет	76 $\pm$ 5 p <sub>1-2</sub> =0,250	78 (69; 85) p <sub>2-3</sub> =0,269	83 $\pm$ 9 p <sub>1-3</sub> =0,084
Пол, n (%)			
Мужчины	6 (66,7%)	17 (43,6%)	5 (62,5%)
Женщины	3 (33,3%)	22 (56,4%)	3 (37,5%)
Стенокардия напряжения, n (%)	6 (66,7%)	31 (79,5%)	7 (87,5%)
ФК стенокардии, n (%)*			
1	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
2	3 (50,0%)	15 (48,4%)	3 (42,9%)
3	3 (50,0%)	13 (41,9%)	4 (57,1%)
4	0 (0,0%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
ПИКС, n (%)	3 (33,3%)	24 (61,5%)	5 (62,5%)
АГ, n (%)	8 (88,9%)	37 (94,9%)	8 (100,0%)
ХСН, n (%)	6 (66,7%)	29 (74,4%)	7 (87,5%)
ФК ХСН, n (%)			
1	1 (16,7%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)
2	5 (83,3%)	12 (41,4%)	3 (42,9%)
3	0 (0,0%)	14 (48,3%)	4 (57,1%)
4	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)
СКФ, мл/мин	72,38 $\pm$ 9,42 p <sub>1-2</sub> $<$ 0,001	52,22 $\pm$ 4,14 p <sub>2-3</sub> $<$ 0,001	20,04 $\pm$ 8,08 p <sub>1-3</sub> $<$ 0,001

Примечание: \*доля больных с определенным ФК стенокардии напряжения рассчитывалась от количества пациентов, страдавших стенокардией.

лась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $\sigma$  — среднеквадратичное (стандартное) отклонение. Данные, распределение которых отличается от нормального, представлены с помощью медианы, квартилей и межквартильного разброса. Степень корреляции параметров определялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона в случае соответствия нормальному распределению. При ненормальном распределении рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмана. При анализе различий параметров в подгруппах пациентов использовался дисперсионный анализ (ANOVA) в случаях нормального распределения и U-критерий Манна-Уитни в случаях ненормального распределения. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Группы больных различались по уровню СКФ с очень высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ). Средний возраст больных во всех трех группах  $> 75$  лет. Группы пациентов не различались по возрасту, хотя имела место тенденция к его более высокому среднему уровню в группе больных с более выраженными изменениями уровня СКФ. В группе 2 преобладали пациенты женского пола, в двух других группах — мужского. Большинство больных страдало стенокардией напряжения II и III ФК, причем доля паци-

ентов, страдающих стенокардией, возрастала с увеличением тяжести нарушения функции почек с 66,7% в 1 группе до 87,5% в 3 группе. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда отражено в графе частоты постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). В группе пациентов с уровнем СКФ  $< 30$  мл/мин было 100% больных АГ. Закономерно высоким было число больных с ХСН, причем их количество и тяжесть ФК ХСН были выше у пациентов 2 и 3 групп с большей степенью снижения функции почек.

Лекарственная терапия, которая проводилась пациентам в период их госпитализации: 91,1% больных принимали ацетилсалициловую кислоту, 39,3% клопидогрел, 35,7% пациентов находились на двойной антигипертензивной терапии. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II были назначены 76,8% больных. Значительную долю в терапии занимали  $\beta$ -адреноблокаторы (87,5%). 50,0% пациентов принимали блокаторы медленных кальциевых каналов, 37,5% — антагонисты альдостерона, 33,9% — петлевые диуретики, 8,9% — тиазидные диуретики.

Сравнение групп пациентов с различными уровнями СКФ (таблица 2) показало, что количество РЛТ достоверно различалось в группах 1 и 3 ( $p = 0,040$ ), а также 2 и 3 ( $p = 0,007$ ). Значения РСТ достоверно различались только при сравнении

Сравнительная характеристика лабораторных показателей системы гемостаза в группах пациентов с различным уровнем СКФ

Показатели	Группа 1 (СКФ $\geq 60$ )	Группа 2 ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$ )	Группа 3 (СКФ $< 30$ )
Фибриноген, г/л	3,13 $\pm$ 0,86 $p_{1-2}=0,465$	3,19 $\pm$ 0,86 $p_{2-3}=0,042$	4,43 $\pm$ 1,01 $p_{1-3}=0,037$
PLT, $\times 10^9$ кл/л	241,38 $\pm$ 69,56 $p_{1-2}=0,756$	235,87 $\pm$ 65,26 $p_{2-3}=0,007$	168,00 $\pm$ 59,39 $p_{1-3}=0,040$
PCT, % кл/л	0,189 $\pm$ 0,050 $p_{1-2}=0,489$	0,175 $\pm$ 0,054 $p_{2-3}=0,029$	0,123 $\pm$ 0,051 $p_{1-3}=0,058$
MPV, фл	8,00 (7,40; 8,10) $p_{1-2}=0,531$	7,52 $\pm$ 1,61 $p_{2-3}=0,664$	7,25 (6,33; 7,53) $p_{1-3}=0,095$
PDW, %	19,5 (14,3; 20,0) $p_{1-2}=0,955$	19,6 (18,6; 20,8) $p_{2-3}=0,644$	20,2 (15,3; 20,8) $p_{1-3}=0,905$
АЧТВ, сек	30,8 $\pm$ 3,6 $p_{1-2}=0,448$	33,0 (29,3; 41,8) $p_{2-3}=0,091$	28,9 $\pm$ 5,3 $p_{1-3}=0,507$
ТВ, сек	18,5 (17,5; 19,4) $p_{1-2}=0,907$	19,5 (16,6; 20,1) $p_{2-3}=0,497$	18,1 $\pm$ 1,1 $p_{1-3}=0,527$
ПТВ, сек	17,4 $\pm$ 10,9 $p_{1-2}=0,933$	16,0 (11,3; 20,5) $p_{2-3}=0,158$	12,3 $\pm$ 2,4 $p_{1-3}=0,243$
МНО, ед.	1,03 (0,97; 1,14) $p_{1-2}=0,961$	1,04 (0,96; 1,19) $p_{2-3}=0,626$	1,01 (0,93; 1,1) $p_{1-3}=0,701$

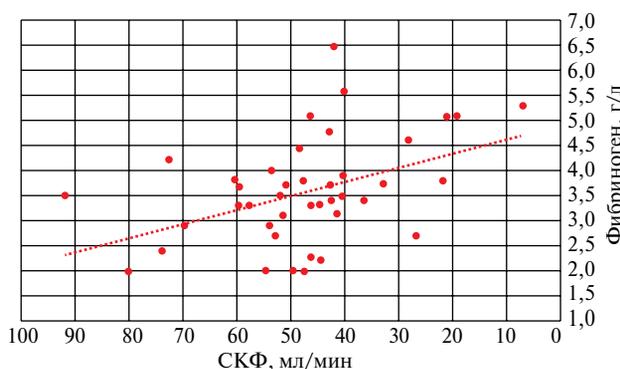


Рис. 1 Зависимость уровня концентрации фибриногена от степени снижения СКФ.

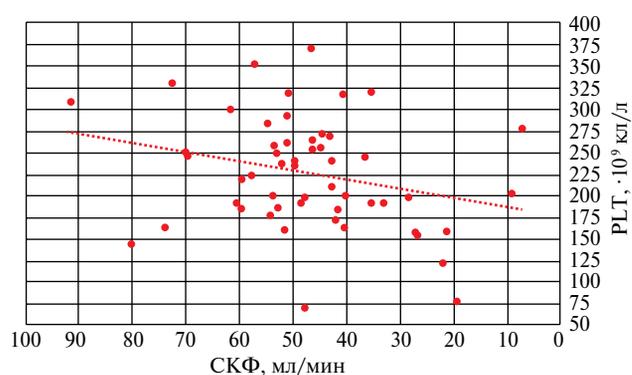


Рис. 2 Зависимость PLT от степени снижения СКФ.

групп 2 и 3 ( $p=0,029$ ). Тем не менее, значение  $p$ , близкое к статистически значимому ( $p=0,058$ ), наблюдалось и при сравнении групп 1 и 3 по тому же показателю. Очевидно, вопрос о наличии изменений уровня PCT у больных со снижением СКФ разной степени выраженности должен быть изучен более тщательно.

В группах 1 и 2 средние значения количества PLT и PCT не выходили за пределы референсных значений, однако в группе 3 величина этих параметров была ниже. Уровни фибриногена достоверно различались у пациентов групп 1 и 3 ( $p=0,042$ ), а также 2 и 3 ( $p=0,037$ ). В группах 1 и 2 уровень фибриногена не выходил за пределы референсных значений, в то время как в группе 3 он был выше верхней границы таковых. Статистически значимых различий между другими параметрами не было выявлено.

При корреляционном анализе были отмечены следующие закономерности. С величиной уровня СКФ коррелировали: уровень фибриногена ( $r=-0,425$ ;  $p=0,004$ ), PLT ( $r=0,271$ ;  $p=0,049$ ) и возраст пациентов ( $r=-0,318$ ;  $p=0,017$ ). Умеренную связь концентрации фибриногена и PLT с величиной уровня СКФ отражают рисунки 1 и 2.

Несмотря на то, что показатель PLT был связан с уровнем СКФ слабо и с невысоким уровнем достоверности, с уровнем креатинина этот параметр коррелировал сильнее ( $r=-0,392$ ;  $p=0,004$ ). Содержание креатинина было связано с PCT ( $r=-0,388$ ;  $p=0,015$ ) и концентрацией фибриногена ( $r=0,375$ ;  $p=0,012$ ). Во всех случаях степень связи была средней, в первых двух случаях обратная, в третьем — прямая.

Уровень ТВ и PCT коррелировали с возрастом ( $r=-0,396$ ;  $p=0,030$  и  $r=-0,357$ ;  $p=0,026$ , соответ-

Сравнительная характеристика некоторых лабораторных показателей системы гемостаза в зависимости от антиагрегантной терапии

Показатели	АСК+	АСК-	Клопидогрел+	Клопидогрел-	Любой антиагрегант+	Любой антиагрегант-
Фибриноген, г/л	3,58±1,09 p=0,738	3,45 (2,55; 3,73)	3,29±1,11 p=0,191	3,69 (3,11; 3,98)	3,58±1,08 p=0,759	3,50 (2,26; 3,80)
PLT, • 10 <sup>9</sup> кл/л	225,33±62,13 p=0,709	255,00 (113,75; 297,25)	241,48±56,65 p=0,156	214,31±68,31	225,72±61,55 p=0,814	265,00 (70,00; 308,00)
PCT, % кл/л	0,168±0,050 p=0,941	0,180 (0,064; 0,228)	0,190±0,051 p=0,093	0,154±0,049	0,168±0,050 p=0,941	0,180 (0,064; 0,228)

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

ственно). Следует особо подчеркнуть, что не отмечалось связи возраста ни с уровнем фибриногена (рисунок 3) ( $r=0,063$ ;  $p=0,685$ ), ни с PLT ( $r=-0,214$ ;  $p=0,123$ ).

В целях устранения потенциального влияния проводимой терапии на результаты исследования, PLT, PCT и фибриноген также оценивались в группах, получавших и не получавших ту или иную антиагрегантную терапию. Статистически значимых различий не было получено ни в одной из групп (таблица 3). Это свидетельствует о том, что прием антиагрегантов, по-видимому, не влияет ни на один из вышеперечисленных параметров. Однако указанные показатели могут служить дополнительным фактором, влияющим на риск развития нежелательных событий (или осложнений), связанных с нарушением (равновесия) в системе гемостаза-фибринолиза. Значение выявленных изменений (параметров) и целесообразность их определения могут быть установлены в процессе контролируемых исследований в клинической практике.

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у больных старшей возрастной группы с кардиоренальным синдромом величина лабораторных показателей, отражающих состояние разных звеньев системы гемостаза, связана с уровнем СКФ, причем степень изменений увеличивается с увеличением тяжести нарушения функции почек.

Выявлено, что при более тяжелых стадиях ХБП ниже уровни PLT и PCT, причем при уровне СКФ <30 мл/мин средние значения указанных показателей ниже референсных значений. Данные литературы по этому поводу разнятся. Некоторые авторы указывают, что PLT при дисфункции почек достоверно снижено [10], однако в исследованиях такой взаимосвязи не наблюдалось [8]. Наличие противоречивых данных указывает на необходимость более тщательного изучения этого вопроса у пациентов с кардиоренальным синдромом.

При анализе изменений коагуляционного звена гемостаза, необходимо отметить, что группы боль-

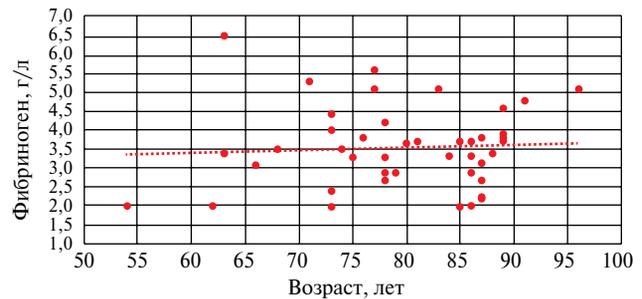


Рис. 3 Зависимость уровня концентрации фибриногена от возраста.

ных в проведенном исследовании достоверно различались только по уровню фибриногена. Анализ литературы также свидетельствует о существовании различий в значениях указанного параметра среди пациентов с ХБП различной степени тяжести [11]. Существуют данные, что уровень фибриногена связан со снижением систолической функции сердца [12]. Согласно исследованию 2012г, проведенному на популяции американских индейцев, повышенный уровень фибриногена — это показатель высокого риска возникновения сердечной недостаточности (СН) [13]. В этой работе до введения поправки на различия по индексу массы тела, наличию диабета, АГ, курения, содержания липопротеидов низкой плотности и уровню СКФ, показателями высокого риска возникновения СН были концентрации С-реактивного белка и фибриногена. После указанной поправки, показателем высокого риска возникновения СН остался только уровень фибриногена [13].

Необходимо упомянуть, что анализ литературы подтверждает отсутствие различий в уровнях АЧТВ и ПТВ среди пациентов с различными стадиями ХБП [8]. Полученные результаты совпадают с литературными в отношении отсутствия различий PDW в группах больных со снижением уровня СКФ [14].

Следует подчеркнуть важность того факта, что ни один из исследованных показателей, статистически значимо различавшихся в группах с разной степенью снижения функции почек, не зависел от приема антиагрегантных препаратов. Это согласуется с данными литературы, в частности, с работой [15].

Тем не менее, вопрос о влиянии нарушений гемокоагуляции у пациентов с проявлениями кардиоренального синдрома II и IV типов на риск нежелательных явлений при применении антитромбоцитарных препаратов, особенно при двойной антиагрегантной терапии, необходимо изучить более тщательно.

## Заключение

У пациентов старшей возрастной группы со снижением уровня СКФ имеет место уменьшение РЛТ и увеличение уровня фибриногена по мере увеличения степени тяжести снижения функции

почек. Выявленные изменения, вероятно, могут служить дополнительным фактором, влияющим на риск развития нежелательных событий, связанных с нарушением равновесия в системе гемокоагуляции. Значение выявленных изменений вышеуказанных параметров и целесообразность их определения в клинической практике могут быть установлены в процессе контролируемых исследований.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches. *Kidney Dis* 2016; 2: 151-63. DOI: 10.1159/000448749.
2. Shevchenko OP, Prirodova OF. Atherosclerosis as a systemic inflammatory disease with a wavy and generalized activity of a process. *Bulletin of RSMU* 2010; 1: 28-33. (In Russ.) Шевченко О.П., Природова О.Ф. Атеросклероз как системное воспалительное заболевание с волнообразной и генерализованной активностью процесса. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2010; 1: 28-33.
3. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Study CHRONOGRAF. *Russian Cardiology Journal* 2017; 57 (10): 39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология* 2017; 57 (10): 39-44. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10041.
4. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephro* 2006; 17: 2034-47. DOI: 10.1681/ASN.2005101085.
5. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (32): e4495. DOI: 10.1097/MD.0000000000004495.
6. Shevchenko AO, Nikitina EA, Mozheiko NP, et al. Prevalence and predictors of hypertension in cardiac recipients. *Russian journal of transplantology and artificial organs* 2017; XIX, 3: 3-39. (In Russ.) Шевченко А.О., Никитина Е.А., Можейко Н.П. и др. Распространенность и предикторы артериальной гипертонии у реципиентов трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; XIX, 3: 35-9. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-33-39.
7. McCullough PA. Cardiorenal Syndromes: Pathophysiology to Prevention. *Int J Nephrol* 2011; 762590. DOI:10.4061/2011/762590.
8. Huang M-J, Wei R-b, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017; 7: e014294. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014294.
9. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (8): 7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014; (8): 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
10. Mironchuk NN, Mirsaeva GH. Peculiar properties of hemocoagulation system in cardiorenal syndrome patients with chronic heart failure caused by ischemia. *Russian Heart Failure Journal* 2013; 14, 6 (80): 334-40. (In Russ.) Мирончук Н.Н., Мирсаева Г.Х. Особенности системы гемостаза на фоне кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Сердечная недостаточность* 2013; 14, 6 (80): 334-40.
11. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1938-46. DOI: 10.2215/CJN.03500412.
12. Yan RT, Fernandes V, Yan AT, et al. Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2010; 160 (3): 479-86. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.06.001.
13. Barac A, Wang H, Shara NM, et al. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: The Strong Heart Study. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 13-9. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00560.x.
14. Muravylova LE, Molotov-Luchanskij VB, Klyuev DA. Characteristics of platelets in patients with chronic kidney disease. *Academic Journal of West Siberia* 2013; 9, 3 (46): 25-6. (In Russ.) Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Характеристика тромбоцитов крови больных хронической болезнью почек. *Академический журнал Западной Сибири* 2013; 9, 3 (46): 25-6.
15. Fujita S-i, Takeda Y, Kizawa S, et al. Platelet volume indices are associated with systolic and diastolic cardiac dysfunction, and left ventricular hypertrophy. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015. 15: 52. DOI: 10.1186/s12872-015-0047-8.

## Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра

Клочихина О. А.<sup>1</sup>, Стаховская Л. В.<sup>1</sup>, Полунина Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Астраханский государственный медицинский университет” Минздрава России. Астрахань, Россия

**Цель.** Разработать прогностическую модель индивидуальной вероятности отдаленного, в первые 28 сут. от начала заболевания, летального исхода инсульта.

**Материал и методы.** Методом территориально-популяционного регистра в 2009-2016 гг в 16 регионах РФ был проведен анализ значимых предикторов летального исхода инсульта. Всего было выявлено 50902 случая инсульта у лиц >25 лет. У 1553 человек отсутствовали данные по отдаленной летальности. По результатам выявленных значимых предикторов летального исхода инсульта с помощью методики LOTUS проводилось построение дерева решений для разработки прогностической модели индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта в первые 28 сут. от начала заболевания.

**Результаты.** Получены значимые предикторы летального исхода инсульта, и проведена градация всех предикторов по величине отношения шансов. На основании определения значимых предикторов летального исхода инсульта была впервые разработана прогностическая модель вероятности отдаленного летального исхода

инсульта и с учетом гетерогенности и многофакторности инсульта, а также предложены клинические рекомендации.

**Заключение.** Разработанная прогностическая модель индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта обладает высоким уровнем чувствительности и специфичности. Использование этой прогностической модели и предложенных клинических рекомендаций на различных этапах ведения пациента с инсультом будет способствовать улучшению диагностического поиска, выбора стратегии ведения больного и улучшению методов профилактики.

**Ключевые слова:** инсульт, прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода, дерево решений, методика LOTUS.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):33–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-33-37>

Поступила 03/05-2018

Принята к публикации 15/06-2018

### Prediction of probability of the long term fatal outcome of stroke by the data of territory and populational registry

Klochikhina O. A.<sup>1</sup>, Stakhovskaya L. V.<sup>1</sup>, Polunina E. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; <sup>2</sup>Astrakhansky State Medical University. Astrakhan, Russia

**Aim.** To develop a prediction model of individual probability of long term (within first 28 days from the onset) outcome of stroke.

**Material and methods.** By the method of territory-populational registry, in 2009-2016 in 16 regions of Russia, an analysis performed, of significant predictors of fatal stroke outcome. Overall, 50902 strokes registered in persons older 25 y. In 1553 there were no data on long term mortality. By the results of revealed significant predictors of the fatal outcome of stroke by LOTUS method, a tree-branching was done for development of probability of long term fatal outcome during the first 28 days from disease presentation.

**Results.** The significant predictors were acquired, of the fatal outcome of stroke, and graded by odds ratio. Based on the definition of significant predictors of fatal outcome, first time a prediction model

developed of probability of long term stroke fatal outcome taken heterogeneity and multifactorial nature of the disease. Clinical guidelines proposed.

**Conclusion.** The developed prediction model of individual probability of long term stroke fatal outcome shows high level of sensitivity and specificity. Application of such model and of proposed clinical guidelines at various stages of patients management will facilitate diagnostical search, management strategy selection and improvement of prevention.

**Key words:** stroke, prediction of long term fatal outcome, solution tree, LOTUS method.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):33–37  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-33-37>

КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОШ — отношение шансов, ФР — факторы риска.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

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

e-mail: giliti2@yandex.ru

[Клочихина О. А. — к.м.н., с.н.с. НИИ ЦВЗ и инсульта, Стаховская Л. В. — д.м.н., профессор директор НИИ ЦВЗ и инсульта, Полунина Е. А. — к.м.н., с.н.с. НИИ КИП].

## Введение

По результатам крупных эпидемиологических исследований, ежегодно во всем мире на каждые 100 тыс. населения приходится 30-500 инсультов. В РФ этот показатель составляет ~3 человек на 1 тыс. населения. По показателям первичной инвалидизации, стойкой утраты трудоспособности и уровню летальности, в т.ч. отдаленных летальных исходов инсульта, уже многие годы занимают лидирующие позиции. При этом статистические данные и результаты исследований свидетельствуют о неуклонном, ежегодном росте количества больных инсультом. Также отмечается тенденция к “омоложению” инсульта с увеличением его распространенности среди людей трудоспособного возраста и увеличением числа лиц в популяции с факторами риска (ФР) инсульта [1-3].

Одно из перспективных решений этой проблемы в настоящее время является разработка математических моделей прогнозирования исхода инсульта, основанных на анамнезе, ФР, клинической картине и др. факторов, оказывающих воздействие на возникновение и течение заболевания, а также развитие повторных инсультов и уровень

летальных исходов. Разработка математических моделей способствует формированию персонализированного представления об исходе заболевания, позволяет решать стратегические и тактические задачи ведения больного. Она, безусловно, способствует накоплению новых знаний о патогенезе заболевания, разработке более точной стратегии/тактики ведения и лечения пациента, улучшению анализа эффективности проводимого лечения, усовершенствованию профилактических мер и др. [4-6].

В настоящее время в неврологии успешно используются математические модели для прогнозирования исходов инсульта в острейшем и остром периодах заболевания — до 21 сут. от начала заболевания [7, 8]. При этом в современной литературе отсутствуют исследования, посвященные разработке прогностических моделей для оценки вероятности отдаленного летального исхода инсульта.

Цель — разработать прогностическую модель индивидуальной вероятности отдаленного, в первые 28 сут. от начала заболевания, летального исхода инсульта.

## Материал и методы

Исследование выполнено методом территориально-популяционного регистра, на основании протокола международного исследования MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) и одобренного Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом [9].

Шестнадцать регионов РФ принимали участие в исследовании с 2009г по 2016г — Ставропольский край, Ивановская, Свердловская, Сахалинская и Иркутская области, Республики Татарстан и Башкортостан, Архангельская, Оренбургская, Воронежская, Рязанская и Белгородская области, Республики Дагестан, Саха и Карелия, и Алтайский край. За исследуемый период всего было выявлено 50902 случая инсульта.

Определение предикторов летального исхода инсульта проводилось на результатах исследования 49349 человек — в полной популяции исследования за исключением 3,05% (n=1553) пациентов, у которых отсутствовали сведения об отдаленной летальности. Все лица исследуемой популяции были >25 лет.

Поиск статистически значимых зависимостей исхода инсульта проводился среди основных ФР инсульта у пациента на момент развития заболевания: артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца ишемического генеза, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипидемия, сахарный диабет, стресс. Кроме перечисленных ФР на наличие связи с исходом тестировались: пол (мужской и женский), возраст на момент развития инсульта, тип инсульта: внутримозговое и субарахноидальные кровоизлияния, ишемический и неуточненный (неуточненный как кровоизлияние и ишемия) инсульты, факт наличия инсульта в анамнезе, факт наличия инфаркта миокарда в анамнезе, и факт выполнения компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ).

Все ФР были документированы в медицинских картах больного. Стресс регистрировали как ФР инсульта, если пациент до развития инсульта постоянно или длительно

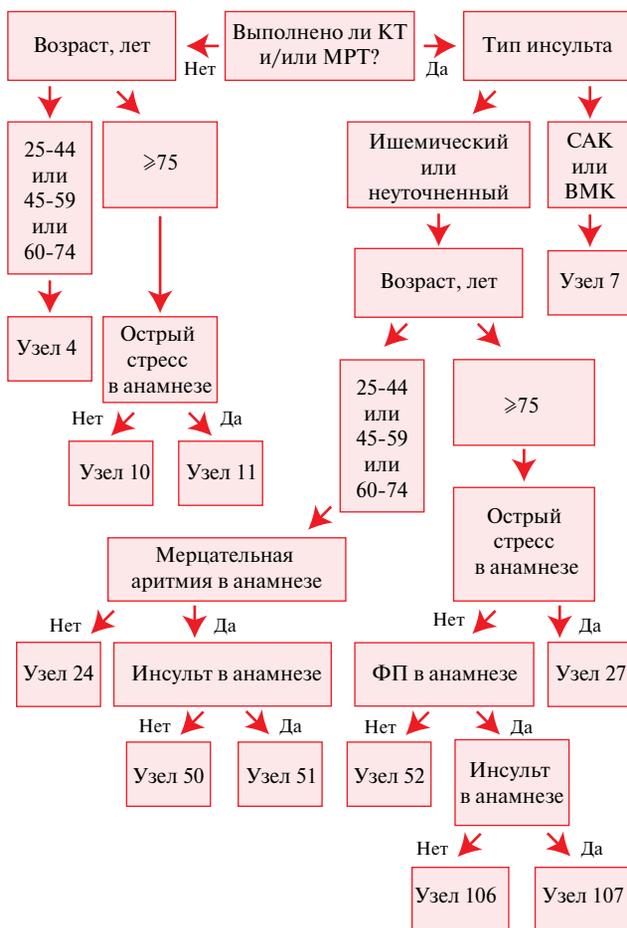


Рис. 1 Схематическое изображение дерева решений (методика LOTUS).

Примечание: САК — субарахноидальное кровоизлияние, ВМК — внутримозговое кровоизлияние, ФП — фибрилляция предсердий.

тельным курсом перед развитием инсульта осуществлял прием психотропных препаратов, о чем была сделана запись в медицинских документах.

Для поиска зависимостей отдаленного исхода инсульта от показателей-предикторов проводился анализ с использованием однофакторной логистической регрессии и последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций. Для каждого показателя-предиктора рассчитывали отношение шансов (ОШ) — статистические характеристики, описывающие силу связи предиктора и исхода инсульта — степень влияния предиктора на исход. Дополнительно была выполнена градация всех найденных показателей-предикторов по величине ОШ.

Построение дерева решений осуществлялось с помощью комплексной методики LOTUS, которая сочетает в себе четко формализованную структуру в виде логических правил с определением процента вероятности попадания в один из предсказываемых классов [10]. При создании прогностической модели использовали критерий согласия Хосмера-Лемешова (значение критерия  $\chi^2=3,17$ , число степеней свободы (df) =8, уровень p для критерия =0,9232). На терминальных узлах применяли множественную логит-регрессию с пошаговым выбором показателей, максимально возможное число показателей в модели было равно 4. Уровень p для входа показателя в модель на узле по результатам был выбран равным 0,049, уровень p для исключения показателя из модели — равным 0,050.

## Результаты

На основании данных 49349 случаев инсульта в возрасте  $\geq 25$  лет методом однофакторной логистической регрессии выявлены статистически значимые предикторы летального исхода инсульта, среди которых:

- подтвержденный диагноз: субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние и диагноз: неуточненный инсульт относятся к предикторам с высочайшей степенью влияния на вероятность летального исхода (ОШ в пределах 2-4);
- заболевания сердца ишемического генеза и фибрилляция предсердий относятся к предикторам с высокой степенью влияния на вероятность летального исхода инсульта (ОШ в пределах 1,5-2);
- возраст пациента на момент развития инсульта, наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, наличие стресса, а также женский пол относятся к предикторам со средней степенью влияния на вероятность летального исхода (ОШ в пределах 1,05-1,35).

Также было установлено, что мужской пол, диагноз ишемического инсульта и использование методов нейровизуализации (КТ/МРТ) у пациентов с инсультом характеризовались обратной связью с исходом инсульта, т.е. наличие этих предикторов снижали вероятность летального исхода. Между наличием у пациентов артериальной гипертензии и дислипидемии не обнаружена связь с вероятностью летального исхода.

Далее на основании полученных значимых предикторов летального исхода инсульта была разработана прогностическая модель для индивидуального прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода инсульта в первые 28 сут. от начала заболевания, состоящая из 18117 случаев инсульта (пациенты, у которых присутствовали все предикторы, выбранные для построения модели). В процессе работы над прогностической моделью было создано несколько

Таблица 1

Основные факторы, влияющие на вероятность летального исхода и клинические рекомендации в зависимости от терминального узла

№ узла	Факторы, влияющие на вероятность летального исхода на данном узле	Клинические рекомендации для данного узла
4	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,02 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца ишемического генеза	– организовать проведение КТ/МРТ в максимально короткое время для возможности проведения дифференцированного лечения пациента; – расширение диагностического поиска на предмет кардиологического заболевания и консультация кардиолога
10	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,07 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– оперативное проведение КТ/МРТ с целью максимально быстрого начала дифференцированной терапии инсульта
11	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,18 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – СД. Значимость СД снижается с увеличением возраста; – наличие стресса или длительного психоэмоционального истощения (прием психотропных препаратов документирован в медицинских документах)	– оперативное проведение КТ/МРТ с целью максимально быстрого начала дифференцированной терапии инсульта; – оказание помощи необходимо проводить с учетом наличия или вероятности наличия СД (в случае ранее не диагностированного СД). Консультация эндокринолога. При установленном диагнозе СД проведение лечения и вторичной профилактики совместно с эндокринологом; – выявление причины, вызвавшей прием психотропных препаратов с целью разработки дальнейшей стратегии лечения и вторичной профилактики, даже в случае, если после проведения КТ/МРТ будет определен тип инсульта. Консультация психиатра

Таблица 1. Продолжение

24	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,3 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – вероятность летального исхода будет увеличиваться при наличии заболевания сердца в среднем в 1,8 раза	– пациентам без подтвержденного заболевания сердца рекомендовано расширение диагностического поиска в кардиологическом аспекте вне зависимости от возраста. Для пациентов с выявленными заболеваниями сердца при выборе стратегии лечения инсульта необходимо учитывать наличие заболевания сердца
50	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,05 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– лечение пациентов с участием кардиолога
51	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,06 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– в связи с наличием перенесенного инсульта в анамнезе клиницисту рекомендовано проведение подробного анализа мероприятий по вторичной профилактике инсульта и их пересмотр при обнаружении дефектов. Исходя из найденных дефектов вторичной профилактики, необходимо определить дальнейший диагностический поиск и создать стратегию ведения данного пациента
52	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,1 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца являются предиктором летального исхода инсульта на данном узле, увеличивая его риск в 1,9 раза. При этом влияние данного предиктора будет увеличиваться с возрастом	– лечение пациентов с участием кардиолога
106	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,09 раза с увеличением возраста на каждый год жизни	– с учетом наличия ФП больным ИИ в возрасте $\geq 75$ лет необходимо провести анализ эффективности профилактики тромбозов с учетом наличия ФП; – лечение пациентов с участием кардиолога на всех этапах оказания помощи больным инсультом
107	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,08 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевание сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 3,7 раза	– лечение пациентов и вторичную профилактику проводить с участием кардиолога – в качестве примера вторичной профилактики может являться имплантация постоянного искусственного водителя ритма; – повторный инсульт свидетельствует о неэффективности ранее проводимых мероприятий по вторичной профилактике. Анализ дефектов ранее проводимой профилактики является помощью в выборе новой стратегии лечения данного пациента
27	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,09 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 1,9 раза	– выявление причины, вызвавшей прием психотропных препаратов. При необходимости лечение пациента осуществлять с участием врача психиатра.
7	– вероятность летального исхода будет увеличиваться в 1,01 раза с увеличением возраста на каждый год жизни; – заболевания сердца увеличивает вероятность летального инсульта, в 1,6 раза	– лечение пациентов с участием кардиолога

Примечание: СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ИИ — ишемический инсульт.

десятков генераций деревьев решений путем перебора возможных комбинаций предикторов с учетом общей прогностической точности, чувствительности и специфичности. В качестве финального дерева была выбрана одна модель, имеющая наибольшие значения общей прогностической точности и обладающая наиболее комплексной структурой. Чувствительность модели составила 73,84%, специфичность 70,50% при точке отсечения — 0,15. Общее число узлов в финальном дереве решений было равно 21, включая 11 терминальных узлов с логистическими моделями. Полученное дерево решений представлено в виде схематического набора правил на рисунке 1.

Для оценки исхода инсульта движение по схеме должно осуществляться сверху вниз, начиная с факта выполнения пациенту КТ/МРТ. Этот показатель стал основным критерием деления модели на узлы. На каждом из узлов, представленных в виде окруж-

ностей или эллипсов, производилась оценка соответствующего показателя, в зависимости от его значения выбирали следующий узел (движение по стрелке вниз). В результате каждый пациент попал на один из терминальных узлов (обозначены номерами), на которых с помощью уравнений логистической регрессии оценивалась вероятность летального исхода инсульта для каждого конкретного пациента с определением основных факторов, влияющих на вероятность исхода инсульта. Нумерация узлов была сохранена после отсечения ветвей дерева.

На завершающем этапе исследования, учитывая гетерогенность и многофакторность инсульта, для каждого из терминальных узлов были разработаны базовые предложения для клинического применения по диагностическому поиску, выбору стратегии ведения больного и улучшению методов вторичной профилактики (таблица 1).

## Обсуждение

В исследование впервые проведено прогнозирование отдаленной летальности при инсульте — в первые 28 сут. от начала заболевания, на основе обширной базы данных, состоящей из 18117 случаев и при использовании статистически значимых предикторов неблагоприятного исхода инсульта, разработана математическая модель дерева решений.

Данная прогностическая модель может быть использована для индивидуального прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода инсульта с высокой чувствительностью и специфичностью метода. Эта прогностическая модель может быть использована для разработки мер профилактики летальных исходов и выбора оптимальной стратегии лечения. Что свидетельствует о высоком прогностическом клинко-практическом значении этой модели.

Помимо модели прогнозирования были предложены клинические рекомендации для всех терминальных узлов этой модели, что служит преимуществом перед разработанными моделями других авторов. Выявленные статистически значимые предикторы летального исхода инсульта, такие как возраст, наличие заболеваний сердца ишемического генеза, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, выполнение КТ/МРТ, ранее озвучены в исследованиях других авторов, но чаще всего эти прогностические модели разработаны для прогнозирования исхода одного типа инсульта [11-13], в представленном случае модель отличается универсальностью, т.к. может быть использована при любом типе инсульта, имеет широкий возрастной диапазон,

и позволяет предсказывать вероятность осложненных уже после окончания острого периода инсульта (после 2-х сут. от начала заболевания), помимо прогнозирования отдаленной летальности.

## Заключение

Были выявлены и проанализированы значимые предикторы летального исхода инсульта среди пациентов >25 лет и проведена их градация по степени влияния на прогноз инсульта. Исходя из результатов этой градации и современного статистического анализа, была разработана прогностическая модель индивидуальной вероятности отдаленного летального исхода инсульта, которая может быть использована:

- в работе скорой помощи для включения в алгоритм телефонного опроса;
- на догоспитальном этапе для расширения диагностического поиска и организации оперативной консультации смежных специалистов;
- в условиях стационара для выбора оптимальной стратегии лечения и анализа ее эффективности с учетом ассоциированных предикторов;
- для разработки мер по вторичной профилактике инсульта с целью снижения развития повторного инсульта;
- для выбора оптимальной тактики реабилитации пациента на последующих этапах реабилитации.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of the incidence of stroke using information technology. *Fundamental research* 2012; 8-2: 424-7. (In Russ.) Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012; 8-2: 424-7.
2. Guan T, Ma J, Li M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013. *Neurology* 2017; 89 (1): 53-61. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004056.
3. Nikitin AS, Asratyan SA, Smirnov DS, et al. The prevalence of massive ischemic stroke in a separate regional vascular center. *Neurolog J* 2017; 22 (1): 33-6. (In Russ.) Никитин А. С., Асратян С. А., Смирнов Д. С. и др. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре. *Неврологический журнал* 2017; 22 (1): 33-6. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-1-33-36.
4. Karyakina OE, Dobrodeyeva LK, Martynova NA, et al. Application of mathematical models in clinical practice. *Human Ecology J* 2012; 7: 57-64. (In Russ.) Карякина О. Е., Добродеева Л. К., Мартынова Н. А. и др. Применение математических моделей в клинической практике. *Экология человека* 2012; 7: 57-64.
5. Akhmineyeva AKh, Polunina OS, Sevost'yanova IV, et al. Predicting the development of arterial hypertension and coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2014; 4: 29-34. (In Russ.) Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В. и др. Прогнозирование развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"* 2014; 4: 29-34.
6. Kontsevaaya AV, Shalnova SA, Suvorova EI, et al. Model for predicting cardiovascular events in the Russian population: methodological aspects. *Kardiologiya* 2016; 56 (12): 54-62. (In Russ.) Концевая А. В., Шальнова С. А., Суворова Е. И. и др. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в российской популяции: методологические аспекты. *Кардиология* 2016; 56 (12): 54-62. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.54-62.
7. Ershov VI, Leont'yev AYu, Safronova AI, et al. To the question of the effectiveness of the algorithm for conducting a patient in the acute period of e ischemic stroke. *Vestnik Orenburg State University* 2015; 3 (178): 199-202. (In Russ.) Ершов В. И., Леонтьев А. Ю., Сафронова А. И. и др. К вопросу об эффективности алгоритма ведения больного в острейшем периоде ишемического инсульта. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 3 (178): 199-202.
8. Kalenova IE, Shmyrev VI, Boyarintsev VV, et al. Prediction of outcomes of acute ischemic stroke. *Clinical Medicine* 2013; 91 (9): 48-52. (In Russ.) Каленова И. Е., Шмырев В. И., Бояринцев В. В. и др. Прогнозирование исходов острого ишемического инсульта. *Клиническая медицина* 2013; 91 (9): 48-52.
9. Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, et al. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *J Intern Med* 1988; 728 (S728): 26-39. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb05550.x.
10. Chan KY, Loh WY. LOTUS: An algorithm for building accurate and comprehensible logistic regression trees. *J Computational and Graphical Statist* 2004; 13 (4): 826-52. DOI: 10.1198/106186004X13064.
11. Akimzhanova AK, Khaybullin TN, Grzhibovskiy AM. Risk factors for 28-day mortality after stroke in Kazakhstan: cohort study. *Hum Ecol J* 2016; 3: 52-8. (In Russ.) Акимжанова А. К., Хайбуллин Т. Н., Гржибовский А. М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование. *Экология человека* 2016; 3: 52-8.
12. Novikova LV. Predicting the outcome of an acute period of recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Internat Neurolog J* 2017; 8 (94): 22-8. (In Russ.) Новикова Л. В. Прогнозирование исхода острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта. *Международный неврологический журнал* 2017; 8 (94): 22-8. DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017120698.
13. Kotov MA. The possibilities of computed tomography in predicting the lethal outcome of stroke. *Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly* 2017; 2 (16): 76-80. (In Russ.) Котов М. А. Возможности компьютерной томографии в прогнозировании летального исхода инсульта. *Дневник казанской медицинской школы* 2017; 2 (16): 76-80.

## Возможность раннего выявления нарушений дыхания во сне обструктивного характера на амбулаторном этапе

Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Миронова Т. Н.<sup>1</sup>, Елфимова Е. М.<sup>2</sup>, Алексеева Т. А.<sup>2</sup>, Старостин И. В.<sup>3</sup>, Сидорова В. П.<sup>4</sup>, Литвин А. Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ООО «Клиника ТРИ ПОКОЛЕНИЯ». Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

**Цель.** Изучить распространенность возможных нарушений дыхания обструктивного характера во сне у амбулаторных пациентов по данным мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии (МКП) и анкетирования.

**Материал и методы.** В открытое, одномоментное, сравнительное, нерандомизированное исследование выборочно включены 175 пациентов: 37,1% М и 62,9% Ж в возрасте 55,1±11,1 лет, обратившихся за любой помощью к врачам-терапевтам поликлиники. Нарушения дыхания во сне обструктивного характера диагностировали с помощью опроса, модифицированной анкеты Страдлинга и МКП, избыточную дневную сонливость — с помощью шкалы Эпворта. Для подтверждения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и подбора терапии проводили бифункциональное мониторирование (БМ) с дальнейшим сопоставлением данных с результатами МКП.

**Результаты.** Хроническая ночная гипоксемия по данным МКП была обнаружена у 71,4%, вероятность СОАС средней и тяжелой степени — у 42,8% пациентов. По данным модифицированной анкеты Страдлинга СОАС возможно было предположить у 57,7% пациентов, по шкале Эпворта дневная сонливость была отмечена у 11,4% пациентов. Легкая степень СОАС при БМ была диагностирована

у 8,9%, средняя — у 14,7%, тяжелая — у 20,6% пациентов. Данные МКП совпали с результатами БМ у 80% пациентов. Чувствительность метода МКП при ночной гипоксемии разной степени выраженности составила 94,2%, специфичность — 76,4%; чувствительность анкеты Страдлинга достигла 88,9%, специфичность — 88,2%. Чувствительность шкалы Эпворта составила 27,8%, специфичность — 82,4%.

**Заключение.** Хроническая ночная гипоксемия отмечена у 71,4%, а вероятность СОАС средней и тяжелой степени — у 42,8% амбулаторных пациентов терапевтического профиля. МКП и анкета Страдлинга могут использоваться в качестве инструментов диагностики СОАС на амбулаторном этапе.

**Ключевые слова:** ночная гипоксемия, компьютерная пульсоксиметрия, бифункциональное мониторирование, нарушение дыхания во сне.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):38–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-38-45>

Поступила 28/04-2018

Принята к публикации 08/06-2018

### Opportunities for early outpatient diagnostics of obstructive sleep disordered breathing

Larina V. N.<sup>1</sup>, Mironova T. N.<sup>1</sup>, Elfimova E. M.<sup>2</sup>, Alekseeva T. A.<sup>2</sup>, Starostin I. V.<sup>3</sup>, Sidorova V. P.<sup>4</sup>, Litvin A. Yu.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow; <sup>3</sup>LLC “Three Generations Clinic”. Moscow; <sup>4</sup>Diagnostic Clinical Center № 1 of Moscow. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the prevalence of possible obstructive respiratory disorder during sleep in outpatients by the data from computed monitoring pulse oxymetry (CPO) and questionnaires.

**Material and methods.** To the open one stage non-randomized comparative study, 175 patients included: 37,1% males, 62,9% females, age 55,1±11,1 y.o., visiting a clinician office at outpatient facility. Sleep disordered breathing of obstructive origin was diagnosed with a survey, modified Stradling questionnaire and CPO; and excessive daytime sleepiness — with Epworth score. For confirmation of obstructive sleep apnea (OSA), a bifunctional monitoring was performed (BM) with further comparison of the data with CPO results.

**Results.** Chronic hypoxemia at night by CPO was found in 71,4% patients, and probability of OSA moderate and severe — in 42,8% patients. By the modified Stradling, OSA was predicted in 57,7%, by Epworth, the daytime sleepiness was found in 11,4%. Mild OSA in BM was found in 8,9%, moderate — 14,7%, severe — 20,6%. The data from CPO matched with BM in 80% patients. Sensitivity of CPO for nocturnal hypoxemia of various severity was 92,4%, specificity — 76,4%; sensitivity of the Stradling questionnaire — 88,9%, specificity — 88,2%. Sensitivity of Epworth score — 27,8%, specificity — 82,4%.

**Conclusion.** Chronic nocturnal hypoxemia was found in 71,4%, and probability of moderate and severe OSA — in 42,8% in outpatients with

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 473-35-66

e-mail: larinav@mail.ru

[Ларина В. Н.\* — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Миронова Т. Н. — аспирант кафедры поликлинической терапии, Елфимова Е. М. — к.м.н., н.с. лаборатории апноэ сна, Алексеева Т. А. — аспирант лаборатории апноэ сна, Старостин И. В. — к.м.н., терапевт, кардиолог, Сидорова В. П. — к.м.н., главный врач, Литвин А. Ю. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, <sup>2</sup>руководитель лаборатории апноэ сна, г.н.с. отдела гипертонии].

internal diseases profile. CPO and Stradling questionnaire can be applied as diagnostic instruments for OSA at outpatient stage.

**Key words:** nocturnal hypoxemia, computed pulse oxymetry, bifunctional monitoring, sleep disordered breathing.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):38–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-38-45>

АГ — артериальная гипертензия, БМ — бифункциональное мониторирование, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИД — индекс десатурации, ИМТ — индекс массы тела, МКП — мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия, НДС — нарушение дыхания во сне, ОШ — отношение шансов, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Сон является одним из важных компонентов здорового образа жизни, обеспечивая нормальную работу и жизнедеятельность организма. Нарушение дыхания во сне (НДС) и, как следствие, дефицит ночного сна и его расстройств, являются значимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых (ССЗ), эндокринных и других заболеваний [1].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — один из наиболее ярких представителей патологического состояния сна, характеризующийся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, что приводит к снижению уровня кислорода крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости [2]. Степень тяжести СОАС определяется индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ), который сочетает апноэ (прекращение легочной вентиляции длительностью  $\geq 10$  сек) и гипопноэ (снижение воздушного потока на  $>50\%$  от исходных значений, сопровождающееся снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом на  $\geq 3\%$ ), связанные с гипоксемией.

СОАС встречаются у 15% лиц с терапевтической патологией, достигая 73% в старшем возрасте [3-5]. Длительная интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна являются ведущими факторами развития осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС, поскольку повышают активность нейрогуморальных систем, вазоактивных субстанций, провоспалительных и коагуляционных процессов [6, 7]. Риск летального исхода от любых причин при средней и тяжелой степенях СОАС выше в  $>6$  раз по сравнению с группой контроля, сравнимой по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), гемодинамическим показателям и сопутствующей патологии [8, 9].

В настоящее время в первичном звене здравоохранения не уделяется достаточно внимания СОАС, хотя оценка риска их наличия может быть полезна для своевременного выбора профилактического лечения пациентов без клинических симптомов. Скрининг пациентов с НДС обструктивного характера проводится с помощью сбора жалоб, анамнеза, применения опросников и мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии (МКП). Кардио-респираторный мониторинг или полисомнография, как методы диагностики апноэ сна, относи-

тельно дорогие, технически сложные и недоступны большинству медицинских учреждений, что свидетельствует о необходимости более широкого использования простых и доступных методов на амбулаторном этапе.

В последние годы в клинической практике используются анкеты и опросники для оценки симптомов и прогноза заболевания и для выбора тактики ведения пациента. Учитывая, что СОАС занимает важнейшее место среди ФР развития ССЗ и других неинфекционных заболеваний, а эффективность лечения во многом зависит от его ранней диагностики, вышеизложенное стало основанием для проведения этого исследования.

Цель — изучить распространенность возможных НДС обструктивного характера у амбулаторных пациентов по данным МКП и анкетирования.

## Материал и методы

Открытое, одномоментное, сравнительное, нерандомизированное исследование проводили на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России — ГБУЗ “ДКЦ №1 ДЗМ”. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова. До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

**Критерии включения:** каждый четвертый амбулаторный пациент, обратившийся за любой помощью к врачам-терапевтам поликлиники в возрасте 30-70 лет. **Критерии исключения:** обструктивные заболевания легких, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA, выраженная патология верхних и средних дыхательных путей, анемия.

В исследование выборочно включены 175 пациентов: 37,1% М и 62,9% Ж, в возрасте  $55,1 \pm 11,1$  лет. У всех пациентов проводили сбор жалоб, анамнеза с учетом вредных привычек и ФР. Физикальный осмотр включал определение роста, массы тела, окружности шеи, бедер, талии, рассчитывали ИМТ по формуле Кеттле.

Для выявления НДС пациентам предлагали заполнить анкету “Для клинического опроса больного с подозрением на СОАС” (далее — модифицированная анкета Страдлинга) [9]. Избыточная дневная сонливость определялась с помощью шкалы Эпворта. При положительном результате по модифицированному опроснику Страдлинга ( $\geq 3$  баллов или указание на остановки дыхания во сне со слов родственников) и/или наличие клинических симптомов НДС пациенту рекомендовали МКП.

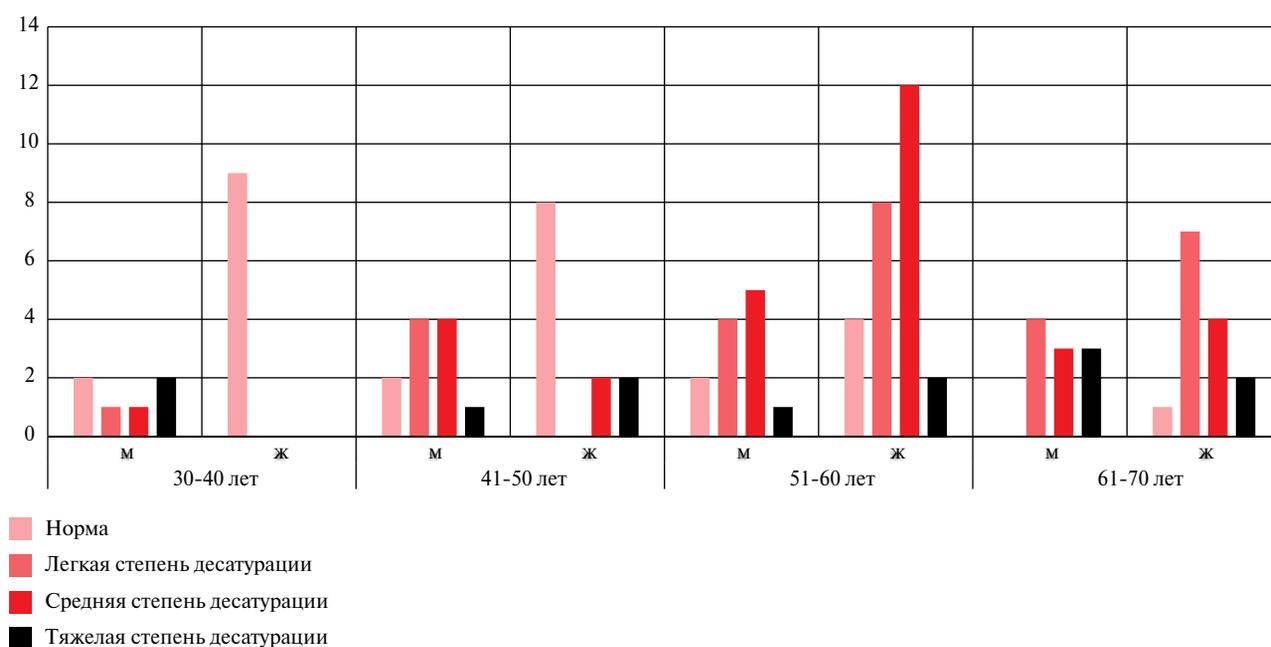


Рис. 1 Частота ночной гипоксемии по данным МКП в зависимости от возраста и пола пациентов.

МКП проводилась аппаратом PulseOX 7500 (SPO Medical, Израиль) с сохранением данных в памяти прибора и компьютерной обработкой данных в программе "VITABASE". Определяли насыщение крови кислородом (сатурацию кислорода, SpO<sub>2</sub>), пульс, общее количество десатураций, индекс десатураций (ИД) — количество значимых эпизодов десатураций (>3%) в час, максимальные, средние и минимальные показания SpO<sub>2</sub>. При выявлении выраженной гипоксемии, по которой с высокой степенью вероятности можно заподозрить наличие НДС средней и тяжелой степеней, для подтверждения диагноза и подбора терапии пациентам проводилось бифункциональное мониторирование (БМ) SOMNO check micro Loewenstein Medical (Weinmann), Германия на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России. В дальнейшем полученные данные сопоставляли с результатами МКП.

При статистической обработке результатов использовали StataCorp Stata 15.1. Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием теста Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее±стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения — медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна-Уитни, сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Диагностическая ценность МКП и анкеты для выявления НДС оценивалась с помощью ROC (receiver-operating characteristic) кривой. Определяли площадь под кривой и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

МКП была выполнена 98 пациентам: 38,8%М/61,2%Ж, средний возраст которых составил 52,7±11,7 лет. Хроническая ночная гипоксемия была выявлена у 70 (71,4%) пациентов: у 32 (45,7%) мужчин и у 38 (54,3%) женщин. По результатам МКП <5 эпизодов десатурации за час сна были отмечены у 28 (28,6%), 5-15, что может соответствовать легкой степени тяжести десатурации — у 28 (28,6%); 16-30 — средней степени тяжести, у 29 (29,6%); >30 — тяжелой степени десатурации, у 13 (13,2%) пациентов. Таким образом, вероятность СОАС средней и тяжелой степеней по данным МКП зарегистрирована у 42 (42,8%) пациентов. Частота ночной гипоксемии по данным МКП в зависимости от возраста и пола пациентов представлена на рисунке 1.

Ведущими жалобами пациентов с ночной гипоксемией были храп (85,5%), беспокойный сон (43,5%), дневная сонливость (36,2%), никтурия (26,1%). Больные с хронической гипоксемией были старше (56,4±9 лет), чем больные без гипоксемии (43,3±10,2 лет) ( $p < 0,001$ ); имели более высокие уровни систолического артериального давления (133±17 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами без гипоксемии (124±10 мм рт.ст.) ( $p = 0,008$ ). ИМТ в группе пациентов с ночной гипоксемией составил 29,5±4,8 кг/м<sup>2</sup>, без гипоксемии — 25±4,4 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), окружность талии (ОТ) — 94,5±14,3 см и 82,2±12,5 см, соответственно ( $p < 0,001$ ), окружность шеи — 42,2±13,6 см и 42,2±18,9 см, соответственно ( $p = 0,017$ ). Сопутствующая патология больных в зависимости от наличия или отсутствия ночной гипоксемии представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сопутствующая патология больных в зависимости от наличия или отсутствия ночной гипоксемии

Заболевания	Пациенты с ночной гипоксемией (n=70)	Пациенты без ночной гипоксемии (n=28)	p
АГ (%)	46,9	24,1	0,074
Ишемическая болезнь сердца (%)	28,9	6,9	0,043
Сахарный диабет (%)	15,9	0	0,062
Избыточная масса тела (%)	34,7	17,2	0,173
Ожирение (%)	43,5	10,3	0,004
Дислипидемия (%)	49,3	17,2	0,007

Таблица 2

Результаты анкетирования пациентов в зависимости от наличия или отсутствия подозрения на НДС обструктивного характера по данным МКП

Вопрос	Ответ: да (n=70)	Ответ: нет (n=28)	p
Остановки дыхания во сне (со слов родственников) (n, %)	22 (31,4)	2 (7,1)	0,024
Храп (n, %)	53 (75,7)	13 (46,4)	0,011
Никтурия (n, %)	18 (25,7)	2 (7,1)	0,075
Длительное нарушение ночного сна (n, %)	30 (42,8)	11 (39,3)	0,009
Повышенная дневная сонливость (n, %)	25 (35,7)	10 (35,7)	0,054
Избыточная масса тела (n, %)	55 (78,6)	10 (35,7)	<0,001
АГ (n, %)	47 (67,1)	8 (28,5)	0,002

Таблица 3

Характеристика пациентов с хронической ночной гипоксемией по данным МКП и опросников

Показатели	МКП (n=70)	Анкета Страдлинга (n=101)	Шкала Эпфорт (n=20)
Возраст, лет	56,2±11,6	58±11,7	50,6±11,7
Мужчины (n, %)	32 (45,7)	45 (44,5)	7 (35)
Живет с семьей (n, %)	65 (92,8)	90 (89,1)	18 (90)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,4±5,9	29,9±4,7	28,6±6,1
Окружность талии (см)	99,4±14,5	100,1±14,5	93,4±14,5
Окружность шеи (см)	42,1±13,3	42,5±13,2	42±13,3
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	133±15	134±16	136±16
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	83±9	83±9	83±10
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	70,8±8,7	69,1±8,7	67,4±8,7
Храп (n, %)	53 (75,7)	81 (80,2)	16 (80)
Остановки дыхания во сне (n, %)	22 (31,4)	35 (34,6)	5 (25)
Нарушение ночного сна (n, %)	30 (42,8)	51 (50,5)	5 (25)
Никтурия (n, %)	18 (25,7)	29 (28,7)	4 (20)
Ишемическая болезнь сердца (n, %)	20 (28,6)	32 (31,7)	1 (5)
Фибрилляция предсердий (n, %)	5 (7,1)	9 (8,9)	3 (15)
Ожирение (n, %)	30 (42,8)	45 (44,5)	6 (30)
Сахарный диабет (n, %)	11 (15,7)	21 (20,8)	0 (0)
Курение (n, %)	25 (35,7)	26 (25,7)	6 (30)

В группе пациентов с выраженной десатурацией (ИД >30 эпизодов за час сна), преобладали жалобы на дневную сонливость (n=12, 92,3%), храп (n=10, 76,9%), беспокойный ночной сон (n=8, 61,5%), и никтурию (n=5, 38,4%).

По данным модифицированной анкеты Страдлинга наличие СОАС возможно было предположить

у 101 из 175 (57,7%) больных (55,5%Ж и 44,5%М). После сопоставления результатов анкеты и МКП, ночная гипоксемия имела у 51 (50,5%) из 101 пациента. С помощью однофакторного регрессионного анализа была подтверждена связь между ночной гипоксемией и результатами анкеты — ОШ 2,03; 95%ДИ 1,27-3,27 (p<0,001). Средний балл

Таблица 4

Сравнительная характеристика данных МКП и БМ SOMNO check micro

Число эпизодов десатураций в час	МКП (n=98)	БМ (n=34)	p
≤5	28,6	55,8	0,008
>5≤15	28,6	8,9	0,036
>15≤30	29,6	14,7	0,139
>30	13,2	20,6	0,560

Таблица 5

Сравнительная характеристика полученных результатов при МКП и БМ

БМ. Подтверждение диагноза	МКП. Подтверждение диагноза. Нет	МКП. Подтверждение диагноза. Да	Итого
Нет	13 (92,9%)	4 (20%)	17 (50%)
Да	1 (7,14%)	16 (80%)	17 (50%)
Итого	14 (100%)	20 (100%)	34 (100%)

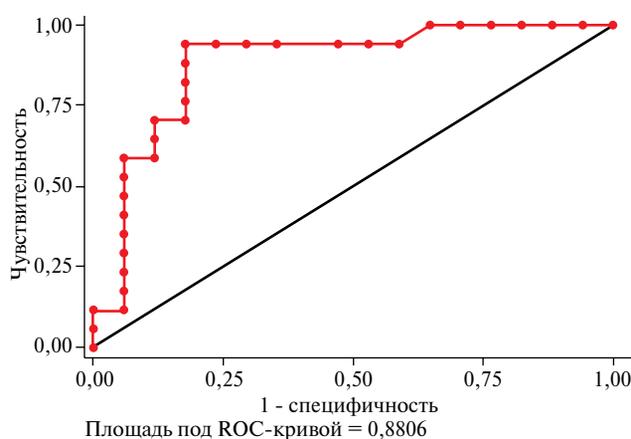


Рис. 2 ROC-кривая для выявления СОАС с использованием МКП.

по результатам опросника в группе больных с гипоксемией составил  $4,3 \pm 1,8$ , без гипоксемии —  $1,9 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ ). Характеристика пациентов по данным опросника представлена в таблице 2.

По шкале Эпфорта дневная сонливость была выявлена у 20 (11,4%) из 175 пациентов (65%Ж и 35%М), заполнивших опросник. После сопоставления результатов анкеты и МКП, дневная сонливость имела место у 13 (13,2%) из 98 пациентов. Нормальные показатели (суммарный балл 0-9) отмечены у 155 (88,5%) пациентов, вероятный СОАС (10-16 баллов) — у 17 (9,7%), но грубые нарушения сна (>16 баллов) — у 3 (1,7%). Средний балл по результатам шкалы Эпфорта в группе с гипоксемией составил  $4,8 \pm 4,1$ , без гипоксемии —  $5,4 \pm 4,1$  ( $p = 0,735$ ). Характеристика пациентов с хронической ночной гипоксемией по данным МКП и опросников представлена в таблице 3.

БМ было проведено 34 (34,6%) из 98 пациентов с подозрением на НДС обструктивного характера во сне по данным МКП. Легкая степень СОАС была

диагностирована у 3 (8,9%), средняя — у 5 (14,7%) и тяжелая — у 7 (20,6%) пациентов (таблица 4).

Результаты МКП совпали с результатами БМ у 80% пациентов (таблица 5).

Площадь под ROC-кривой для выявления возможного СОАС с использованием метода МКП составила 0,8806 (95% ДИ 0,75-1,0) ( $p = 0,013$ ) (рисунок 2).

ОШ для определения СОАС методом МКП составило 52 (95% ДИ 5,2-524,0). Значение площади под ROC-кривой соответствует высокой клинической значимости метода МКП при сравнении с БМ. Чувствительность метода МКП при ночной гипоксемии разной степени выраженности (количество эпизодов >5 за час) составила 94,1%. В клинических условиях это означает, что из 100 пациентов, с подтвержденным наличием СОАС по данным БМ, у >90% из них НДС обструктивного апноэ могут быть выявлены уже на этапе скрининга (методом МКП). Специфичность метода МКП составила 76,5%. Таким образом, у 100 пациентов без диагноза СОАС по данным БМ признаки ночной гипоксемии не были бы выявлены у 76,5% пациентов при МКП. Прогностическая ценность положительного результата при этом составила 80,0% — т.е. у пациента с ИД >5 событий в час, по данным МКП, диагноз СОАС будет подтвержден по данным БМ с вероятностью 80,0%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 92,86%, что иллюстрирует обратную ситуацию — при выявлении ИД <5 по данным МКП, вероятность отсутствия диагноза СОАС составляет 92,9%, т.е. сохраняется возможность “пропустить” наличие СОАС в 7,1% (ложноотрицательный результат). В этом случае, необходимо оценить риск наличия СОАС у пациента. В то же время, если у пациента имеется высокий или средний риск наличия СОАС, то, даже в случае отрицательного результата скринингового теста, необходимо полное БМ. Таким образом, точность — доля истинных

Таблица 6

Сравнительная характеристика полученных результатов по данным анкеты Страдлинга и БМ

БМ. Подтверждение диагноза	Анкета Страдлинга: подтверждение диагноза — нет	Анкета Страдлинга: подтверждение диагноза — да	Итого
Нет	15 (88,24%)	2 (11,11%)	17 (48,57%)
Да	2 (11,76%)	16 (88,9%)	18 (51,43%)
Итого	17 (100%)	18 (100%)	35 (100%)

результатов в исследуемой популяции, при выявлении наличия ИД  $>5$  за час составила 85,3%.

Данные модифицированной анкеты Страдлинга совпали с результатами БМ у 88,9% пациентов (таблица 6).

Площадь под ROC-кривой для диагностики СОАС с использованием модифицированной анкеты Страдлинга составила 0,9052 (95% ДИ 0,79-1,00) ( $p=0,007$ ) (рисунок 3).

ОШ для диагностики СОАС с помощью модифицированного опросника Страдлинга составило 60 (95% ДИ 7,47-481,5). Значение площади под ROC-кривой соответствует высокой клинической значимости анкеты при сравнении с БМ.

Чувствительность модифицированной анкеты Страдлинга при выявлении НДС разной степени выраженности (количество эпизодов  $>5$  за 1 час) достигла 88,9%. Это означает, что из 100 пациентов с подтвержденным СОАС по данным БМ у 88,9% из них НДС могут быть отмечены при заполнении этой анкеты. Специфичность анкеты при выявлении НДС ( $>5$  эпизодов за час) составила 88,2%, т.е. признаки НДС не были бы обнаружены у 88,24% пациентов без СОАС по данным БМ при заполнении этой анкеты. Прогностическая ценность положительного результата составила 88,89%, т.е. у пациента с ИД  $>5$  событий в час, по данным анкеты, СОАС будет подтвержден результатами БМ с вероятностью 88,9%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 88,24%, что свидетельствует об обратной ситуации — при выявлении ИД  $<5$  событий в час, возможно “пропустить” наличие СОАС в 11,76% случаев (ложноотрицательный результат). Таким образом, доля истинных результатов по данным модифицированной анкеты Страдлинга у лиц с терапевтической патологией составила 88,6%.

Данные шкалы Эпфорта совпали с результатами БМ у 62,9% пациентов. Чувствительность шкалы была достаточно низкой (27,8%), в отличие от специфичности, которая достигла 82,4%. Значение площади под ROC-кривой 0,5784 (95% ДИ 0,38-0,77) не соответствовало высокой клинической значимости шкалы Эпфорт при сравнении с БМ.

## Обсуждение

Многочисленные литературные источники свидетельствуют о высокой медико-социальной

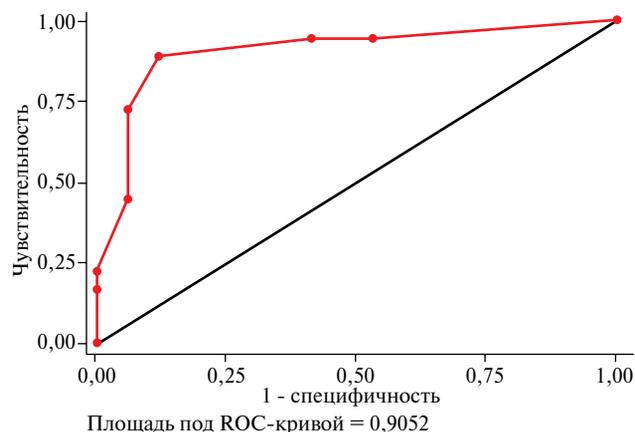


Рис. 3 ROC-кривая для выявления СОАС с использованием анкеты.

значимости НДС и необходимости их своевременного выявления, поскольку доказана связь с высоким риском развития ССЗ и осложнений. Ряд крупных, контролируемых, проспективных исследований показал увеличение частоты ССЗ в 2-3 раза при ИАГ  $>15$  эпизодов и в 5-6 раз — при ИАГ  $>30$  эпизодов [8]. Значимость СОАС с медицинской и социальной точки зрения не вызывает сомнений, однако большинство его случаев не определяется [10]. Возможно, это объясняется несоответствием между распространенностью НДС и пониманием врачами и населением их негативного влияния на здоровье; недостатком времени, особенно у врачей первичного звена; акцентированием внимания на последствиях апноэ сна: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, а не на состоянии здоровья человека и недостаточной доступностью диагностических методов.

В последние годы широко применяются простые портативные устройства для облегчения диагностики разных заболеваний, среди которых не последнее место принадлежит МКП. Исследования, посвященные оценке значимости МКП в сопоставлении с методами диагностики, в качестве раннего и надежного инструмента обнаружения СОАС проводятся в разных группах пациентов: у детей с врожденными заболеваниями, у взрослых лиц с ожирением, у лиц пожилого возраста с когнитивными расстройствами и др. [11, 12].

Настоящее исследование было посвящено оценке распространенности возможных НДС об-

структивного характера по данным МКП и опросников у амбулаторных пациентов с терапевтической патологией. Согласно данным МКП хроническая ночная гипоксемия была выявлена у 71,4% пациентов, при этом вероятность СОАС средней и тяжелой степени по данным МКП отмечена у 42,8% пациентов. Большая часть мужчин (64,3%) и каждая третья женщина были трудоспособного возраста.

Полученные результаты во многом соответствуют современным данным, согласно которым СОАС встречается у 9% взрослых женщин и у 24% мужчин, увеличиваясь до 41% у лиц с избыточной массой тела и до 60% в возрасте  $\geq 60$  лет [3, 5]. Ночная гипоксемия разной степени выраженности, выявленная с помощью МКП, имела место у 77,4% пациентов кардиологического стационара, возраст которых составил  $55,5 \pm 11,2$  лет [13]. Авторы отметили, что у 22,8% пациентов регистрировали  $< 5$  эпизодов десатураций в час, у 24,2% — 5-15, у 25,7% — 15-30 и у 15,7%  $> 30$ . Наблюдалось практически аналогичное распределение пациентов с терапевтической патологией в зависимости от числа десатураций за час: 28,6%, 28,6%; 29,6%; 13,2%, соответственно.

Одной из целей представленного исследования было сопоставление и оценка результатов, полученных с помощью МКП у больных с подозрением на апноэ сна, с результатами БМ. Данные МКП совпали с результатами БМ у 80% пациентов, а чувствительность МКП составила 94,2%. Полученные данные согласуются с результатами [13], согласно которым чувствительность МКП при выявлении НДС обструктивного характера у пациентов кардиологического профиля достигла 94,4%. В то же время согласно результатам исследования специфичность метода МКП составила 76,4%, а в работе [13] — 79,2%. Более высокая специфичность МКП в представленном исследовании возможно не так принципиальна, поскольку этот метод необходим для быстрого отбора пациентов для подтверждающего этапа диагностики — БМ. Полученная высокая чувствительность МКП позволит его использовать именно с этой целью на амбулаторном этапе.

К настоящему времени разработан ряд опросников для выявления СОАС, благодаря применению которых возможно сэкономить время и облегчить работу врача, повысить диагностику этой патологии и выявить пациентов, которым необходимо проведение МКП или полисомнографии. Пациентам, включенным в исследование, предлагали заполнить модифицированную анкету Страдлинга с целью дальнейшего выявления возможного СОАС у пациентов с высоким баллом по данному опроснику. Результаты этой анкеты позволили предположить наличие СОАС у 88,9% пациентов, включенных в исследование. Чувствительность модифицированной анкеты Страдлинга при выявлении СОАС разной степени выраженности дости-

гла 88,9%, а специфичность — 88,2%. Согласно исследованию [9] чувствительность и специфичность этой анкеты для диагностики СОАС у пациентов кардиологического профиля составила 67% и 69%, соответственно. Достаточно высокие чувствительность и специфичность этой анкеты позволят определить патологию и вовремя проводить диагностические и лечебные мероприятия.

Полученная в ходе исследования ассоциация ночной гипоксемии и результатов анкеты ( $p < 0,001$ , ОШ 2,03), позволяет рассматривать последнюю в качестве надежного инструмента диагностики СОАС у лиц с терапевтической патологией на амбулаторном этапе в случае невозможности проведения МКП по разным причинам. Несомненным преимуществом такой анкеты является ее простота, доступность, отсутствие временных (не  $> 5$  мин на заполнение) и материальных затрат.

Несмотря на наличие принятых опросников, при общепринятом обследовании терапевтами, они активно не используются, хотя жалоб на дневную сонливость, неудовлетворительное качество сна, ночной храп достаточно, чтобы предположить наличие СОАС и направить пациента к специалистам для дальнейшего обследования.

Шкала сонливости Эпфорта широко используется для выявления дневной сонливости, в т.ч. и не связанной с СОАС [14], поскольку получена тесная ассоциация этой шкалы с ИАГ и рядом других показателей [15]. В настоящем исследовании дневная сонливость с помощью шкалы Эпфорта была выявлена у 11,4% пациентов, заполнивших опросник. После сопоставления результатов опросника и МКП, дневная сонливость подтвердилась у 13,2% пациентов. Чувствительность этой шкалы была низкой (27,8%), в отличие от специфичности, которая достигла 82,4%. Полученный результат, возможно, объясняется малой выборкой пациентов именно с тяжелой степенью ночной гипоксемии, что вполне закономерно. Пациенты с более тяжелым клиническим состоянием получают лечение в стационарных условиях, а пациенты, наблюдающиеся на амбулаторном этапе, имеют, как правило, менее выраженную тяжесть заболевания.

## Заключение

Результаты изложенного исследования показали высокую частоту хронической ночной гипоксемии (71,4%) и вероятность СОАС средней и тяжелой степени (42,8%) у пациентов терапевтического профиля. Высокая сопоставимость МКП и модифицированной анкеты Страдлинга с БМ позволяет рассматривать эти методы в качестве надежных инструментов выявления лиц с НДС на амбулаторном этапе.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Pinto J, Ribeiro D, Cavallini A, et al. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *International Archives of Otorhinolaryngology* 2016; 20 (2): 145-50. DOI: 10.1055/s-0036-1579546.
- Zhang L, Hou Y, Po S. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythmia and electrophysiology review* 2015; 4 (1): 14-8. DOI: 10.15420/aer.2015.4.1.14.
- Sforza E, Hupin D, Pichot V, et al. A 7-year follow-up study of obstructive sleep apnoea in healthy elderly: The PROOF cohort study. *Respirology* 2017; 22 (5): 1007-14. DOI: 10.1111/resp.13013.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (9): 1006-14. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Wu W, Tsai S, Shih T, et al. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles. *PLoS ONE* 2013; 10 (6): e0130279. DOI: 10.1371/journal.pone.0130279/.
- McNicholas W. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respirat Critic Care Med* 2009; 180 (8): 692-700. DOI: 10.1164/rccm.200903-0347PP.
- Xie C, Zhu R, Tian Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7 (12): e013983. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
- Litvin AY, Chazova IE, Danilov NM, Elfimova EM. RU 2412644 C1 MPK A61V 5/00 (2006.01). Method for determination of indications for polysomnography in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Patent holder: FSU Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex of Federal Agency of high-tech medical care. № 2009136052/14; 29.09.2009; publ. 27.02.2011, byul. № 6. (In Russ.) Литвин А. Ю., Чазова И. Е., Данилов Н. М., Елфимова Е. М. RU 2412644 C1 МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ определения показаний к проведению полисомнографического исследования у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Патентообладатель: ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. № 2009136052/14; заявл. 29.09.2009; опубл. 27.02.2011, бюл. № 6.
- Anttalainen U, Tenhunen M, Rimpilä V, et al. Prolonged partial upper airway obstruction during sleep — an underdiagnosed phenotype of sleep-disordered breathing. *Eur Clin Respi J* 2016; 3: 31806. DOI: 10.3402/ecrj.v3.31806.
- Oster M, Kuo K, Mahle W. Quality Improvement in Screening for Critical Congenital Heart Disease. *The Journal of Pediatrics* 2014; 164 (1): 67-71. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.08.044.
- Chung Y, Garden F, Jee A, et al. Supine awake oximetry as a screening tool for daytime hypercapnia in super-obese patients. *Internal Med J* 2017; 47 (10): 1136-41. DOI: 10.1111/imj.13496.
- Aksenova AV, Elfimova EM, Galicin PV, et al. The value of computer pulse oximetry in the practice of a cardiologist. *Systemic hypertension* 2014; 4 (11): 26-30. (In Russ.) Аксенова А. В., Елфимова Е. М., Галицин П. В. и др. Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. *Системные гипертензии* 2014; 4 (11): 26-30.
- Bonzelaar L, Salapatas A, Yang J, et al. Validity of the Epworth sleepiness scale as a screening tool for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2017; 127 (2): 525-31. DOI: 10.1002/lary.26206.
- Chen R, Xiong K, Lian Y, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep and Breathing* 2011; 15 (1): 129-35. DOI: 10.1007/s11325-010-0337-4.

## Помесячная смертность от всех причин и болезней системы кровообращения как индикатор процесса охраны здоровья сельского населения в различных административно-территориальных образованиях Республики Татарстан

Камалова Ф. М.<sup>1</sup>, Нигматуллина Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

<sup>2</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерство образования и науки Российской Федерации. Казань, Россия

**Цель.** Выявить особенности динамики месячной смертности от всех причин, в т.ч. болезней системы кровообращения с учетом пола и административно-территориального образования (АТО).

**Материал и методы.** Изучены случаи смерти по материалам управления ЗАГС трех АТО, отличающихся по социально-экономическому уровню, мощности медицинских учреждений и образу жизни сельского населения в 2000-2002гг и 2009-2011гг. Использованы методы: статистический, социологический, аналитический, сравнительный.

**Результаты.** За 10-летний период времени среднегодовая смертность от всех причин в АТО1 снизилась на 21,0%, в АТО2 возросла на 0,2%, в АТО3 возросла на 5,4%. Необходимо отметить статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) различий в среднегодовой смертности от всех причин мужчин и женщин в АТО2 в первом и в АТО3 в оба периода исследования. При сходстве месячной смертности сельского населения от всех причин, однако наблюдается дифференциация по полу и АТО. Избыточная смертность повысила смертность до 4,0 промиллей. Экономический ущерб от преждевременной смертности минимальный в АТО1 на фоне сравнительно макси-

мального среднедушевого валового территориального продукта и наиболее здорового сельского населения.

**Заключение.** Статистически значимые различия по уровню смертности сельского населения доказаны по полу и административно-территориальному распределению, экономический ущерб ассоциирован с социально-экономическим уровнем развития территории, образом жизни сельского населения, в динамике обнаружено сходство и изменчивость месячных показателей смертности сельского населения, что позволяет рассматривать их как индикатор процесса охраны здоровья сельского населения.

**Ключевые слова:** процесс охраны здоровья, индикатор, месячная смертность, сельское население, избыточная смертность, экономический ущерб.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):46–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-46-52>

Поступила 18/10-2016

Принята к публикации 01/02-2018

### Monthly all-cause and cardiovascular mortality as an indicator of the process of healthcare in rural settlements in various districts of Tatarstan Republic

Kamalova F. M.<sup>1</sup>, Nigmatullina N. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health. Kazan; <sup>2</sup>Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Privolzhskiy) Federal University. Kazan, Russia

**Aim.** To reveal the specifics of monthly dynamics of the all-cause and cardiovascular mortality, depending on gender and on the administrative district settlement (ADS).

**Material and methods.** The lethal cases assessed, by the state registries, in three ADS, different by social and economical levels, abilities of medical institutions and life style of the rural inhabitants in the years 2000-2002 and 2009-2011. The methods that were applied: statistical, sociological, analytic, comparative.

**Results.** Within a 10-year period, mean annual mortality from all causes in ADS1 decreased 21,0%, in ADS2 increased 0,2%, in ADS3 increased 5,4%. It is important to note the statistical significance ( $p < 0,05$ ) of the differences in mean annual mortality from all causes in men and women in ADS2 during the first, and in ADS3 during both periods of the study. With the similarity of monthly all-cause mortality in rural settlements,

there is differentiation by sex and ADS. Excessive mortality increased the mortality to 4,0 promille. Economical disadvantage from premature mortality was minimal in ADS1 at the background of comparably maximal mean person gross territory product and most healthy rural inhabitants.

**Conclusion.** Significant differences in mortality of rural inhabitants are proved by gender and administrative district type of settlements; economical disadvantages are associated with social and economic level of the territory development, life style of the rural inhabitants, and in dynamics there is similarity and difference in monthly parameters of rural inhabitants mortality makes it plausible to regard them as indicator of the healthcare processes in rural settlements.

**Key words:** healthcare processes, indicator, monthly mortality, rural inhabitants, excessive mortality, economical disadvantage.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (905) 026-89-04

e-mail: pismo492427@rambler.ru

[Камалова Ф. М.\* — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Нигматуллина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины].

АТО — административно-территориальное образование, БСК — болезни системы кровообращения, ВСМП — число вызовов скорой медицинской помощи (на 1 тыс. населения), ВТП — валовой территориальный продукт, ДЛСТВ — доля лиц старше трудоспособного возраста (в %), ЗАГС — запись актов гражданского состояния, ЗП/ПМ — отношение среднемесячной заработной платы к прожиточному минимуму на душу населения, ОВ — обеспеченность врачами (на 10 тыс. населения), ОК — обеспеченность койками (на 10 тыс. населения), СВТП — среднечеловеческой валовой территориальный продукт, СРЗ — среднечеловеческие расходы на здравоохранение, СЧПАПУ — среднее число посещений в амбулаторно-поликлинические учреждения, СЧПФАП — среднее число посещений в фельдшерско-акушерские пункты.

## Актуальность

Требование по достижению индикаторных показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) до уровней, установленных Указом Президента РФ [1], прописанными далее в Государственной программе развития здравоохранения [2], а также снижение внутреннего валового продукта вследствие значительного экономического ущерба от заболеваемости, инвалидности и преждевременной смертности от них, вызывают острую необходимость управления этими процессами. Многолетние наблюдения показали, что наибольшее количество скоропостижных смертей от БСК происходит в зимний период, наименьшее количество смертей приходится на август [3]. Для смертности от болезней органов дыхания и БСК характерно больше всего умерших, как правило, в январе-марте, меньше всего — в июле-сентябре [4]. Общая тенденция сезонных колебаний смертности от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется в зимние месяцы, снижение смертности — в летние месяцы. Представленные материалы в целом могут свидетельствовать о влиянии метеорологических факторов на формирование сердечно-сосудистых катастроф в различные сезоны года, особенно в периоды резких колебаний погоды [3, 5, 6]. В исследованиях выявлена значимо более высокая смертность населения Архангельской, Ивановской и Саратовской областей от всех причин, в т.ч. от БСК, в январе-марте и декабре по сравнению с апрелем-ноябрем ( $p < 0,0001$ ) [7]. Вместе с тем, сравнивая данные по сельским и городским популяциям, установили, что определяют роль образа жизни и характера трудовой деятельности в причинах или модификации годовых ритмов популяционных показателей и их изменчивости под влиянием средовых и сезонных факторов [8]. При анализе возможных причин, объясняющих повышение смертности в зимние месяцы, выделили социально-экономические параметры, жилищные и поведенческие факторы [9, 10].

В связи с вышеизложенным была поставлена цель — выявить особенности динамики помесечной смертности от всех причин и в т.ч. БСК с учетом пола и административно-территориального образования (АТО).

## Материал и методы

Выкопировка данных о случаях смерти по информации из записи актов гражданского состояния (ЗАГС), анкетирование сельского населения по авторской анкете для изучения факторов риска, расчет косвенного экономического ущерба от преждевременной смертности в результате недо-

жития лет до пенсионного возраста и среднечеловеческой валовой территориальный продукт (ВТП), анализ динамического ряда, средних величин, оценки статистической значимости различий средних и относительных величин, корреляционной связи,  $\chi^2$ , критерий Тьюки.

Объектом исследования явились случаи смерти от всех причин и БСК в трех АТО, административные центры которых расположены в городском и сельских поселениях (поселок или село): 1 — АТО1, 2 — АТО2, 3 — АТО3, за 2000-2002гг (первый период) и 2009-2011гг (второй период).

## Результаты

АТО неоднозначны по медико-социальным и экономическим показателям (таблица 1).

Сопоставление трех АТО установило, что в АТО1 максимальные параметры — среднечеловеческой валовой территориальный продукт (СВТП), отношение среднемесячной заработной платы к прожиточному минимуму на душу населения (ЗП/ПМ), среднее число посещений фельдшерско-акушерских пунктов (СЧП-ФАП), средние параметры — среднечеловеческие расходы на здравоохранение (СРЗ), обеспеченность врачами на 10 тыс. населения (ОВ), обеспеченность койками на 10 тыс. населения (ОК), минимальные параметры — доля лиц старше трудоспособного возраста в % (ДЛСТВ), число вызовов скорой медицинской помощи на 1 тыс. населения (ВСМП), среднее число посещений амбулаторно-поликлинических учреждений (СЧПАПУ). Для АТО2 характерны максимальные параметры — СРЗ, ДЛСТВ, ОВ, ОК, СЧПАПУ, средние параметры — ВСМП, СЧПФАП, минимальные параметры — СВТП, ЗП/ПМ. Относительно АТО3 зарегистрированы максимальные параметры — ВСМП, средние параметры — СВТП, ЗП/ПМ,

Таблица 1

Социально-экономические параметры и показатели деятельности здравоохранения в трех АТО

	1 АТО	2 АТО	3 АТО
СВТП	1	0,4	0,8
СРЗ	0,89	1	0,77
ЗП/ПМ	3,8	2,6	3,2
ДЛСТВ, в %	26,9	31,2	28,5
ОВ	19,5	20,2	13,4
ОК	52,6	57,2	47,5
ВСМП	358,0	395,0	420,0
СЧПАПУ	5,9	7,6	6,6
СЧПФАП	7,2	5,1	5,0

Таблица 2

Некоторые параметры образа жизни сельского населения в трех АТО с учетом пола за два периода изучения

Факторы *2000-2002гг **2009-2011гг	Распространенность факторов, в %											
	1 АТО				2 АТО				3 АТО			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
А	24,9	55,8	30,0	56,5	29,3	32,6	32,8	31,4	21,6	3,7	21,3	5,6
Б	48,4	20,4	0,5	0	39,7	46,5	1,7	0	30,3	38,9	1,0	0
С	44,6	17,7	17,3	9,5	38,9	27,9	8,6	15,1	93,5	37,0	4,6	5,6

Примечание: А – регулярно употребляющие овощи и фрукты (6-7 раз в нед.), Б – курение, С – ежедневно и до раза в мес. употребляющие алкоголь.

Таблица 3

Удельный вес умерших по причинам смерти, в %

Причины смерти	Удельный вес умерших по причинам смерти, в %											
	1 АТО				2 АТО				3 АТО			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
БСК	51,8	52,0	80,7	76,7	47,0	53,7	70,5	54,5	59,8	56,7	81,0	56,7
Новообразования	14,3	11,9	10,2	9,5	13,2	12,9	9,5	12,0	11,0	9,7	12,2	7,2
Внешние	23,0	18,8	3,9	5,1	25,5	13,2	4,3	2,9	21,5	10,1	4,0	1,6
Болезни органов дыхания	6,1	6,4	1,4	2,3	6,8	6,0	4,7	1,5	3,3	3,2	0,8	1,2
Болезни органов пищеварения	0,5	4,8	0	2,6	2,1	2,6	0,6	1,8	2,0	1,6	0	1,2
Старость	0,1	0,2	0,1	0,5	0,2	7,9	0,3	24,9	0,1	11,3	0,4	30,3
Прочие	4,2	5,9	3,7	3,3	5,2	3,7	10,1	2,4	2,3	7,4	1,6	1,8
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: \* – 2000-2002гг, \*\* – 2009-2011гг.

ДЛСТВ, СЧПАПУ, минимальные параметры – СРЗ, ОВ, ОК, СЧПФАП.

По данным выборочного исследования в трех АТО дана характеристика образа жизни сельского населения с интервалом в десять лет (таблица 2).

Анализ данных показал наличие статистически значимых различий с вероятностью не менее  $p=0,05$  в разных АТО, у мужчин и женщин по всем факторам.

Однако в случае сравнения распространенности фактора ежедневного и до 1 раза в мес. употребления алкоголя статистически незначимые различия ( $p>0,05$ ) установлены при сравнении мужчин в АТО1 и АТО2 ( $\chi^2=2,995$ ) в первом и в АТО2 и АТО3 ( $\chi^2=2,286$ ) во втором, у женщин в АТО1 и АТО2 ( $\chi^2=3,042$ ) в первом и АТО1 и АТО3 ( $\chi^2=1,551$ ) во втором периоде исследования.

При сопоставлении распространенности курения установлено наличие статистически незначимых различий ( $p>0,05$ ) между мужчинами АТО2 и АТО3 ( $\chi^2=1,466$ ) на втором этапе изучения, в то время как у женщин между АТО1 и АТО3 ( $\chi^2=0,697$ ) и АТО2 и АТО3 ( $\chi^2=1,33$ ) на первом и между АТО1 и АТО2 ( $\chi^2=2,19$ ) и АТО2 и АТО3 ( $\chi^2=0,26$ ) на втором этапе изучения.

Соотнесение регулярного потребления фруктов и овощей в питании показало статистически незначимые различия ( $p>0,05$ ) при сравнении мужской и женской популяции во всех АТО в оба пери-

ода исследования ( $\chi^2$  от 0,011 до 3,157). Статистически незначимы различия ( $p>0,05$ ) между АТО1 и АТО2 как у мужчин, так и женщин ( $\chi^2=2,061$  и  $\chi^2=1,05$ ), так и между АТО1 и АТО3 у мужчин ( $\chi^2=1,414$ ) в первом периоде исследования.

В трех АТО проанализировано 3734 случая смерти в 2000-2002гг и 3596 случаев смерти – в 2009-2011гг, среди которых доля умерших мужчин составляла 50,8% и 51,9%, соответственно. Состав умершего населения представлен в таблице 3.

По коэффициенту вариации можно сделать вывод о среднем разбросе по месяцам года случаев смерти от всех причин сельского населения (10,4-17,5%), исключая большой разброс среди женщин в АТО1 (22,5%) в 2009-2011гг.

При сравнении среднего числа умерших мужчин от всех причин в трех АТО с помощью однофакторного дисперсионного анализа были получены статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ) в оба периода изучения. Благодаря использованию апостериорного критерия Тьюки были установлены статистически значимые различия между АТО1 и АТО2 ( $p=0,024$ ), АТО2 и АТО3 ( $p=0,0001$ ), а между АТО1 и АТО3 различия были статистически незначимыми ( $p=0,117$ ) в 2000-2002гг, и статистически значимые различия между АТО1 и АТО2 ( $p=0,0001$ ), АТО1 и АТО3 ( $p=0,002$ ), АТО2 и АТО3 ( $p=0,0001$ ) в 2009-2011гг.

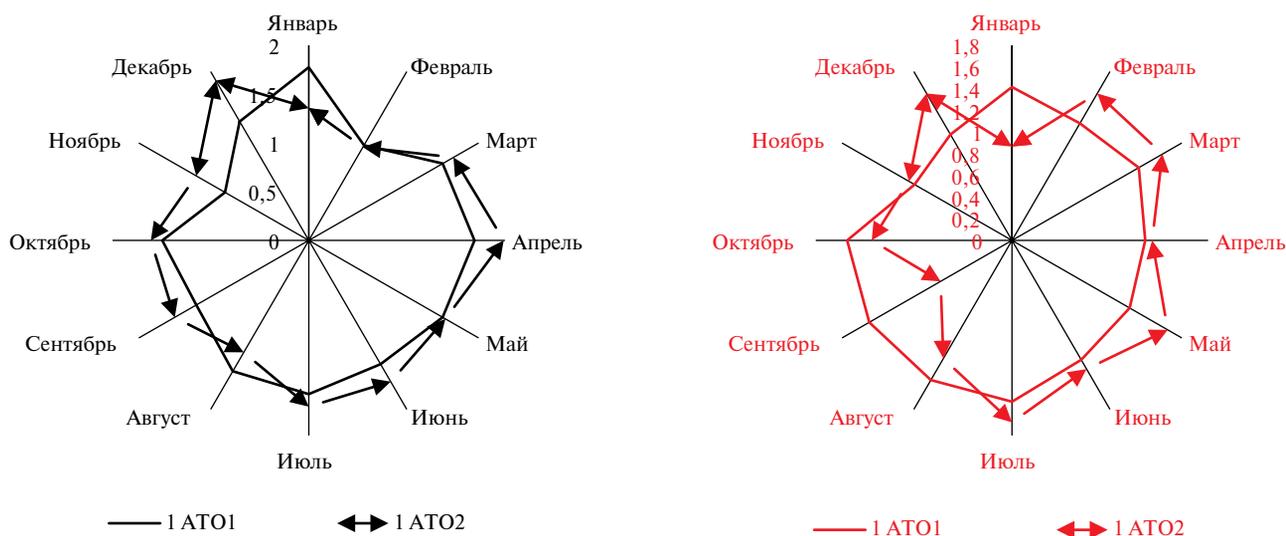


Рис. 1 Помесячные показатели смертности от всех причин в АТО1 в оба периода исследования у мужчин и женщин (на 1 тыс. человек соответствующего пола и АТО).

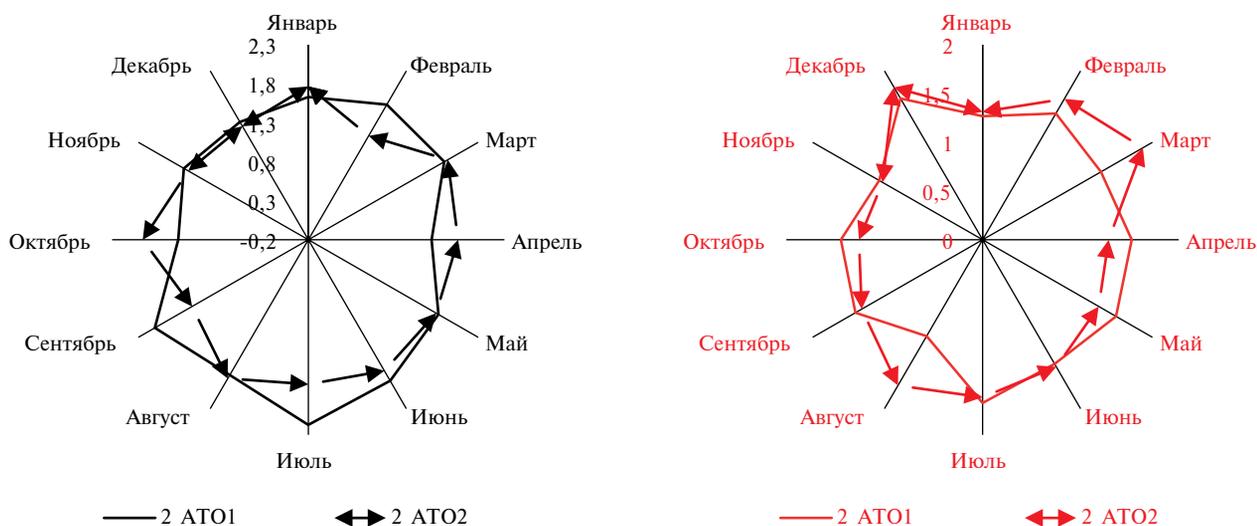


Рис. 2 Помесячные показатели смертности от всех причин во АТО2 в оба периода исследования у мужчин и женщин (на 1 тыс. человек соответствующего пола и АТО).

Аналогичное сравнение для женщин позволило выявить статистически значимые различия между АТО1 и АТО3 ( $p=0,0001$ ), АТО2 и АТО3 ( $p=0,0001$ ), в 2000-2002гг и статистически значимые различия между АТО1 и АТО2 ( $p=0,0001$ ), АТО2 и АТО3 ( $p=0,0001$ ) в 2009-2011гг.

Для определения динамики ежемесячной смертности проанализированы ежемесячные показатели смертности от всех причин сельского населения и ее дифференциации с учетом пола, АТО в 2000-2002гг и 2009-2011гг (рисунки 1-3).

В каждом АТО сопоставлены различия смертности сельского населения от всех причин между мес., которое показало отсутствие статистической значимости различий между ними ( $p>0,05$ ) во всех АТО, независимо от пола и периода времени.

При сравнении различий в ежемесячной смертности от всех причин между АТО не установлено статистической значимости различий ( $p>0,05$ ) в оба этапа

изучения, за исключением значимых различий у мужчин ( $p<0,05$ ) в августе между АТО1 и АТО2 и в январе между АТО1 и АТО3 на втором этапе изучения.

Также внутри АТО по мес. года между полами не выявлено статистической значимости различий ( $p>0,05$ ) в смертности от всех причин.

Однако статистически значимые различия в ежемесячной смертности от всех причин отличаются между АТО с различным социально-экономическим уровнем развития территории и здравоохранения, в частности, между АТО1 и АТО2 ( $p>0,0063$  и  $p>0,0001$ ), АТО2 и АТО3 ( $p>0,0014$  и  $p>0,011$ ) в оба, а также АТО1 и АТО3 ( $p>0,00023$ ) во втором периоде сравнения.

Вместе с тем, проведено распределение мес. по уровню смертности от всех причин в трех АТО с учетом пола и времени изучения (рисунки 4 и 5).

Исходя из полученных данных, доля случаев смерти у мужчин за декабрь, январь, февраль, март составила 33,5% и 30,5% в АТО1, 32,6% и 31,5%

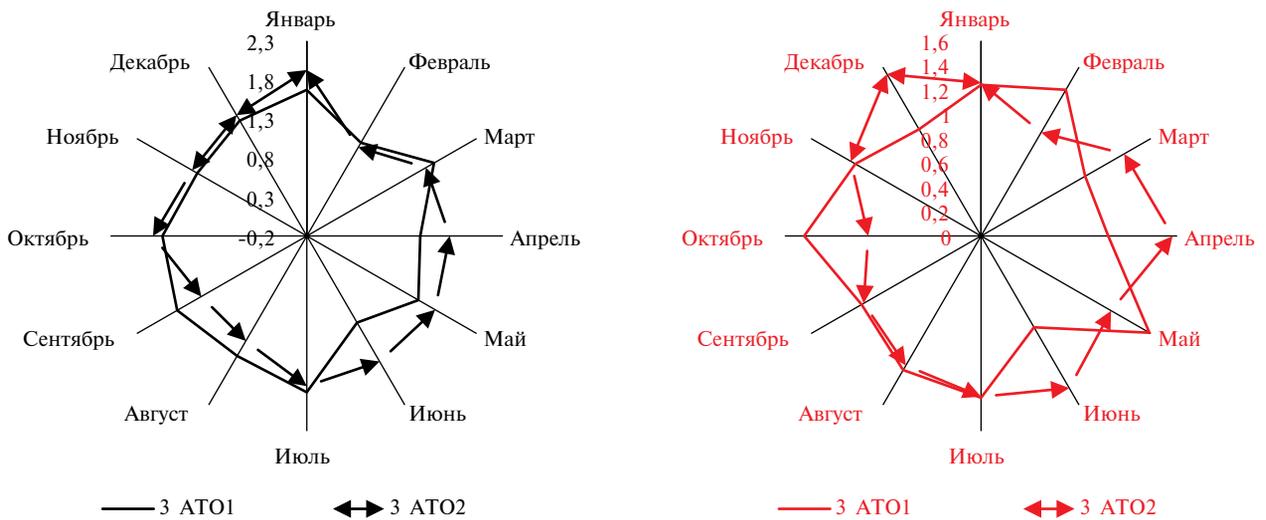


Рис. 3 Помесечные показатели смертности от всех причин в АТО3 в оба периода исследования у мужчин и женщин (на 1 тыс. человек соответствующего пола и АТО).

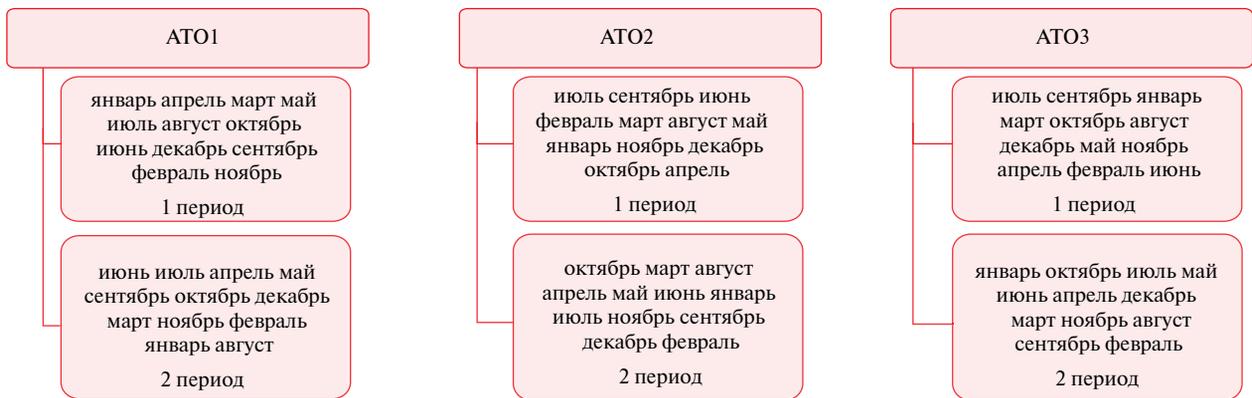


Рис. 4 Ранжирование помесечной смертности у мужчин в трех АТО в оба периода исследования.



Рис. 5 Ранжирование помесечной смертности у женщин в трех АТО в оба периода исследования.

в АТО2, 33,6% и 32,9% в АТО3, а у женщин — 32,3% и 36,9% в АТО1, 33,6% и 37,7% в АТО2, 31,9% и 33,5% в АТО3 в оба периода исследования, соответственно.

Поскольку в АТО1 структура причин смерти в динамике принципиально не изменилась, сравнивали смертность от БСК по мес. года. Если у мужчин это март, апрель, май, июнь и февраль, апрель, июнь, то у женщин — март, июнь, июль, август, сентябрь, октябрь и февраль, март, май, июль, декабрь (рисунк 6).

Обращает на себя внимание сходство мес. избыточной смертности от всех причин и смертности от БСК в АТО1, в частности март у мужчин и октябрь, июль, декабрь — у женщин.

Во второй период исследования в АТО2 и АТО3 в структуре причин смерти произошло изменение среди причин смерти умерших по причине старости, причем доля оказалась весьма значительной. Исходя из этого, выделение мес. с избыточной смертностью от БСК в данном случае нерацио-

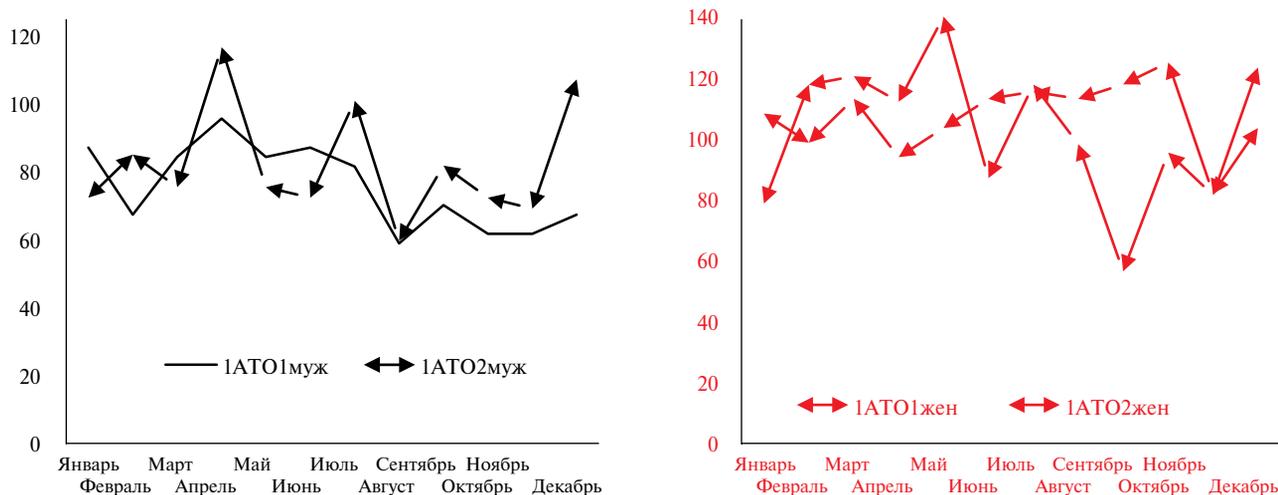


Рис. 6 Помесячные показатели смертности от БСК в АТО1 в оба периода исследования у мужчин и женщин.

Таблица 4

Избыточная смертность от всех причин в трех АТО

	Превышение показателя на %											
	1 АТО		2 АТО				3 АТО					
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
Январь	80,0				31,9			54,5	72,8			
Февраль			107,5				41,8			60,1		
Март	59,9	54,3	111,3	31,3	38,3		60,4	54,5				46,6
Апрель	71,4	80,1					33,3					69,9
Май	59,9		118,7				37,8		51,6	83,4		
Июнь					37,5							56,6
Июль	59,9	54,3	44,2	122,4	58,4		46,6		66,6	54,6	53,4	
Август			44,2			38,3		46,5				
Сентябрь			46,5		50,0				57,5			
Октябрь			46,5			42,6			57,7	66,7		
Ноябрь												
Декабрь		71,5	107,5			46,6	53,4					66,6

Примечание: \* — 2000-2002гг, \*\* — 2009-2011гг.

нально, т.к. остается открытым вопрос о вкладе умерших от БСК в причину умерших от старости.

Вместе с тем, изучение корреляционной связи между ежемесячной смертностью от всех причин и смертностью от БСК показало наличие прямой связи между ними. Однако присутствие статистически значимой связи установлено у мужчин в АТО1 в первый период ( $r=0,670$ ,  $p=0,017$ ), во АТО2 — в первый период ( $r=0,777$ ,  $p=0,003$ ), в АТО3 в оба периода ( $r=0,769$ ,  $p=0,003$  и  $r=0,821$ ,  $p=0,001$ ). Для женщин характерно присутствие достоверной связи во всех АТО в оба периода (от  $r=0,583$  до  $r=0,918$ ).

Избыточная смертность от всех причин по мес. оценивалась в превышении показателя ежемесячной смертности по сравнению с минимальным уровнем, в результате сравнения мес. с 4 максимальными значениями (таблица 4). Полученные данные определили мес., в которых зафиксированы достоверно высокие уровни ежемесячной смертности от всех причин

( $p<0,01$ ). Независимо от пола — это март, июль, независимо от АТО — январь, февраль, март, апрель, май, июль, сентябрь, октябрь, декабрь.

Описанные потери приводят к росту показателя общей смертности у мужчин на 3,3-2,9% и у женщин на 1,9-3,7% в АТО1, у мужчин на 2,4-2,0% и у женщин на 1,9-2,4% — во АТО2 и у мужчин на 2,5-2,6% и у женщин на 2,3-2,2% — в АТО3.

В связи с этим был рассчитан косвенный экономический ущерб от преждевременной смертности в трудоспособном возрасте. В АТО1 косвенный экономический ущерб от преждевременной смертности представлял 1,26% ВВП. Необходимо заметить, что ущерб от БСК включал 24,7% от всего ущерба или 0,31% ВВП. Причем ущерб у женщин в сравнении с мужчинами составлял 13,2%, а в случае БСК — 10,5%. Косвенный экономический ущерб от преждевременной смертности во АТО2 показал потери в виде 4,7% ВВП, при этом 28,9% потерь связано

с БСК или 1,37% ВТП. В то время как ущерб у женщин в сравнении с мужчинами составлял 15,5%, а в случае БСК — 12,0%. Самый значительный урон от преждевременной смертности ВТП пришелся на АТОЗ (4,8% от всех причин и 1,32% от БСК). Ущерб от БСК равен 29,6% всех потерь. При этом ущерб у женщин в сравнении с мужчинами составлял 9,6%, а в случае БСК — 9,2%.

## Обсуждение

АТО1 характеризуется достаточным социально-экономическим уровнем развития территории, удовлетворительным уровнем развития здравоохранения, лучшими показателями регулярного употребления населением фруктов и овощей, низкого уровня курящих и употребляющих алкоголь, приводящим к минимальным значениям среднегодовой смертности сельского населения от всех причин.

Однако в АТО2 зафиксирована максимальная среднегодовая смертность от всех причин на фоне минимальных значений социально-экономического уровня развития территории, лучших параметров обеспеченности здравоохранения, максимального показателя курящего населения.

За 10-летний период времени среднегодовая смертность от всех причин в АТО1 снизилась на 21,0% (с 16,7% до 13,2‰), в АТО2 возросла на 0,2% (с 18,96% до 19,0‰), в АТОЗ возросла на 5,4% (с 16,1% до 16,97‰).

Косвенный экономический ущерб от преждевременной смертности даже при меньшем значении среднедушевого дохода на душу населения, но преждевременной смерти в молодых возрастах, более значительный, чем при большем среднедушевом доходе на душу населения, но случаях смерти в более старших возрастных группах трудоспособного возраста. Далее, чем больше доля ущерба от БСК в структуре всего

ущерба от преждевременной смертности, тем в более молодом возрасте умирали от БСК. Чем меньше в результате преждевременной смертности доля ущерба среди женщин, тем в большей степени ее формируют молодые мужчины. В частности, при максимальном среднедушевом ВТП в АТО1, доля экономического ущерба от ВТП минимальная как от всех причин, так и от БСК, а максимальные потери зафиксированы в АТОЗ. Экономический ущерб у женщин значительно меньше такового у мужчин.

## Заключение

Позитивные тенденции в образе жизни сельского населения, заключающиеся в росте частоты регулярного употребления фруктов и овощей на фоне снижения распространенности употребления алкоголя и курения, сопровождались существенным снижением среднегодовой смертности сельского населения в АТО1. Из благоприятных направлений в АТОЗ можно отметить снижение частоты ежедневно и до раза в мес. употребления алкоголя, незначительный рост среднегодовой смертности сельского населения. Неблагоприятный образ жизни и стабильно высокий уровень среднегодовой смертности сельского населения характерен для АТО2. Устойчиво низкая вероятность умереть наблюдалась в ноябре независимо от пола, АТО и периода времени.

Отслеживание помесечных значений смертности значимо для повышения медико-социальной и экономической эффективности процесса охраны здоровья населения на уровне муниципального образования.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Presidential decree of 07.05.2012 № 598 "On the improvement of the state policy in the field of public health". (In Russ.) Указ Президента РФ от 07.05.2012 № 598 "О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения". <http://base.garant.ru/70170948/>.
2. State development program of public health up to 2020. Russian Federation Government Order № 2511-p of 24.12.2012. (In Russ.) Государственная Программа развития здравоохранения до 2020 года. Распоряжение Правительства РФ № 2511-п от 24 декабря 2012 г. <http://base.garant.ru/70290076/>.
3. Maltsev SV, Spiridonova NN, Strokani VI. On the Seasonal fluctuations in sudden death from circulatory diseases among the population of the city of Kemerovo. Aktualnyje voprosy sudebnoj mediciny i ekspertnoj etiki, Barnaul-Novosibirsk 2008; Is.14. URL: <http://journal.forens-lit.ru/node/34>. (In Russ.) Мальцев С. В., Спиридонова Н. Н., Строкань В. И. О сезонных колебаниях скоропостижной смерти от болезней системы кровообращения среди населения г. Кемерово. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики, Барнаул-Новосибирск 2008; Вып. 14.
4. Demoskop Weekly № 589-590 10-23.03.2014. Russian demographic barometer URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0589/barom03.php>. (In Russ.) Демоскоп Weekly № 589-590 10-23 марта 2014.
5. Climate change and health. WHO fact sheet number 266. November 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/ru/index.html>. Accessed 22.12.2013. (In Russ.) Изменение климата и здоровье. Информационный бюллетень ВОЗ №266. Ноябрь 2013.
6. Revich B. Changing the health of the Russian population in a changing climate. Problems of Forecasting 2010; 3: 140-50. (In Russ.) Ревич Б. А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата. Проблемы прогнозирования 2010; 3: 140-50.
7. Boytsov SA, Lukjanov MM, Kontsevaya AV, et al. Peculiarities of seasonal mortality from cardiovascular diseases in winter time in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. Racional Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9 (6): 627-32. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Концевая А. В. и др. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (6): 627-32.
8. Antipova SI, Antipov VV, Grishenkova LN, et al. Rhythmological peculiarities of annual mortality of the population of the Republic of Belarus. The problems of public health and health care reform 2013, 4: 38-42. (In Russ.) Антипова С. И., Антипов В. В., Гришенкова Л. Н. и др. Ритмологические особенности годовой смертности населения Республики Беларусь. Проблемы общественного здоровья и реформирование здравоохранения 2013; 4: 38-42.
9. Tanner LM, Moffatt S, Milne EMG, et al. Socioeconomic and behavioral risk factors for adverse winter health and social outcomes in economically developed countries: a systematic review of quantitative observational studies. J Epidemiol Community Health 2013; 67: 1061-7. DOI: 10.1136/jech-2013-202693.
10. Burkart K, Khan NH, Kramer A, et al. Seasonal variation of all-cases and cause-specific mortality by age, gender, and socioeconomic condition in urban and rural areas of Bangladesh. International Journal for Equity in Health 2011; 10: 32. DOI: 10.1186/1475-9276-10-32.

## Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их динамика у работников локомотивных бригад

Казидаева Е. Н.<sup>1</sup>, Сергунина И. Н.<sup>1,2</sup>, Веневцева Ю. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВО “Тульский государственный университет”. Тула; <sup>2</sup>НУЗ “Отделенческая больница на ст. Тула ОАО РЖД”. Тула, Россия

**Цель.** Изучить частоту распространения факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их динамику в течение 4 лет у работников локомотивных бригад (ЛБ).

**Материал и методы.** 100 машинистов и их помощников в возрасте 25-59 лет (средний возраст — 43,8±10,3 лет) обследованы в стационаре с использованием суточного мониторирования артериального давления (АД), ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов и стандартных биохимических исследований. 53 человека обследовались проспективно с 2013г по 2017г.

**Результаты.** Повышение АД (гипертоническая болезнь I-II стадий с мягкой и умеренной артериальной гипертонией — АГ) наблюдалось у 78 человек, средний стаж АГ — 10,4±4,3 года, возраст начала АГ — 37,0±8,5 лет. Наиболее часто встречались дислипидемии: гипертриглицеридемия была выявлена у 59 % обследуемых, гиперхолестеринемия — у 44 %. Курили — 39 %, избыточная масса тела — у 37 %, ожирение — у 41 % пациентов. Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь уровня триглицеридов с индексом массы тела ( $r=0,35$ ), нарушением толерантности к глюкозе ( $r=0,22$ ) и наличием АГ ( $r=0,22$ ), однако обратную связь со статусом курения ( $r=-0,25$ ). У пациентов 25-39 лет с АГ ( $n=18$ ) относительно группы без АГ ( $n=22$ ) были достоверно выше индекс массы тела, уровень холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности при отсут-

ствии различий в уровне липопротеинов высокой плотности, частоте курения и семейного анамнеза ССЗ. При проспективном наблюдении отрицательная динамика липидного профиля выявлена у мужчин 25-39 лет, а морфологических проявлений — атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных сосудах, в возрасте 40-49 лет со стабилизацией показателей в возрасте 50-59 лет. Среднегрупповые величины систолического и диастолического АД в дневное и ночное время в обе временные точки располагались в зоне нормотензии во всех группах, соответствуя типу “нон-диппер”.

**Заключение.** Наиболее распространенными ФР ССЗ у работников ЛБ были дислипидемия и ожирение. Адекватность применяемой терапии во всех возрастных группах позволяет рассматривать повышение АД у работников ЛБ в качестве управляемого ФР.

**Ключевые слова:** факторы риска, артериальная гипертензия, липидный профиль, холтеровское мониторирование, работники локомотивных бригад.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):53–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-53-58>

Поступила 23/11-2017

Принята к публикации 27/02-2018

### Dynamics of cardiovascular risk factors in railway crews

Kazidaeva E. N.<sup>1</sup>, Sergunina I. N.<sup>1,2</sup>, Venetseva Yu. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute of the Tula State University. Tula; <sup>2</sup>Departmental Hospital at Tula station. JSC Russian Railways. Tula, Russia

**Aim.** To assess the prevalence of cardiovascular risk factors (RF) and dynamics over 4 years in locomotory crews.

**Material and methods.** One hundred train drivers and assistants aged 25-59 y.o. (mean age — 43,8±10,3 y.) were investigated in-patient with 24 hour blood pressure (BP) monitoring, ultrasound Doppler of brachiocephalic arteries, standard biochemistry. Fifty three persons were assessed prospectively from 2013 to 2017 y.

**Results.** BP increase (essential hypertension of I-II grades with mild or moderate hypertension) was found in 78 persons, with the mean duration — 10,4±4,3 years, and age of onset — 37,0±8,5 y.o. Most commonly, the dyslipidemias were found: hypertriglyceridemia in 59%, hypercholesterolemia in 44%. Smokers — 39%, overweight — 37%, obese — 41%. Correlational analysis revealed significant direct correlation of triglycerides with body mass index ( $r=0,35$ ), with glucose tolerance disorder ( $r=0,22$ ) and hypertension ( $r=0,22$ ), however there was negative correlation with smoking status ( $r=-0,25$ ). In patients with hypertension, aged 25-39 ( $n=18$ ), comparing to the group with the none ( $n=22$ ), there were significantly higher:

body mass index, cholesterol level, triglycerides level and low density lipoproteides level with the absence of difference in high density lipoproteides, smoking prevalence and family anamnesis of cardiovascular diseases. In prospective follow-up the negative dynamics of lipid profile was found in males of 25-39 y.o., and morphological presentation — lesions in brachiocephalic arteries, at the age 40-49 y. with stabilization of parameters at the age 50-59 y.o. Mean group levels of systolic and diastolic BP at daytime and at night in both timepoints were within normotension range in all groups, corresponding to “non-dipper” type.

**Conclusion.** Most prevalent RF in railway crews were dyslipidemia and obesity. The adequacy of therapy prescribed in all age strata makes it to regard the raise of BP as modifiable RF.

**Key words:** risk factors, arterial hypertension, lipid profile, Holter monitoring, train drivers.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):53–58  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-53-58>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (4872) 25-47-45

e-mail: el.kazidaeva@yandex.ru

[Казидаева Е. Н.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Сергунина И. Н. — <sup>1</sup>доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, <sup>2</sup>зав. кардиологическим отделением, Веневцева Ю. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ИМТ — индекс массы тела, ЛБ — локомотивные бригады, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МТ — масса тела, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

## Введение

К уровню здоровья работников железнодорожного транспорта предъявляются повышенные требования, связанные с обеспечением безопасности движения поездов. В то же время производственная деятельность работников многих железнодорожных профессий характеризуется высоким психоэмоциональным напряжением в сочетании с действием специфических профессиональных вредностей — шума, вибрации, электромагнитных полей, химических соединений, которые могут способствовать возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. Работники локомотивных бригад (ЛБ) являются группой повышенного риска развития артериальной гипертензии (АГ) [4].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую распространенность АГ в России [5]. По результатам диспансеризации 2015г, частота АГ составила 33,6%, в т.ч. у 16,5% установлен диагноз заболевания, у 3,6% диагноз установлен как предварительный, у 13,5% повышение артериального давления (АД) было оценено как фактор риска (ФР) [6].

Долгое время в реальной клинической практике основное внимание уделялось только определению уровней АД, а также необходимости медикаментозного лечения и выбору препарата. Вместе с тем, с 2003г в рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов отмечалось, что диагностика, лечение и прогноз АГ должны базироваться на оценке совокупности рисков [7]. Эти выводы нашли отражение и в российских клинических рекомендациях [8].

К главным и наиболее распространенным ФР ССЗ относят курение, ожирение и гиперхолестеринемия, при этом в качестве независимого фактора выступает психоэмоциональный стресс [9, 10]. Показано, что ФР работают синергично, потенцируя негативное воздействие друг друга, и суммарный риск в этом случае больше суммы индивидуальных компонентов [11]. Лишь у незначительного числа пациентов регистрируется только повышение АД при отсутствии других рисков [7].

Многие поведенческие ФР, такие, как стресс и избыточная масса тела, в современном обществе часто непосредственно связаны с условиями труда [12]. Вместе с тем работы, в которых представлены результаты проспективных исследований динамики ФР ССЗ у работников железнодорожных профессий, остаются немногочисленными [13, 14].

Цель исследования — изучить частоту распространения ФР ССЗ и их динамику в течение 4 лет у работников ЛБ.

## Материал и методы

В исследование, проводившееся на базе Негосударственного учреждения здравоохранения “Отделенческая больница на станции Тула” открытого акционерного общества “Российские железные дороги”, были включены 100 мужчин, машинисты и их помощники (средний возраст  $43,8 \pm 10,3$  лет), из них 53 пациента проспективно наблюдались 2013-2017 гг. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: мужской пол, возраст 20-59 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст  $>59$  лет, симптоматическая АГ, гипертонический криз, наличие ишемической болезни сердца и других ассоциированных клинических состояний; острое нарушение мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь III стадии; АГ 3 степени, сахарный диабет 1 и 2 типов, нарушения ритма сердца высоких градаций, хроническая сердечная недостаточность; хронические заболевания с функциональной недостаточностью органов и систем.

Все пациенты были обследованы в условиях стационара в соответствии с обязательными диагностическими стандартами АГ [8]. По величинам роста и массы тела (МТ) рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

К ФР относили курение; дислипидемию: уровень общего холестерина (ОХС)  $>5,0$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $>1,7$  ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛНП)  $>3,0$  ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛВП)  $<1,0$  ммоль/л; семейный анамнез ранних ССЗ; избыточную МТ (ИМТ  $>25,0$  кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup>); уровень глюкозы плазмы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л [8].

Для определения липидного спектра забор крови осуществляли из локтевой вены утром у некурящих в этот день пациентов. Уровень ОХС, ЛВП, ЛНП и ТГ в плазме крови определяли колориметрическими ферментативными методами на анализаторе “Erba Mannheim XL 640” (Чехия).

Холтеровское мониторирование частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД (Meditech Kft., Венгрия) проводили в стационарных условиях. Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (БЦС) выполнялось линейным датчиком для поверхностных исследований с использованием В-режима, импульсного и цветного доплеровских режимов (Vivid 7; Philips, Нидерланды). Значения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии  $<0,9$  мм принимали за норму, при ТКИМ от 0,9 мм до 1,3 мм отмечали его утолщение, при ТКИМ  $>1,3$  мм диагностировали атеросклеротическую бляшку [8].

**Статистическая обработка результатов.** Для статистической обработки использовали пакеты STATISTICA 6.0, STATPLUS 6.0, MS Excel 7.0. Были выполнены первичный и разведочный анализы, корреляционный и однофакторный дисперсионный анализы данных. Для определения связи (корреляции) двух численных переменных использованы тесты Пирсона (тест предполагает нормальный тип распределения данных) и Спирмена (не зависит от типа распределения данных). При оценке коэффициентов линейной корреляции Пирсона учитывали только достоверные результаты. Данные представлены как

M±SD. Критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты

Под диспансерным наблюдением в НУЗ «Отделенческая больница на ст. Тула ОАО РЖД» состоят 258 работников ЛБ, из которых у 144 (55,8%) человек была диагностирована АГ. Среди 100 пациентов изученной группы повышение АД (гипертоническая болезнь I-II стадий с мягкой и умеренной АГ) наблюдалась у 78 человек, средний стаж АГ составил 10,4±4,3 года, возраст начала АГ — 37,0±8,5 лет. В качестве антигипертензивной терапии в соответствии с рекомендациями по медицинскому обслуживанию работников ЛБ использовали периндоприл у 70% пациентов, небиволол у 20%, лозартан у 6% и амлодипин у 4% в индивидуально подобранной дозировке [4].

Анализ распространенности основных ФР показал превалирование дислипидемий: гипертриглицеридемия была выявлена у 59% обследуемых, а гиперхолестеринемия — у 44%. Курили — 39%, избыточная МТ наблюдалась у 37%, ожирение — у 41% пациентов. Таким образом, только 22% работников ЛБ имели нормальную МТ (таблица 1).

Основные модифицируемые ФР (ожирение, гиперлипидемия и курение) отсутствовали только у 8 работников ЛБ. По одному ФР имели 43 обследованных, в т.ч. гиперлипидемия отмечена у 24, курение — у 13 (p<0,05) и ожирение — у 6 человек (p<0,01).

Два ФР выявлены у 41 пациента, при этом сочетание ожирения с гиперлипидемией наблюдалось достоверно чаще, в 23 случаях, чем гиперлипидемия+курение (n=13) и высокодостоверно чаще, чем

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика и распространенность основных ФР среди работников ЛБ (n=100; M±SD)

Показатели	Величина
Возраст, годы	43,8±10,3
Стаж работы, годы	16,2±8,4
Возраст начала работы в ЛБ, годы	27,6±6,8
Рост, см	176,2±5,4
МТ, кг	91,0±16,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±4,6
Избыточная МТ, %	37
Ожирение, %	41
Семейный анамнез ССЗ, %	17
Курение, %	39
Нарушение толерантности к глюкозе, %	6
ОХС, ммоль/л	5,3±1,1
Гиперхолестеринемия, %	44
ТГ, ммоль/л	2,1±1,2
Гипертриглицеридемия, %	59
ЛВП, ммоль/л	1,6±0,6
ЛНП, ммоль/л	3,1±0,9

ожирение+курение (n=4). Только 8 машинистов и их помощников имели три ФР.

Корреляционный анализ показал достоверную прямую связь уровня ТГ с ИМТ (r=0,35), нарушением толерантности к глюкозе (r=0,22) и АГ (r=0,22), однако обратную связь со статусом курения (r=-0,25).

Особенности функционального состояния работников ЛБ с АГ были изучены в группе 40 лиц 25-39 лет, среди которых у 18 АД было ≥140/90 мм

Таблица 2

Клинико-демографические показатели пациентов 25-39 лет в зависимости от наличия АГ, M±SD

Признак	Работники ЛБ с АГ (n=18)	Работники ЛБ без АГ (n=22)
Возраст, лет	34,4±4,5	31,4±6,8
Рост, см	177,6±7,0	175,6±4,4
МТ, кг	99,7±19,6	80,4±11,5**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5±5,2	26,0±2,9***
Нормальная МТ, абс./%	1/5,6	9/40,9
Избыточная МТ, абс./%	7/38,9	11/50,0
Ожирение, абс./%	10/55,6	2/9,1**
Стаж работы, лет	10,3±3,5	8,6±4,4
Возраст начала работы, лет	24,1±4,0	22,8±4,0
Семейный анамнез ССЗ, %	27,8	9,1
Курение, %	27,8	36,4
ОХС, ммоль/л	5,6±1,5	4,9±1,1*
Гиперхолестеринемия, абс./%	9/50,0	9/40,9
ТГ, ммоль/л	2,3±0,8	1,7±0,8*
Гипертриглицеридемия, %	77,8	35,0
ЛВП, ммоль/л	1,6±0,7	1,5±0,6
ЛНП, ммоль/л	3,6±1,1	2,8±0,7**

Примечание: достоверность различий: \* — при p<0,05, \*\* — при p<0,01, \*\*\* — при p<0,001.

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных и функциональных показателей в разных возрастных группах работников ЛБ в период 2013-2017гг, М±SD

Признак	I группа, 25-39 лет (n=15)		II группа, 40-49 лет (n=23)		III группа, 50-59 лет (n=15)	
	2013	2017	2013	2017	2013	2017
	1	2	3	4	5	6
МТ, кг	94,6±19,7	100,0±19,4	89,7±13,6	92,0±12,7	89,2±12,8	88,7±11,6* (2-6)
Курение, %	20,0	33,3	60,9** (1-3)	45,5	46,7	40,0
Утолщение ТКМ в БЦС, %	-	-	47,8	26,1	73,3	60,0
Атеросклеротические бляшки в БЦС, %	-	-	8,7	43,5** (3-4)	-	20,0
ОХС, ммоль/л	4,7±0,8	5,6±1,3* (1-2)	4,7±0,9	4,8±0,7* (2-4)	5,1±0,9	5,3±1,3
ЛНП, ммоль/л	3,1±0,8	3,6±0,9	2,7±0,8	2,8±0,6** (2-4)	3,2±0,8	3,2±0,9

Примечание: достоверность различий: \* — при  $p < 0,05$ , \*\* — при  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Показатели суточного мониторирования АД у пациентов разных возрастных групп, М±SD

	Лица 25-39 лет (n=15)		Лица 40-49 лет (n=23)		Лица 50-55 лет (n=15)	
	2013	2017	2013	2017	2013	2017
	1	2	3	4	5	6
ЧСС д, уд./мин	77,1±12,2	76,2±11,4	74,5±10,5	69,9±9,5	71,3±8,7	67,8±5,7
ЧСС н, уд./мин	63,9±11,4	61,5±9,9	61,5±7,5	59,1±6,1	59,6±6,9	58,1±6,2
Ср.САД д, мм рт.ст.	122,3±12,9	123,1±9,3	122,1±7,9	126,0±8,9	119,3±8,1	122,8±9,3
Ср.ДАД д, мм рт.ст.	71,9±8,4	71,5±6,9	73,2±7,0	76,1±7,7	74,0±7,8	77,4±9,1
Ср.САД н, мм рт.ст.	115,4±11,0	115,9±12,4	117,1±10,1	121,9±8,5	115,9±8,3	119,1±12,0
Ср.ДАД н, мм рт.ст.	66,5±7,6	66,7±7,7	68,8±7,3	73,9±9,4	71,7±9,2	72,9±10,1
Степень н снижения АД	6,3±6,0	6,5±8,3	4,3±7,0	2,8±9,3	2,6±4,5	4,5±6,6

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, д — день, н — ночь.

рт.ст. или было ниже этого уровня на фоне антигипертензивной терапии.

Исследуемые подгруппы были сопоставимы по возрасту (таблица 2).

У лиц молодого возраста с АГ были больше МТ и ИМТ, а также достоверно выше уровень ОХС, ТГ и ЛНП (все три показателя превышали норму). Из 18 обследованных у 7 была избыточная МТ, у 10 — ожирение и только 1 имел нормальную МТ. Лица с АГ в 3 раза чаще имели семейный анамнез ССЗ ( $p=0,07$ ), однако курили одинаково часто — в 27,8% и 36,4% случаев. Можно предположить, что АГ, вероятно, отражает индивидуальную реактивность на условия труда.

Для оценки динамики клинико-функционального состояния в течение 4 лет 53 работника ЛБ с АГ были разделены по возрастному признаку. В I группу вошли 15 лиц 25-39 лет, во II — 23 в возрасте 40-49 лет и в III группу — 15 человек 50-59 лет (таблица 3).

Достоверных различий по антропометрическим данным, возрасту начала работы в качестве машиниста или его помощника (25,5; 30,3 и 29,5 лет) и семейному анамнезу по ССЗ (26,7%; 26,1% и 20,0%) в 2013г между группами не обнаружено, однако средняя МТ в I группе была несколько выше,

чем в остальных, и за период наблюдения она увеличилась — в I на 5,4 кг и во II группе на 2,3 кг. В III группе МТ снизилась на 0,5 кг, вследствие чего МТ у молодых пациентов стала достоверно больше, чем у лиц 50-59 лет.

Средний уровень ОХС вырос у пациентов I группы с 4,7±0,8 до 5,6±1,3 ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и в 2017г стал достоверно выше, чем у пациентов II группы в этой временной точке (4,8±0,7 ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Средняя величина ЛНП в конце наблюдения также была выше в I группе, чем во II — 3,6±0,9 и 2,8±0,6 ммоль/л, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на отсутствие отрицательной динамики в липидном профиле, частота выявления атеросклеротических бляшек в БЦС у пациентов II группы возросла с 8,7% в 2013г до 43,5% в 2017г ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что в начале наблюдения курили 60,9% пациентов этой группы, в то время как в I группе этот ФР встречался только у 20% ( $p=0,0078$ ). В конце наблюдения частота курения несколько возросла в I и снизилась во II группе.

В III группе статистически значимой динамики в течение 4 лет по всем показателям, включая липидный профиль, не отмечено, что может свидетельствовать о стабильном функциональном состоянии работников ЛБ с большим стажем.

Таблица 4 содержит результаты холтеровского мониторирования ЧСС и АД, выполненного в 2013г и 2017г.

Среднегрупповые величины дневной и ночной ЧСС, систолического и диастолического АД в дневное и ночное время как между группами, так и внутри одной возрастной категории достоверно не различались, соответствуя типу “нон-диппер”. Обращает на себя внимание только незначительное превышение диапазона нормы для ночного систолического АД ( $121,9 \pm 8,5$  мм рт.ст.) у лиц 40-49 лет в конце срока наблюдения.

Средние величины дневного АД во всех группах соответствовали нормотензии, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии и высокой приверженности пациентов лечению для допуска к работе.

Анализ структуры типов суточной динамики АД показал, что наиболее неблагоприятный по поражению органов-мишеней тип “найт-пикер” несколько чаще имел место у работников ЛБ в возрасте 40-49 лет (32% в 2013г и 35% в 2017г), чем в группах 50-59 лет (21% и 27%) и 25-39 лет (20% и 20%). Ночное снижение АД в диапазоне от 10% до 20% (тип “диппер”) зарегистрировано у 40% и 53% пациентов I группы, у 9% и 22% — II группы и у 33% лиц III группы в 2017г, хотя вначале наблюдения этот тип отсутствовал.

## Обсуждение

Объектом настоящего исследования послужили 100 мужчин, работающих в условиях повышенного психоэмоционального напряжения, связанного с обеспечением безопасности движения поездов. 43 обследованных имели только один ФР, в т.ч. гиперлипидемия отмечена у 24 человек, курение — у 13 ( $p < 0,05$ ) и ожирение — у 6 человек ( $p < 0,01$ ).

Два ФР обнаружены у 41 пациента, среди которых сочетание ожирения с гиперлипидемией наблюдалось почти в половине случаев, гиперлипидемия+курение у ~ трети и высокодостоверно реже — сочетание ожирение+курение (всего у 4 человек). Три ФР отмечены только у 8 работников ЛБ.

Результаты проведенного исследования показали высокую частоту липидных нарушений: дислипидемия была диагностирована у 59% обследуемых, ожирение — у 41%, что согласуется с работой, в которой обнаружено, что у работников ЛБ с АГ наиболее распространенными ФР также являются дислипидемия и абдоминальное ожирение [15].

В работе [16] обнаружено, что степень выраженности метаболических нарушений у машинистов и их помощников ассоциируется с нарастанием ИМТ, при этом абдоминальное ожирение различной степени выраженности встречается в 37,7% случаев, гипертриглицеридемия — в 41,5% [16].

Цели профилактики ССЗ в клинической практике — сохранение низкого риска развития ССЗ

и снижение высокого/очень высокого риска с достижением целевых значений ФР [6]. Последнее десятилетие характеризуется изменением подходов к профилактике, направленных, прежде всего, на коррекцию основных ФР после их установления.

При сравнительной оценке основных модифицируемых ФР у 53 работников ЛБ выявлено влияние возраста: пациенты молодого возраста с АГ относительно группы без АГ имели большие МТ и ИМТ, которые увеличились за время наблюдения, как и показатели липидного профиля — уровень ОХС, ТГ и ЛНП; все три показателя превышали норму.

Проспективное наблюдение позволило обнаружить и возрастную динамику патоморфологических нарушений: отрицательная динамика показателей липидного профиля в молодом возрасте, атеросклероз прецеребральных артерий в группе лиц 40-49 лет и стабилизация показателей в возрасте 50-59 лет, что, с клинической точки зрения, является благоприятным фактом.

У большинства машинистов гипертоническая болезнь течет, несмотря на выраженность ряда профессиональных прогипертензивных факторов, относительно доброкачественно. Из всех лиц, которые в возрасте 30-40 лет отнесены к гиперреакторам или больным гипертонической болезнью I стадии, за 15-25 лет работы машинистом в 75% болезнь не развивалась, прошла или не прогрессировала [17]. Этот факт нашел подтверждение в настоящей работе по данным мониторинга АД.

Полученные результаты также согласуются с результатами изучения циркадного ритма АД методом многоточечного измерения АД в предсменный период у работающих во все часы сут, включая ночное время, 34163 машинистов локомотивов [4]. Авторы пришли к выводу, что суточный профиль АД в усредненном выражении относится к варианту “нон-диппер”, что в данном случае рассматривается как относительная адаптация одновременно к качеству работы и к минимизации вреда для здоровья [4].

Ключевыми задачами диспансеризации являются не только выявление заболеваний и риска их развития, но и формирование дальнейших лечебной и профилактической тактик, в частности диспансерного наблюдения [5]. Полученные в представленной работе данные свидетельствуют о возможности эффективной диспансеризации у пациентов с высокой мотивацией к контролю АГ для сохранения работы в профессии, несмотря на имеющиеся сопутствующие ФР ССЗ. Выявленная сильная статистически значимая ассоциация между обнаруженной при диспансеризации АГ и алиментарно-зависимыми ФР позволяет подтвердить многофакторность профилактики и контроля АГ в первичном звене здравоохранения.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести недостаточный объем выборки,

прослеженной в динамике, отсутствие информации о типе ожирения у лиц разного возраста и показателях вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторинговании. Требуется углубленного исследования и объяснения “протективный” эффект курения у работников ЛБ для возникновения дислипидемии (обратная связь курения и уровня ТГ).

Высокая медико-социальная значимость раннего выявления ФР у мужчин молодого возраста свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

## Заключение

Самыми распространенными ФР ССЗ у работников ЛБ молодого и среднего возрастов были дислипидемия и ожирение.

При проспективном исследовании выявлены следующие клинические этапы динамики ФР и прогрессирования атеросклеротической болезни: у мужчин 25-39 лет наблюдается отрицатель-

ная динамика метаболических показателей (липидного профиля), а в группе 40-49 лет — морфологических проявлений (атеросклеротических бляшек в БЦС) со стабилизацией показателей в возрасте 50-59 лет.

Машинисты и их помощники 25-39 лет с контролируемой АГ характеризуются большими величинами ИМТ, уровня ОХС, ТГ и ЛНП при отсутствии различий с группой нормотензивных лиц в уровне ЛВП, частоте курения и семейного анамнеза ССЗ.

Среднегрупповые показатели дневного и ночного АД по результатам суточного мониторингования показали адекватность применяемой терапии во всех возрастных группах, что позволяет рассматривать повышение АД у этого контингента в качестве управляемого ФР.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Krukov NN. Arterial hypertension and medical support in railway transport: monograph. Samara: LLC “IPC” Commonwealth”, 2005. 704 p. (In Russ.) Крюков Н.Н. Артериальная гипертония и медицинское обеспечение на железнодорожном транспорте: монография. Самара: ООО “ИПК “Содружество”, 2005. 704 с. ISBN 5-91088-004-7.
- Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. “School of Health” in the workplace is an effective model of primary prevention of cardiovascular diseases in persons with a stressful profession. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 9 (4): 34-5. (In Russ.) Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. и др. “Школа здоровья” на рабочем месте — эффективная модель первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц стрессовой профессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9 (4): 34-5.
- Röösli M, Egger M, Pfluger D, Minder C. Cardiovascular mortality and exposure to extremely low frequency magnetic fields: a cohort study of Swiss railway workers. *Environ Health* 2008; 7: 35. DOI: 10.1186/1476-069X-7-35.
- Tsfasman AZ, Alpaev DV, Gorokhov VD. Diurnal rhythms of arterial pressure in working with night shifts in the age-trainee aspect — adaptation issues. *Occupational medicine and industrial ecology* 2013; 5: 12-6. (In Russ.) Цфасман А.З., Алпаев Д.В., Горохов В.Д. Суточные ритмы артериального давления у работающих с ночными сменами в возрастном-стажевом аспекте — вопросы адаптации. *Медицина труда и промышленная экология* 2013; 5: 12-6.
- Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, et al. Arterial hypertension in real health practice: what the results of clinical examination show. *Arterial hypertension* 2017; 23 (1): 6-16. (In Russ.) Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. и др. Артериальная гипертония в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. *Артериальная гипертония* 2017; 23 (1): 6-16. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension: clinical recommendations. Developed by experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension. *Kardiologicheskij vestnik* 2015; 1: 3-30. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертонии: клинические рекомендации. Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник* 2015; 1: 3-30.
- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of the federal monitoring of 2003-2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 9-13. (In Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1): 9-13.
- Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am J Public Health* 2013; 103 (3): e61-71. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301153.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Magnusson Hanson LL, Westerlund H, Goldberg M, et al. Work stress, anthropometry, lung function, blood pressure, and blood-based biomarkers: a cross-sectional study of 43,593 French men and women. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9282. DOI: 10.1038/s41598-017-07508-x.
- Kaskov YuN, Farhatdinov GA, Podkorytov Yul, Khusnutdinova NSh. Modern aspects of the state and improvement of the sanitary and epidemiological well-being of workers and passengers of the Russian railway transport. *Hygiene and Sanitation* 2013; 5: 24-6. (In Russ.) Касков Ю.Н., Фархатдинов Г.А., Подкорытов Ю.И., Хуснутдинова Н.Ш. Современные аспекты состояния и улучшения санитарно-эпидемиологического благополучия работников и пассажиров железнодорожного транспорта России. *Гигиена и санитария* 2013; 5: 24-6.
- Murata K, Nogawa K, Suwazono Y. The relationship between job type and development of cerebral stroke in a large, longitudinal cohort study of workers in a railway company in Japan. *Atherosclerosis* 2013; 229 (1): 217-21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.013.
- Haberman OE, Krukov NN. Features of remodeling of cardiovascular system in arterial hypertension in workers of locomotive brigades. *Kazan medical Journal* 2011; 92 (1): 13-6. (In Russ.) Габерман О.Е., Крюков Н.Н. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии у работников локомотивных бригад. *Казанский медицинский журнал* 2011; 92 (1): 13-6.
- Kurshakov AA, Yezyukova EG. The prevalence of risk factors for the development of metabolic syndrome in workers of locomotive teams based on the results of a screening study. *Practical medicine* 2011; 3-1 (50): 27-30. (In Russ.) Куршаков А.А., Езюкова Е.Г. Распространенность факторов риска развития метаболического синдрома у работников локомотивных бригад по результатам скринингового исследования. *Практическая медицина* 2011; 3-1 (50): 27-30.
- Tsfasman AZ. Profession and hypertension. Moscow: Eksmo, 2012. 192 с. (In Russ.) Цфасман А.З. Профессия и гипертония. Москва: Эксмо, 2012. 192 с. ISBN 978-5-699-54472-1.

## Связь сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца и ее факторами риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Максимов С. А.<sup>1</sup>, Цыганкова Д. П.<sup>1,2</sup>, Артамонова Г. В.<sup>1</sup>

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

**Цель.** Анализ связи сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее основными факторами риска (ФР).

**Материал и методы.** Проанализированы результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации) в Кемеровской области, полученные на случайной выборке мужского и женского взрослого населения в возрасте 25-64 лет (n=1628). Интервьюированием собрана информация по потреблению алкоголя и статусу курения респондентов, а также об их социальном положении, анамнезе, наличию стенокардии напряжения. В ходе медицинского обследования получены показатели нарушения липидного обмена, весоростовые показатели, артериального давления и электрокардиографии. Оценка связи сочетания курения и употребления алкоголя с ИБС и ее ФР проведена с помощью логистического регрессионного анализа.

**Результаты.** После устранения модифицирующих ФР наиболее неблагоприятные ассоциации наблюдаются у чрезмерно употребляющих алкоголь вне зависимости от факта курения: высокие статистически значимые риски гипертриглицеридемии — отношение шансов (ОШ) составляет 2,46-4,59, и ИБС — ОШ составляет 3,02-3,89, а также тенденция к статистической значимости гиперхо-

лестеринемии. У курящих/чрезмерно употребляющих алкоголь отмечена тенденция риска гипертензии и сахарного диабета. У курящих, не употребляющих и средне употребляющих алкоголь, наблюдаются тенденции повышенного риска гипертензии, гипертриглицеридемии и ИБС. Категория курящие/не пьющие характеризуется наиболее высоким среди всех исследуемых групп статистически значимым риском ИБС (ОШ — 9,05). Среди всех исследуемых групп в наиболее благоприятной ситуации находятся не курящие/средне употребляющие алкоголь, у которых наблюдаются схожие с референсными, либо ниже (статистически не значимые), риски ИБС и ее ФР.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о связи ИБС и ее ФР с сочетанием курения и употребления алкоголя.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, курение, алкоголь, ЭССЕ-РФ, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):59–64  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-59-64>

Поступила 14/12-2017

Принята к публикации 21/03-2018

### The relation of smoking and alcohol consumption with coronary heart disease and its risk factors (ESSE-RF in Kemerovskaya region)

Maksimov S. A.<sup>1</sup>, Tsygankova D. P.<sup>1,2</sup>, Artamonova G. V.<sup>1</sup>

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

**Aim.** Analysis of the relation of smoking and alcohol consumption with coronary heart disease (CHD) and its main risk factors (RF).

**Material and methods.** The data analyzed, from the multicenter epidemiological study ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in Russia) in Kemerovskaya region, on the random sample of male and female inhabitants of 25-64 y.o. (n=1628). With the interview method, data gathered on alcohol consumption and smoking status of the participants, as on their social level, anamnesis, presence of angina pectoris. During medical investigation the values of lipid profile were obtained, weight and height, blood pressure and electrocardiography. The assessment of relation of smoking and alcohol with CHD and its RF was done with the logistic regression.

**Results.** After correction for the modifying RF, most adverse associations were found in the heaviest drinkers regardless smoking: high significant risks of triglyceridemia — odds ratio (OR) is 2,46-4,59, and CHD — OR 3,02-3,89, as the tendency for statistical significance of hypercholesterolemia. In smokers and heavy alcohol consumers there is tendency to hypertension and diabetes risk. In smokers non- and moderate drinkers there are tendencies for higher hypertension risk, as of higher triglycerides and CHD risk. The category smokers/non-drinkers is characterized by the highest among others significant risk of CHD (OR 9,05). Among all studied groups, the best position hold non-smokers/moderate drinkers, who present with the risks of CHD and RF similar to reference, or lower (non-significant).

**Conclusion.** Results of the study witness on the relation of CHD and its RF with the combination of smoking and alcohol consumption.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 512-89-09

e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

[Максимов С. А. — к. м. н., в. н. с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Цыганкова Д. П. — <sup>1</sup>н. с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, <sup>2</sup>очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Артамонова Г. В. — д. м. н., профессор, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора].

**Key words:** coronary heart disease, smoking, alcohol, ESSE-RF, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):59–64  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-59-64>

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации.

## Введение

Курение и злоупотребление алкоголем являются признанными корригируемыми факторами риска (ФР) сердечно-сосудистой патологии. В то же время, литературные данные свидетельствуют, что курение и употребление алкоголя представляют собой два типа аддиктивного поведения, синергично связанные в общей популяции: курящие употребляют чаще и большие объемы алкоголя, чем некурящие; в свою очередь, среди лиц, употребляющих алкоголь, курящих больше, и их характеризует более высокая интенсивность курения [1, 2]. Среди курящих лишь 20% не употребляют алкоголь, а 10% употребляют чрезмерно, в то время как среди бывших курильщиков — 42% и 5%, среди никогда не курящих — 86% и 0,3%, соответственно [1]. Показано, что для алкоголезависимых лиц характерна более выраженная табакозависимость по сравнению с общей популяцией [2].

Среди механизмов формирования сочетания курения и употребления алкоголя преимущественно рассматривают нейрхимические взаимоусиливающие взаимодействия никотина с этанолом прямо и опосредовано через никотиновые холинорецепторы [3], в т.ч. через влияние на нейрональные сети центральной нервной системы, включая взаимное усиление эффектов вознаграждения [4]. Важную роль играют социальные стереотипы и нормы, а также психологические и поведенческие нарушения [5].

В связи с этим, вызывает интерес сочетания влияния двух самых распространенных “вредных привычек” на сердечно-сосудистое здоровье. Ряд зарубежных исследований показали, что это влияние может различаться в зависимости от национальных особенностей [6]. Выполненные ранее работы в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации) в Кемеровской области показали связь ряда факторов сердечно-сосудистого риска и ишемической болезни сердца (ИБС) раздельно с курением [7] и употреблением алкоголя [8]. Продолжением работ является настоящее исследование, цель которого — анализ связи сочетания курения и употребления алкоголя с ИБС и ее основными ФР.

## Материал и методы

Анализ выполнен по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [9] в Ке-

меровской области, полученным на случайной выборке мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет (n=1628).

Интервьюированием собраны сведения по потреблению алкоголя и статусу курения респондентов, а также об их социальном положении — наличие работы, образование, место проживания (город или село), анамнезе: хронический бронхит, бронхиальная астма, сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда, наличие стенокардии напряжения (по опроснику Rose). В ходе медицинского обследования получены данные по показателям нарушения липидного обмена, весоростовые показатели, артериальное давление и электрокардиограмма.

По статусу курения респондентов делили на “курящих” и “не курящих”. К курящим относили респондентов, выкуривающих  $\geq 1$  сигарет в сут., а также бросивших курить менее года.

Потребление алкоголя оценивалось по данным о частоте, объеме и типу потребляемых алкогольных напитков. Проводили расчет объема употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднедневные значения в граммах этанола [10]. По результатам анализа структуры потребления алкоголя в изучаемой выборке респондентов делили следующим образом: не употребляющие, средне (<72 г этанола в сут.), чрезмерно (>72 г этанола в сут.) употребляющие алкоголь.

По сочетанию курения/употребления алкоголя всего выделено 6 групп:

- не курят/не употребляют алкоголь, n=161;
- не курят/средне употребляют алкоголь, n=848;
- не курят/чрезмерно употребляют алкоголь, n=123;
- курят/не употребляют алкоголь, n=69;
- курят/средне употребляют алкоголь, n=276;
- курят/чрезмерно употребляют алкоголь, n=151.

За критерий артериальной гипертензии принимали уровень артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт.ст., либо меньший уровень артериального давления на фоне антигипертензивной терапии. Под ожирением подразумевали значения индекса массы тела  $>29$  кг/м<sup>2</sup>. Гиперхолестеринемию классифицировали при концентрации общего холестерина  $>5,0$  ммоль/л, гипертриглицеридемию — триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л, высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — при значениях  $>3,0$  ммоль/л.

Наличие ИБС оценивали по сумме 3 эпидемиологических критериев: на основе кодирования электрокардиографических изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование все участники дали письменное информированное согласие.

Таблица 1

Частота ИБС и ее ФР в зависимости от курения и употребления алкоголя

Факторы риска и ИБС	Референсная (не курят/не употребляют), %, 161	Не курят				Курят					
		Средне употребляют, n=848		Чрезмерно употребляют, n=123		Не употребляют, n=69		Средне употребляют, n=276		Чрезмерно употребляют, n=151	
		%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень
Гипертензия	46,0	44,1	0,66	55,3	0,12	42,0	0,58	37,0	0,065	39,7	0,26
Гиперхолестеринемия	53,5	55,6	0,62	56,6	0,60	43,5	0,17	50,2	0,51	45,6	0,16
Гипертриглицеридемия	20,1	18,9	0,72	31,1	0,034	17,4	0,63	19,0	0,78	23,5	0,47
Высокий уровень ЛНП	69,8	67,4	0,55	68,8	0,86	56,5	0,053	62,6	0,13	61,7	0,13
Ожирение	40,4	37,3	0,46	45,5	0,39	24,6	0,023	31,0	0,047	21,3	0,0003
Сахарный диабет	4,4	4,8	0,83	4,1	0,90	4,4	1,00	2,2	0,19	1,3	0,10
ИБС	17,4	16,8	0,85	12,2	0,23	34,8	0,0042	16,8	0,87	11,5	0,14

Таблица 2

Характеристика ряда биологических, клинических и социальных показателей в зависимости от курения и употребления алкоголя

Показатели	Референсная (не курят/не употребляют), %, 161	Не курят				Курят					
		Средне употребляют, n=848		Чрезмерно употребляют, n=123		Не употребляют, n=69		Средне употребляют, n=276		Чрезмерно употребляют, n=151	
		%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень	%	p-уровень
Пол (муж.)	34,2	26,3	0,040	82,9	0,0001	66,7	0,0001	59,1	0,0001	73,5	0,0001
Возраст, M±SD	49,1±11,9	48,7±11,2	0,68	42,7±11,0	0,0001	49,3±10,6	0,90	45,8±10,8	0,0032	39,7±9,9	0,0001
Хронический бронхит	15,0	14,7	0,92	13,9	0,79	18,8	0,47	19,4	0,25	20,7	0,19
Бронхиальная астма	5,6	4,2	0,43	1,6	0,084	4,4	0,71	3,3	0,25	2,7	0,20
Работа	59,0	76,5	0,0001	83,7	0,0001	59,4	0,95	73,4	0,0020	82,1	0,0001
Среднее образование и ниже среднего	67,7	56,4	0,0078	49,6	0,0022	78,3	0,11	65,9	0,70	69,5	0,73
Проживание в селе	20,6	17,0	0,27	14,9	0,22	17,4	0,58	16,9	0,33	17,4	0,47

Количественный показатель (возраст) представлен средним значением ± стандартное отклонение (M±SD), различия его в сравниваемых группах оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Различия частот показателей в группах анализировали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении показателей референсной группой являлись лица без вредных привычек — не курящие/не употребляющие алкоголь.

Анализ связи сочетания курения и употребления алкоголя с ИБС и ее ФР проводили с помощью логистического регрессионного анализа. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве модифицирующих переменных использовали: пол (0 — женский, 1 — мужской), возраст (лет), наличие хронического бронхита, бронхиальной астмы, работы (все кодировались как 0 — нет, 1 — есть), образования (0 — высшее, 1 — не высшее), место проживания (0 — город, 1 — село). Группы курения/употребления алкоголя поочередно сравнивались с лицами без вредных привычек, первые кодировались как “1”, вторые — как “0”.

Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05, при  $0,1 > p > 0,05$  отмечалась тенденция к статистической значимости.

**Результаты**

Исходные данные о распространенности ИБС и ее ФР свидетельствуют о ряде различий у курящих/употребляющих алкоголь по сравнению с лицами без вредных привычек (таблица 1). Отсутствуют статистически значимые различия лишь в группе не курящих/средне употребляющих алкоголь.

В группе не курящих/чрезмерно употребляющих алкоголь выше распространенность гипертриглицеридемии (31,1%,  $p=0,034$ ) по сравнению с референсной группой без вредных привычек (20,1%).

В группе курящие/не употребляющие алкоголь по сравнению с референсной группой ниже распро-

Риски ИБС и ее ФР при сочетании курения и употребления алкоголя по сравнению с лицами без вредных привычек, ОШ и 95% ДИ

ФР и ИБС	Не курят				Курят					
	Средне употребляют		Чрезмерно употребляют		Не употребляют		Средне употребляют		Чрезмерно употребляют	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Гипертензия	1,07	0,72-1,57	1,57	0,81-3,05	0,58	0,29-1,16	1,46	0,48-4,42	1,08	0,57-2,03
Гиперхолестеринемия	1,08	0,74-1,57	1,67	0,90-3,11	0,75	0,38-1,47	1,03	0,66-1,61	1,47	0,81-2,67
Гипертриглицеридемия	1,01	0,64-1,59	4,59	1,90-11,11	1,65	0,69-3,95	1,23	0,68-2,22	2,46	1,16-5,22
Высокий уровень ЛНП	0,87	0,58-1,31	1,16	0,61-2,23	0,52	0,26-1,02	0,74	0,47-1,18	1,00	0,55-1,82
Ожирение	0,84	0,56-1,26	1,71	0,91-3,21	0,55	0,27-1,13	0,78	0,49-1,23	0,65	0,34-1,22
Сахарный диабет	1,51	0,61-3,76	-	-	2,13	0,36-12,76	1,05	0,24-4,49	2,19	0,15-32,87
ИБС	1,03	0,69-1,83	3,89	1,29-11,73	9,05	3,27-25,03	1,77	0,94-3,34	3,02	1,07-8,53

страненность высокого уровня ЛНП — 56,5% и 69,8%, соответственно ( $p=0,053$ ), тенденция к статистической значимости), ожирения — 24,6% и 40,4% ( $p=0,023$ ), но выше распространенность ИБС — 34,8% и 17,4% ( $p=0,0042$ ).

В группе курящих/средне употребляющих алкоголь ниже референсной распространенность гипертензии — 37,0% и 46,0% ( $p=0,065$ , тенденция к статистической значимости) и ожирения — 31,0% и 40,4% ( $p=0,047$ ).

Группа курящие/чрезмерно употребляющие алкоголь — максимальная степень выраженности вредных привычек, характеризуется низкой распространенностью ожирения — 21,3% и 40,4% ( $p=0,0003$ ) по сравнению с лицами без вредных привычек.

Основные группы по курению/употреблению алкоголя отличаются по ряду характеристик от лиц без вредных привычек (таблица 2). Наиболее существенные различия отмечаются у мужчин в группах курение/употребление алкоголя колеблется от 26,3% до 82,9% (референсная — 34,2%), возрасту — от 39,7 до 49,3 лет (референсная — 49,1 лет), наличию работы — от 59,4% до 83,7% (референсная — 59,0%), лица со средним образованием и ниже среднего — от 49,6% до 78,3% (референсная — 67,7%). Это диктует необходимость учитывать данные характеристики при определении связи сочетания курения/употребления алкоголя и изучаемыми показателями. Устранение влияния этих характеристик в логистическом регрессионном анализе изменило ассоциации между сочетанием курения/употребления алкоголя с одной стороны и ИБС и ее ФР с другой (таблица 3).

Тенденция к статистически значимому риску гипертензии отмечается у курящих вне зависимости от объемов употребления алкоголя (ОШ 1,22-1,92). У некурящих, напротив, риск гипертензии ниже референсного (тенденция к статистической значимости), ОШ — 0,75-0,78.

По гиперхолестеринемии наблюдается тенденция к увеличению рисков гиперхолестеринемии с увеличением объемов употребления алкоголя. Если у не пьющих ОШ составляет 0,75, то у средне употребляющих — 1,03-1,08, а у чрезмерно употребляющих — 1,47-1,67. В то же время, необходимо отметить несколько меньшие значения ОШ гиперхолестеринемии у курящих при одинаковом употреблении алкоголя с некурящими.

У непьющих и средне употребляющих алкоголь тенденция к статистически значимому риску гипертриглицеридемии у курящих (ОШ 1,23-1,65) по сравнению с некурящими. У лиц, чрезмерно употребляющих алкоголь, отмечается высокий риск гипертриглицеридемии: у курящих ОШ составляет 2,46; 95% ДИ 1,16-5,22, у некурящих — 4,59; 95% ДИ 1,90-11,11.

По высокому уровню ЛНП закономерности схожи с гиперхолестеринемией, но менее выражены: с увеличением объемов потребления алкоголя риск увеличивается с ОШ =0,55 до 0,74-0,78 и до 1,00-1,16, но при одинаковых объемах употребления алкоголя у курящих риск несколько ниже, чем у некурящих. По всем значениям ОШ отмечается тенденция к статистической значимости.

По ожирению наблюдается тенденция несколько меньшего риска у курящих при одинаковом употреблении алкоголя с некурящими — тенденция к статистической значимости.

По сахарному диабету отмечается тенденция высоких рисков в группах не курящих/средне употребляющих алкоголь (ОШ 1,51), курящих/не употребляющих и курящих/чрезмерно употребляющих алкоголь (ОШ 2,13-2,19).

На ассоциацию ИБС с вредными привычками в большей степени оказывает влияние факт курения. Наиболее неблагоприятная ситуация у курящих/не употребляющих алкоголь, ОШ у них достигает 9,05; 95% ДИ 3,27-25,03. У курящих/средне употребляющих алкоголь тенденция высокого риска

ИБС, ОШ составляет 1,77; 95% ДИ 0,94-3,34. При злоупотреблении алкоголем риск ИБС высокий вне зависимости от статуса курения: у некурящих ОШ = 3,89; 95% ДИ 1,29-11,73, у курящих ОШ = 3,02; 95% ДИ 1,07-8,53.

## Обсуждение

В первую очередь необходимо отметить ограничения выполненного исследования. Общий объем выборки ( $n=1628$ ) в целом достаточен для анализа эпидемиологических показателей. Группировку выборки проводили с учетом национальных/региональных особенностей статуса курения и объемов потребления алкоголя. Тем не менее, объем ряда сравниваемых групп составил <200 человек, что возможно отразилось на рассчитанных уровнях статистической значимости. В связи с этим, анализировались, в т.ч. и общие, статистически не значимые закономерности, которые при увеличении объема выборки могут перейти в разряд статистически значимых.

С объемом выборки также связано ограничение по группировке статуса курения и употребления алкоголя. Вне рамок проведенного анализа осталась категория “бросивших курить”, которые были отнесены к некурящим. Категории “умеренного” и “среднего” употребления алкоголя, которые в предшествующих исследованиях [8] анализировались отдельно, в представленной работе были объединены в одну группу.

Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается у чрезмерно употребляющих алкоголь вне зависимости от факта курения: высокие риски гипертриглицеридемии (ОШ 2,46-4,59) и ИБС (ОШ 3,02-3,89), а также тенденция к статистически значимому риску гиперхолестеринемии.

Вне зависимости от потребления алкоголя у всех курящих отмечают высокие (в ряде случаев тенденция) риски гипертензии, гипертриглицеридемии и ИБС. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ассоциация курения с повышенным риском развития ИБС может быть объяснена негативным воздействием на липидный спектр крови, в частности, за счет увеличения концентрации общего холестерина, ЛНП, триглицеридов на фоне снижения концентрации липопротеидов высокой плотности [11]. При этом, как указывалось выше, наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается в среде лиц чрезмерно употребляющих алкоголь. Такие закономерности соответствуют результатам шотландского проспективного 30-летнего наблюдения в мужской когорте [12], показавшим высокий риск смерти от ИБС у курящих вне зависимости от потребления алкоголя, в то же время, отмечался протективный эффект при умеренном потреблении алкоголя у не курящих. Наиболее высокие показатели смерт-

ности, в т.ч. от ИБС, в шотландском исследовании регистрировались у курильщиков, злоупотребляющих алкоголем.

Среди курящих непьющие характеризуются средними значениями рисков гипертензии и гипертриглицеридемии, но наиболее высоким (максимальным среди всех исследуемых групп) статистически значимым риском ИБС. Среди курящих в относительно благоприятной ситуации находятся лица, средне употребляющие алкоголь, у которых отмечаются минимальные значения ОШ гипертензии, гипертриглицеридемии и ИБС. У некурящих подобного кардиопротективного действия алкоголя не наблюдается, что согласуется с зарубежными работами, свидетельствующими о том, что положительное действие умеренного потребления алкоголя на ИБС закономерно только для курильщиков [13].

С другой стороны, настоящее исследование показало при среднем потреблении алкоголя более низкие риски ИБС и ее ФР у некурящих по сравнению с курильщиками. Это также в целом согласуется с результатами проспективных исследований американской, шведской женских популяций и китайской мужской популяции [6, 11].

Полученные тенденции в отношении липопротеидов высокой плотности позволяют судить лишь об общих закономерностях их ассоциации с курением/употреблением алкоголя, которые в целом не соответствуют многочисленным литературным источникам. Другие исследования показывают, что уровень ЛНП более подвержен воздействию алкоголя у курильщиков, чем у некурящих [6]. Этот показатель ниже у лиц, регулярно употребляющих спиртные напитки. Но при исследовании различных групп населения, разница в снижении уровня ЛНП, связанная с употреблением алкоголя между курильщиками и не курящими показала неоднозначную динамику. В одних популяциях не наблюдалось зависимости от количества потребляемого алкоголя [6], а в других — наблюдалось снижение концентрации ЛНП [6], что связывают с активностью алкогольдегидрогеназы у различных этнических групп [14].

## Заключение

Распространенность гипертриглицеридемии, ожирения и ИБС, а также гипертензии и высокого уровня ЛНП (тенденция к статистической значимости), различается в зависимости от статуса курения/употребления алкоголя. Однако, в связи с отличием групп курение/употребление алкоголя по полу, возрасту, наличию работы, образовательному цензу, которые способны повлиять на изучаемые ассоциации, требуется устранение их модифицирующего влияния.

После устранения модифицирующих факторов наиболее неблагоприятные ассоциации наблюдается у чрезмерно употребляющих алкоголь вне зависимости от факта курения: высокие риски гипертриглицеридемии (ОШ — 2,46-4,59) и ИБС (ОШ — 3,02-3,89), а также тенденция риска гиперхолестеринемии. У курящих/чрезмерно употребляющих алкоголь отмечается тенденция риска гипертензии и сахарного диабета.

У курящих, не употребляющих и средне употребляющих алкоголь, наблюдаются тенденции повышенного риска гипертензии, гипертриглицеридемии и ИБС. Категория курящие/не пьющие характеризуется наиболее высоким среди всех исследуемых групп статистически значимым риском ИБС (ОШ — 9,05).

Среди всех исследуемых групп в наиболее благоприятной ситуации находятся не курящие/средне употребляющие алкоголь, у которых наблюдаются тенденции минимальных рисков ИБС и ее ФР.

## Литература

- Katulanda P, Ranasinghe C, Rathnapala A, et al. Prevalence, patterns and correlates of alcohol consumption and its' association with tobacco smoking among Sri Lankan adults: a cross-sectional study. BMC Public Health 2014; 14: 612. DOI: 10.1186/1471-2458-14-612.
- Golenkov AV, Kozlov VA, Sapozhnikov SP. A clinical and psychological study of tobacco dependence in patients with alcoholism. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015; 4-2: 40-5. (In Russ.) Голеньков А. В., Козлов В. А., Сапожников С. П. и др. Клинико-психологическое исследование табачной зависимости у больных алкоголизмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 4-2: 40-5. DOI: 10.17116/jnevro20151154240-45.
- Gorbunova OB. The role of nicotinic choline receptors in formation of joint dependence on nicotine and ethanol. 2. Molecular mechanisms of ethanol effects and its interaction with nicotinic choline receptor. Advances in Current Biology 2005; 1: 91-103. (In Russ.) Горбунова О. Б. Роль никотиновых холинорецепторов в формировании совместной зависимости от никотина и этанола. 2. Молекулярные механизмы действия этанола и его взаимодействие с никотиновыми рецепторами. Успехи современной биологии 2005; 1: 91-103.
- Gorbunova OB. The role of nicotinic choline receptors in formation of joint dependence on nicotine and ethanol. 3. Interaction of nicotine and ethanol on the neuronal level. Advances in Current Biology. 2005; 2: 189-98. (In Russ.) Горбунова О. Б. Роль никотиновых холинорецепторов в формировании совместной зависимости от никотина и этанола. 3. Взаимодействие никотина и этанола на нейрональном уровне. Успехи современной биологии. 2005; 2: 189-98.
- Makhov MA. Comorbidity of alcohol and nicotine dependency. Narcology 2014; 6: 91-101. (In Russ.) Махов М. А. Коморбидность алкогольной и никотиновой зависимости. Наркология 2014; 6: 91-101.
- Lu M, Ye W, Adami H, et al. Stroke Incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 517-25. DOI: 10.1159/000131669.
- Maksimov SA, Skripchenko AE, Indukaeva EV, et al. Relationship of smoking with coronary heart disease and cardiovascular risk factors (study of the ESEE-RF in the Kemerovo region). Complex problems of cardiovascular diseases 2017; 4: 21-6. (In Russ.) Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В. и др. Связь курения с ишемической болезнью сердца и факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2017; 4: 21-6. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-21-26.
- Maksimov SA, Danilchenko YaV, Tabakaev MV, et al. The relation of alcohol consumption with cardiovascular diseases and risk factors (ESSE-RF trial in Kemerovskaya oblast). Russian Journal of Cardiology 2017; (9): 65-70. (In Russ.) Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В. и др. Связь потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Российский кардиологический журнал 2017; (9): 65-70. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-65-70.
- 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; 6: 25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шлякhto Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 16 (6): 25-34.
- Maksimov SA, Danilchenko YaV, Tabakaev MV, et al. The gender age and social economic characteristics of alcohol consumption. Public health of the Russian Federation 2017; 3: 148-54. (In Russ.) Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В. и др. Половозрастные и социально-экономические особенности употребления алкоголя. Здравоохранение Российской Федерации 2017; 3: 148-54. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-3-148-155.
- Ueyama C, Horibe H, Yamase Y, et al. Association of smoking with prevalence of common diseases and metabolic abnormalities in community-dwelling Japanese individuals. Biomedical Reports 2017; 7 (5): 429-38. DOI: 10.3892/br.2017.991.
- Hart CL, Davey Smith G, Gruer L, et al. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. BMC Public Health 2010; 10: 789. DOI: 10.1186/1471-2458-10-789.
- Taylor B, Rehm J. When risk factors combine: the interaction between alcohol and smoking for aerodigestive cancer, coronary heart disease, and traffic and fire injury. Addict Behav 2006; 31 (9): 1522-35. DOI: 10.1016/j.addbeh.2005.11.008.
- Wakabayashi; Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men. Alcohol and Alcoholism 2008; 43 (3): 274-80. DOI: 10.1093/alcalc/agn005.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о связи ИБС и ее ФР с сочетанием курения и употребления алкоголя.

**Благодарности.** Данная работа была проведена в рамках многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в связи с чем авторский коллектив выражает глубокую признательность сотрудникам ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России (г. Москва) за научно-методическое руководство, а также сотрудникам ФГБНУ “НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” (г. Кемерово) за содействие в сборе и систематизации данных.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Динамика распространенности по обращаемости артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и их осложнений в течение 6 лет у жителей сельской местности

Денисов И. Н.<sup>1</sup>, Заугольникова Т. В.<sup>1</sup>, Попова Т. С.<sup>1,2</sup>, Морозова Т. Е.<sup>1</sup>

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

**Цель.** Оценка динамики распространенности по обращаемости артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), острого нарушения мозгового кровообращения, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение 6 лет у жителей сельской местности. Влияние профилактических мероприятий на выявляемость сердечно-сосудистых заболеваний и структуру смертности от болезней системы кровообращения (БСК).

**Материал и методы.** В 2015-2017гг был выполнен ретроспективный анализ базы данных 2202 взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) в Мокшинской сельской амбулатории. Из них 970 (44,1%) мужчин и 1232 (55,9%) женщины. Объектом исследования являлись отчетные формы за 2011-2016гг. Для статистической обработки данных использовались программа IBM SPSS 21.0 и пакет программ WinPEPI 10.49. Применен точный тест Фишера и тест  $\chi^2$  Пирсона. Пороговое значение статистической значимости 5%.

**Результаты.** В 2016г распространенность АГ — 9,54% (от всего взрослого населения), ИБС — 2,00%, ПИКС — 0,59%, острого нарушения мозгового кровообращения — 0,27%. Прирост распространенности за 6 лет: АГ — 32,5%, сахарный диабет — 30,6%, ожирение — 52,4%. Число случаев с ИБС имело тенденцию к уменьшению: от 3039,8 на 100 тыс. человек до 1998,2 на 100 тыс. человек.

Показатели ПИКС существенно не менялись. Смертность в исследуемой популяции от БСК немного выше — 7,3 (на 1 тыс. человек) в 2016г, чем смертность от БСК в 2016г по данным Росстата — 6,2 (на 1 тыс. человек) и имеет сильную обратную корреляционную связь от проведенной профилактической работы.

**Заключение.** За 6-летний период отмечается значительный рост распространенности АГ, сахарного диабета, ожирения, имеющий сильную прямую корреляционную связь с профилактической работой. Тем не менее, данные за 2016г остаются меньше среднестатистических показателей по стране, кроме ожирения. Прирост пациентов с ожирением на 52,4% является большой медико-социальной проблемой этой популяции. Это фактор риска, который существенно влияет на заболеваемость и смертность от БСК.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):65–70  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-65-70>

Поступила 04/06-2018

Принята к публикации 15/06-2018

### Dynamics of the prevalence by visit of arterial hypertension, coronary heart disease and complications during 6 years in rural areas inhabitants

Denisov I. N.<sup>1</sup>, Zaugolnikova T. V.<sup>1</sup>, Popova T. S.<sup>1,2</sup>, Morozova T. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>LLC “The Prime Doctor Clinic”. Moscow, Russia

**Aim.** Assessment of the dynamics of arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), postinfarction cardiosclerosis (PICS), stroke, cardiovascular risk factors prevalence by visit, during 6 years in the inhabitants of rural areas. Assessment of the impact of prevention events on the revealing rate of cardiovascular diseases.

**Material and methods.** In the years 2015-17, a retrospective analysis was done, of the database on 2202 adults ( $\geq 18$  y.o.) in Mokshinskaya rural outpatient facility. Of those 970 (44,1%) males and 1232 (55,9%) females. Study object — the reports for 2011-2016. For statistics, the IBM SPSS 21.0 was used, together with WinPEPI 10.49. Precise Fisher test applied and chi-square by Pearson. Statistics borderline set to 5%.

**Results.** In 2016r the prevalence of AH — 9,54% (of all adult population), CHD — 2,00%, PICS — 0,59%, stroke — 0,27%.

Prevalence increase by: AH — 32,5%, diabetes — 30,6%, obesity — 52,4%. There was tendency to decline of all CHD cases number: from 3039,8 by 100 thousand persons to 1998,2 by 100 thsd. PICS values did not change significantly. Cardiovascular mortality in the studied population was slightly higher — 7,3 promille in 2016, than cardiovascular mortality by Rosstat data — 6,2 promille and correlates strongly negatively with prevention events that have been performed.

**Conclusion.** During a 6 year period there is significant increase of AH, diabetes, obesity prevalence that correlates significantly with prevention events. Nevertheless, the data on 2016 remains below mean statistics for entire country, except on obesity. Increase of the number of obesity persons by 52,4% is a serious medical and social problem of the studied

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 731-51-18

e-mail: bluesfinks@mail.ru

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

population. It is a risk factor seriously influencing cardiovascular morbidity and mortality.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular diseases, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):64–70  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-64-70>

АГ — артериальная гипертензия, БСК — болезни системы кровообращения, ВОП — врачи общей практики, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время остается одной из значимых медико-социальных проблем в РФ и является важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — инфаркта миокарда, мозгового инсульта, определяющих высокую смертность в стране. Распространенность АГ остается по-прежнему высокой во многих странах мира [1, 2].

За последние пять лет (2010–2014гг) в РФ от болезней системы кровообращения (БСК) умерли 6,4 млн человек, из них 18,9% лиц трудоспособного возраста. В России в структуре смертности от БСК первое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (48%); второе — сосудистые заболевания мозга (39%). В РФ сердечно-сосудистая смертность у мужчин в возрасте 35–74 лет в пять раз выше по сравнению с США и в девять раз выше, чем аналогичный показатель во Франции и Австралии, где она минимальная. У женщин в РФ она выше по сравнению с США, Австралией и Францией в 4,9 и 10 раз, соответственно. Отмеченный в последние годы рост распространенности ССЗ обусловил увеличение частоты острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ожидается, что вследствие демографического старения населения, недостаточного контроля ФР количество пациентов с инсультом будет продолжать увеличиваться [3, 4].

Модификация образа жизни, выражающаяся, прежде всего, в немедикаментозной коррекции устранимых ФР — курение, употребление алкоголя, ожирение, гиподинамия, а также лечение сахарного диабета (СД) является основой первичной профилактики. В связи с этим, считаем актуальным провести анализ динамики распространенности по обращаемости основных ССЗ и их ослож-

нений за 6 лет, охват населения профилактическими мероприятиями и их эффективность на возникновение или обострение ССЗ. Изучение структуры смертности от БСК в данной популяции.

## Материал и методы

Был выполнен ретроспективный анализ базы данных 2202 взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет: средний возраст —  $50,0 \pm 16,7$  лет) за 2015–2017гг на двух участках врачей общей практики (ВОП) Конаковского района Тверской области, входящих в состав Мокшинской сельской амбулатории. Мужчины составили 970 (44,1%) человек и 1232 (55,9%) — женщины.

Объектом исследования являлись учетно-отчетные формы основных показателей деятельности Мокшинской сельской амбулатории 2011–2016гг: учетная форма N 030/у ВОП “Паспорт врачебного участка общей (семейной) врачебной практики”; годовая отчетная форма N 1-ВОП “Сведения о деятельности врача (отделения, центра) общей практики (семейного врача)”; “Аналитическая записка по организации оказания первичной медико-санитарной помощи ВОП”, отчетная ф.12 (Росстат) и др. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Для статистической обработки результатов использовались программа IBM SPSS 21.0 и пакет программ WinPEPI 10.49. Применен точный тест Фишера и тест  $\chi^2$  Пирсона. Пороговое значение статистической значимости 5%.

## Результаты

В таблице 1 представлены основные показатели годовых отчетов по взрослому населению двух сельских участков ВОП Тверской области за период 2011–2016гг в Мокшинской сельской амбулатории. За 6 лет прикрепленное взрослое население уменьшилось на 35 человек, общая смертность снизилась

Таблица 1

Показатели годовых отчетов двух сельских участков ВОП Тверской области за период 2011–2016гг (абсолютные значения)

Периоды отчетности	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г	2016г
Численность прикрепленного взрослого населения	2237	2216	2217	2206	2217	2202
Число посещений амбулатории взрослым населением	6122	6640	5587	5963	6784	5963
Профосмотры взрослого населения	1033	1128	1033	1493	1776	1493
Первичная заболеваемость по обращаемости взрослого населения	2799	3055	2799	2586	2623	2586
Число лиц под диспансерным наблюдением (взрослое население)	630	630	467	341	367	365
Обученных в “Школах здоровья”	349	349	369	308	335	318
Число умерших (взрослое население)	34	38	34	27	25	27

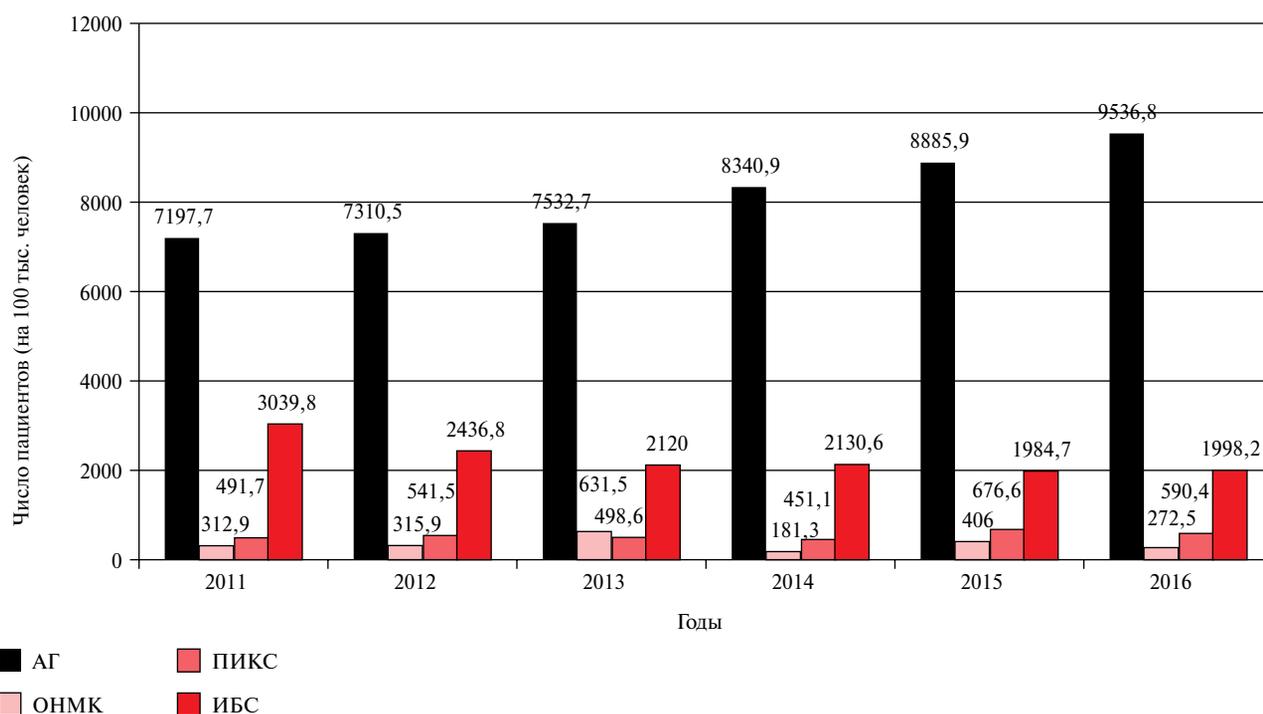


Рис. 1 Распространенность заболеваний по обращаемости (с учетом профосмотров) в 2011-2016 гг.

Таблица 2

Показатели распространенности (на 100 тыс. населения) отдельных заболеваний в 2011-2016 гг и % прироста за 6 лет

Распространенность заболевания	2011г (n=2237)		2016г (n=2202)		% прироста 2011-2016гг
	абс.	На 100 тыс. населения	абс.	На 100 тыс. населения	
АГ	161	7197,1	210	9536,8	32,5%
СД	35	1564,6	45	2043,6	30,6%
Ожирение	22	983,5	33	1498,6	52,4%
ИБС	68	3039,785	44	1998,2	-34,3%

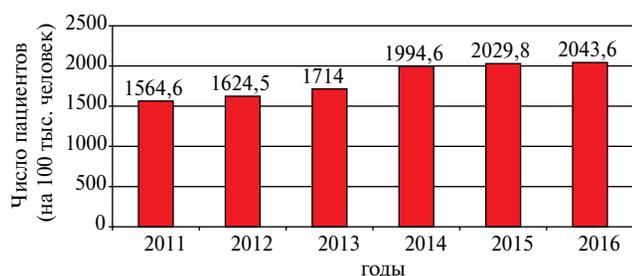


Рис. 2 Распространенность по обращаемости (с учетом профосмотров) СД у взрослого населения Мокшинской амбулатории в 2011-2016 гг (на 100 тыс. человек взрослого населения).

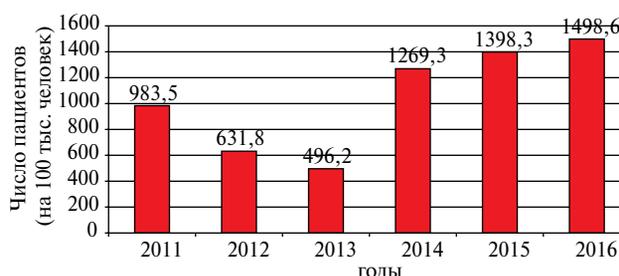


Рис. 3 Распространенность по обращаемости (с учетом профосмотров) ожирения у взрослого населения Мокшинской амбулатории в 2011-2016 гг (на 100 тыс. взрослого населения).

на 1,56% (n=7) (p=0,303). Число посещений амбулатории уменьшились на 5,6% (n=159) (p<0,001), первичная заболеваемость по обращаемости уменьшилась на 7,6% (n=213) (p<0,001); профосмотры увеличились на 44,5% (n=460) (p<0,001).

Количество пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению за 6 лет, уменьшилось на 265

человек (42,1%) (p<0,001). Такое уменьшение показателя диспансерного наблюдения объясняется быстрой доступностью получения узкоспециализированной медицинской помощи в ГБУЗ ТО Конаковской ЦРБ или ГБУЗ Тверской области “Областной больнице”, где пациенты получают соответствующую помощь и встают на диспансерный учет.

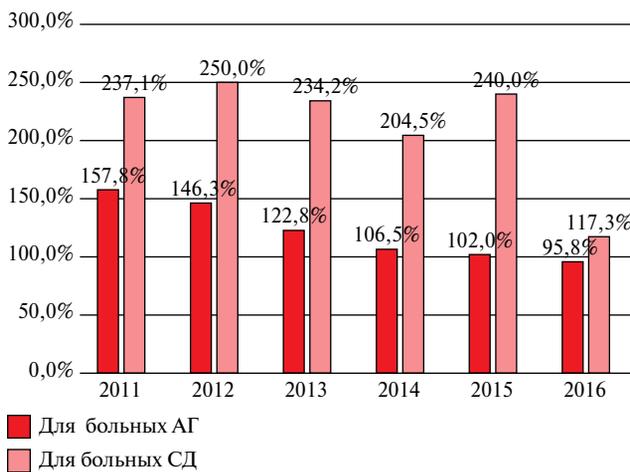


Рис. 4 Распространенность (point prevalence) отдельных ФР среди обследованных сотрудниками Мокшинской амбулатории.

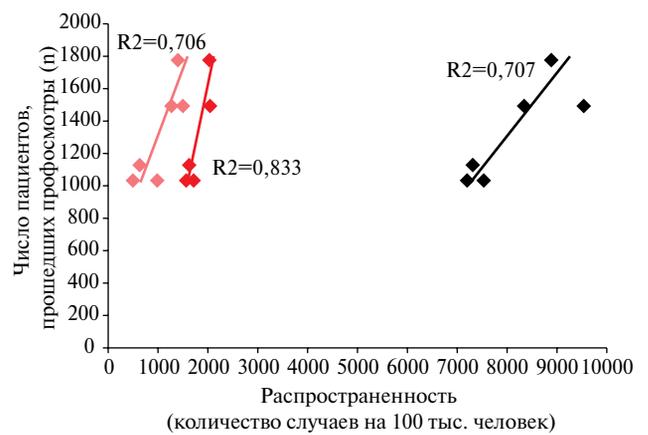


Рис. 5 Линейная корреляция Пирсона между числом пациентов, прошедших профосмотры, и распространенностью по обращаемости с АГ (синие точки), ожирением (красные точки) и СД (желтые точки) в 2011-2016гг.

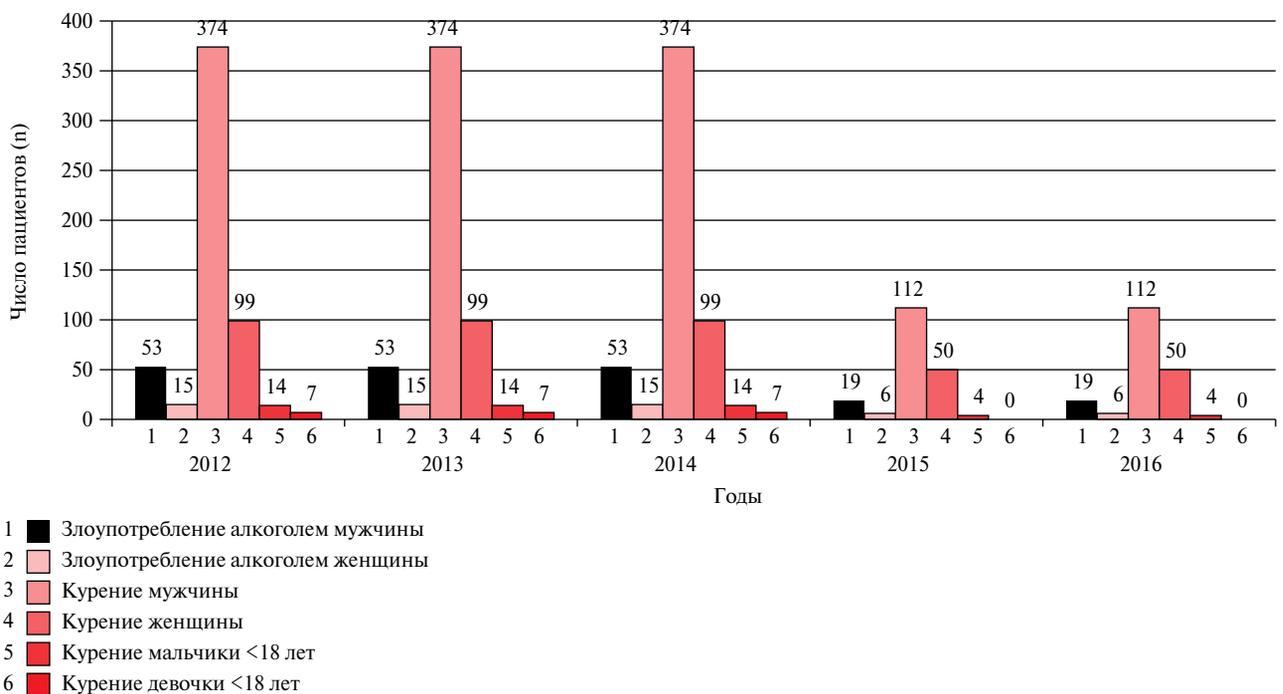


Рис. 6 Доли пациентов от числа зарегистрированных с соответствующим заболеванием, проученных в 2011-2016гг в “Школе здоровья” для пациентов.

Были изучены в динамике основные ССЗ и их осложнения — АГ, ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), ОНМК (рисунок 1). Ведущим заболеванием является АГ. Распространенность этой нозологии по обращаемости за 6 лет увеличилась с 161 пациента до 210 человек, охватывая 9,54% всего взрослого населения в 2016г. Вторым по значимости ССЗ является ИБС, которая составляет 2,00% от всего числа взрослого населения в 2016г. Распространенность ее уменьшилась за 6 лет с 68 до 44 пациентов. ПИКС в 2016г имел место у 0,59% взрослого населения. Несмотря на статистически значимый % прироста пациентов с АГ (таблица 2), распространенность ОНМК за 6 лет снизилась незначительно — на 0,27% в 2016г.

Из основных ФР, влияющих на развитие ССЗ, были взяты данные по СД (рисунок 2), ожирению (рисунок 3) и курению со злоупотреблением алкоголя (рисунок 4). Распространенность СД за 6 лет увеличилась с 35 до 45 пациентов, составляя в 2016г 2,04% от взрослого населения. Распространенность ожирения растет более быстрыми темпами: с 22 до 33 пациентов, составляя в 2016г 1,50% от взрослого населения. Данные, представленные в таблице 1, на рисунках 5 и 4, доказывают влияние профилактической работы среди населения медицинскими работниками Мокшинской сельской амбулатории на распространенность вредных привычек, выявление скрытых форм заболеваний. Доля обучаемых в “Школе здоровья” по АГ и СД всегда

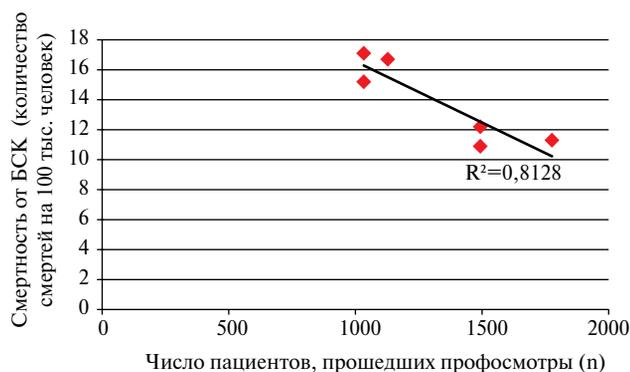


Рис. 7 Взаимосвязь между числом пациентов, прошедших профосмотры, и смертностью от БСК ( $R^2=0,8128$  — показатель достоверности аппроксимации) в 2011-2016гг.

превышает количество зарегистрированных (рисунок 6). На рисунке 5 изображены прямые корреляционные связи между числом пациентов с АГ, СД, ожирением и числом пациентов, прошедших профосмотры в течение шести лет. Наибольшая корреляционная прямая связь у пациентов с ожирением ( $R^2=0,833$ ). Распространение вредных привычек резко уменьшилось, благодаря “Школе здоровья” среди взрослых и подростков (рисунок 6). Курение у мужчин и женщин снизилось с 374 до 112 и с 99 до 50 пациентов, соответственно. Злоупотребление алкоголем у пациентов мужчин и женщин уменьшилось с 53 до 19 и с 15 до 6, соответственно. Курение среди мальчиков и девочек до 18 лет уменьшилось с 14 до 4 и с 7 до 0, соответственно.

Несмотря на огромный % прироста распространенности за 6 лет АГ — 32,5%, СД — 30,6%,

ожирения — 52,4% (таблица 2), число смертей от БСК уменьшилось за 6 лет на 6 (27,3%) человек. Смерть от болезней сердца у взрослых в 2016г составляет 50,0% от общей смертности, смерть от ОНМК — 16,7% от общей смертности (таблица 3).

При таком большом приросте распространенности АГ, СД, ожирения уменьшение смертности может свидетельствовать о важной роли профилактической работы и оперативностью оказания медицинской помощи как на уровне Мокшинской сельской амбулатории, так и на уровне районного и областного центров. На рисунке 7 показана сильная обратная корреляционная связь между смертностью от ССЗ и числом пациентов, прошедших профосмотр.

### Обсуждение

В общем количестве посещений, учитываемых в “Аналитических записках по организации оказания первичной медико-санитарной помощи населению ВОП”, входят и профосмотры. Профосмотры — это средство скрининга заболеваний. Скрининговые мероприятия повышают выявляемость заболеваний, особенно на ранних стадиях: процент прироста за 6 лет распространенности АГ, СД и ожирения в исследованной популяции с учетом профосмотров составил 32,5%; 30,6%; 52,4%, соответственно (таблица 2).

Диагностическая ценность диспансеризации была доказана при сравнении первичной заболеваемости взрослого населения РФ в 2012г по обращаемости ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)) с данными впервые выявленных заболеваний в ходе диспансеризации в 2013г:

Таблица 3

Показатели смертности населения Мокшинской амбулатории за период 2011-2016гг

	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г	2016г
Общее число смертей	34	37	38	27	25	24
Число смертей от БСК	22	20	24	17	16	16
Смертность взрослого населения (на 1 тыс. человек)	15,2	16,7	17,1	12,2	11,3	10,9
Структура общей смертности (%)	Болезни сердца	47,1%	40,5%	47,4%	48,1%	48,0%
	ОНМК	17,6%	13,5%	15,8%	14,8%	16,0%
	Другие причины	35,3%	45,9%	36,8%	37,0%	36,0%
Смертность взрослого населения от БСК (на 1 тыс. человек)	9,8	9,0	10,8	7,7	7,2	7,3

Таблица 4

Число зарегистрированных заболеваний (на 100 тыс. человек взрослого населения) за 2016г

Заболевания	Данные по Росстату	Данные Мокшинской амбулатории	Разница показателей в %
БСК	23617,5	21662	-8,28
АГ	9916,8	9536,8	-3,83
ИБС	5208,4	1998,2	-61,64
Ожирение	1244,5	1498,6	20,42
СД	3143,6	2043,6	-34,99

БСК увеличилось в 3,2 раза, нарушений обмена веществ, эндокринных заболеваний — в 4,5 раз, основной вклад в которые вносит, как и в настоящем случае, ожирение и СД. Количество случаев СД увеличилось в 2,6 раз [5]. Наглядными являются результаты диспансеризации в 2013г, которые показали более значительный рост числа впервые выявленных случаев заболеваний по отношению к предшествовавшему 2012г: БСК на 13,7%, АГ на 5,5%, ИБС на 52,1% [6].

Первичная профилактика осуществлялась за счет активной индивидуальной работы с пациентом и имеющихся “Школ здоровья” (таблица 1, рисунок 4). Например, исключение вредных привычек: курение, злоупотребление алкоголем (рисунок 6), снижает частоту новых случаев заболеваний и их осложнений, однако результат достаточно сильно отсрочен по времени, поэтому эффект их не заметен за 6 лет наблюдения: распространенность ОНМК и ПИКС статистически значимо не изменяется, АГ увеличивается на 32,5% (рисунок 1, таблица 2). Об этом указывают [5]; в данном исследовании не было получено связи между курением, низкой физической активностью, употреблением алкоголя, достаточным употреблением фруктов и овощей (>5 раз в сут.) и ИБС/инфарктом миокарда/инсультом. Влияние этих факторов на исходы БСК требуют более длительного проспективного наблюдения [5].

При оценке состояния здоровья населения на селе целесообразно сопоставить полученные показатели с цифрами, указанными в Росстате [7]. Хотя понятно, что нельзя проводить полную аналогию между двумя этими исследованиями.

В данной сельской местности меньше пациентов страдают БСК, АГ, ИБС и, особенно СД, чем

в общем по стране (таблица 4). Большое количество больных с ожирением в этой популяции требует дополнительного изучения и разработки специального плана лечебно-профилактических мероприятий.

Смертность от БСК в 2016г (Росстат) [6] — 6,2 (на 1 тыс. человек), в исследуемой популяции смертность от БСК в 2016г немного выше — 7,3 (на 1 тыс. человек).

Был проведен сравнительный анализ ФР в группах регионов с высокой и низкой стандартизованной смертностью от БСК, который подтвердил наличие таких взаимосвязей и их однонаправленность [7]. В представленном случае можно судить только о хороших результатах по снижению вредных привычек (рисунок 6), подтверждением прямых корреляционных связей между профосмотрами и числом ССЗ (рисунок 5).

## Заключение

За 6-летний период отмечается значительный рост распространенности АГ, СД, ожирения, имеющих сильную прямую корреляционную связь с профилактической работой на селе, но данные за 2016г остаются меньше среднестатистических показателей по стране (кроме ожирения). Прирост пациентов с ожирением на 52,4% является большой медико-социальной проблемой этой популяции. Этот ФР существенно влияет на заболеваемость и смертность от ССЗ. Количество сохраненных жизней у пациентов в Мокшинской амбулатории за 6-летний период с 2011г составило 19 человек, в т.ч. с БСК — 15 человек.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of Federal Monitoring in 2003–2010 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 1: 9-13. (In Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 годы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 1: 9-13.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial Hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, 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.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36 (19): 1163-70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv505.
- Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 Article (PDF Available) in *The Lancet Neurology* 16 (11): 877-97. November 2017 with 944 Reads. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- Yakovleva TV, Vylegzhanin SV, Boytsov SA, et al. Comparison of primary morbidity of the adult population of Russia in 2012 ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)) with data for the first identified diseases during medical examination in 2013 per 100 thousand population ([www.profmed.rosminzdrav.ru](http://www.profmed.rosminzdrav.ru)). Medical examination of the adult population of the Russian Federation: the first year of implementation, experience, results, prospects. “Social aspects of public health” 2014; 3. (In Russ.) Яковлева Т.В., Вылегжанин С.В., Бойцов С.А. и др. Сравнение первичной заболеваемости взрослого населения России в 2012 году ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)) с данными впервые выявленных заболеваний в ходе диспансеризации в 2013 году на 100 тыс. населения ([www.profmed.rosminzdrav.ru](http://www.profmed.rosminzdrav.ru)). Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт, результаты, перспективы. “Социальные аспекты здоровья населения” 2014; 3. <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/71/30/>.
- Kalinina AM, Ipatov PV, Kushunina DV. Results of circulatory disease detection during prophylactic medical examination of the adult population: the first two years' experience. *Therapeutic archive* 2016; 88 (1): 46-52. (In Russ.) Калинина А.М., Ипатов П.В., Кушунина Д.В. и др. Результаты выявления болезней системы кровообращения при диспансеризации взрослого населения: опыт первых 2 лет. *Терапевтический архив* 2016; 88 (1): 46-52. DOI: 10.17116/terarkh201688146-52.
- Health in Russia. 2017: Stat.SB. Rosstat. M., 2017. P. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. Росстат. М., 2017. 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.

## Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении

Уддин Л. Н., Габитова М. А., Соколова А. А., Морозова Н. С., Напалков Д. А., Вычужанин Д. В., Егоров А. В., Фомин В. В.  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Изучены литературные данные о применении различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии (АКТ) у больных с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения. Отмечено, что врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда пациентам, получающим АКТ, показаны инвазивные исследования и хирургические вмешательства. Периоперационное ведение такой категории больных является достаточно сложным, поскольку, с одной стороны, хирургические вмешательства на фоне АКТ ассоциируются с высоким риском развития интраоперационных геморрагических осложнений, а, с другой стороны, прекращение АКТ может увеличить риск развития тромбоземболических осложнений. Рассмотрены варианты перипроцедурной АКТ у пациентов, получающих антагонисты витамина К. Отмечено, что в качестве альтернативы постоянной АКТ в настоящее время используется переходная терапия ("мост-терапия"), заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта

с назначением низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов, целью которой является снижение риска кровотечения при адекватной тромбопрофилактике. Приведены результаты клинических исследований, посвященных оценке применения "мост-терапии" при оперативных вмешательствах. Представлены варианты стратификации риска тромбоземболических и геморрагических осложнений при хирургических операциях.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, кровотечения, тромбоземболические осложнения, мост-терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):71–78  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-71-78>

Поступила 28/12-2017

Принята к публикации 05/03-2018

### Comparison of schemes of perioperative anticoagulation in atrial fibrillation patients demanding for surgery

Uddin L. N., Gabitova M. A., Sokolova A. A., Morozova N. S., Napalkov D. A., Vychuzhanin D. V., Egorov A. V., Fomin V. V.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

A literature review provided, on the usage of various schemes of perioperative anticoagulation therapy (ACT) in atrial fibrillation patients undergoing scheduled surgery. It is noted that clinicians quite often pass through a situation when patients taking ACT require invasive investigations and surgery. Perioperative management of such category of patients is complicated as, on the one hand, the surgery under ACT is associated with intraoperative hemorrhagic complications, and, on the other hand, ACT cessation might increase the risk of thrombotic complications. The variants assessed, of different periprocedural ACT in patients taking vitamin K antagonists. It was found that as an alternative to continuous ACT

recently, bridge therapy with low molecular weight heparins applied, aiming the decrease of the risk of bleeding in adequate thromboprophylaxis. The results of clinical trials provided on the assessment of bridge therapy in surgery. Risk stratification approaches presents for thromboembolic and hemorrhagic complications in surgery.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulation, bleedings, thromboembolic complications, bridge therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):71–78  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-71-78>

ABK — антагонисты витамина К, АКТ — антикоагулянтная терапия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоземболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ОАК — оральные антикоагулянты, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, BRIDGE — Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension (1 ball), Age ≥75 years (2 ball), Diabetes mellitus (1 ball), Stroke (2 ball), Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (1 ball) — шкала для оценки риска тромбоземболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, CHADS<sub>2</sub> — Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus (1 ball), Prior Stroke or TIA or Thromboembolism (2 ball); HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (925) 025-98-10

e-mail: luisiana9090@mail.ru

[Уддин Л. Н.\* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Габитова М. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Соколова А. А. — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1, заместитель директора Дирекции образовательных программ Международной школы "Медицина будущего", Морозова Н. С. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, Напалков Д. А. — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, Вычужанин Д. В. — к. м. н., врач-онколог онкологического хирургического отделения, Егоров А. В. — д. м. н., профессор, зав. отделением онкологического хирургического отделения, Фомин В. В. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1].

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является актуальной проблемой современной кардиологии, а также значимым фактором роста расходов на здравоохранение [1, 2]. Для этого, часто развивающегося, нарушения ритма сердца характерен высокий риск развития инсульта и системных эмболий, в связи с чем ФП существенно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [2-4]. В РФ проживают не менее 2,5 млн пациентов с ФП [2, 3]. Максимальные уровни заболеваемости и распространенности ФП отмечаются в индустриально развитых странах. В 2010г в мире насчитывалось 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин, страдающих ФП, а к 2030г в странах Европейского Союза прогнозируется увеличение количества данной категории больных на 14-17 млн. Высокая распространенность ФП может быть объяснена как увеличением частоты диагностики ее бессимптомной формы, так и увеличением средней продолжительности жизни и, соответственно, распространенности состояний, предрасполагающих к развитию ФП [4, 5]. Эта аритмия часто сочетается с артериальной гипертензией (73%), ишемической болезнью сердца (65,2%), в т.ч. инфарктом миокарда (6,9%), и сахарным диабетом (до 9%) [2, 3].

В настоящее время общепризнанно, что для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) больным с ФП показано назначение антикоагулянтной терапии (АКТ). При этом врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда пациентам, получающим АКТ, показаны необходимые инвазивные исследования и хирургические вмешательства [1, 6]. Периоперационное ведение такой категории больных является достаточно сложным, поскольку, с одной стороны, хирургические вмешательства на фоне АКТ ассоциируются с высоким риском развития интраоперационных геморрагических осложнений, а, с другой стороны, прекращение АКТ может увеличить риск развития ТЭО.

Таким образом, весьма актуален анализ современных представлений о возможности проведения периоперационной АКТ у пациентов с ФП при плановых хирургических вмешательствах.

В настоящее время, в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбоза или ТЭО наиболее распространено назначение следующих пероральных антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК) (варфарин), прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан).

### Варианты периоперационной АКТ у пациентов, получающих АВК

В настоящее время в клинической практике используются следующие подходы к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период:

— отмена АКТ перед выполнением операции с последующим возобновлением терапии в послеоперационном периоде;

— “мост-терапия” — переходная терапия, заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта с переходом на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированные гепарины (НФГ) перед процедурой и затем обратным переводом на исходный препарат;

— проведение оперативного лечения без отмены АКТ.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств (2014) у пациентов, принимающих АВК, следует относить к категории высокого риска развития пери- и послеоперационных геморрагических осложнений. Таким больным рекомендуется прекращение приема АВК за 3-5 сут. перед выполнением хирургического вмешательства с последующим ежедневным контролем уровня международного нормализованного отношения (МНО) до достижения целевых значений этого показателя  $\leq 1,5$ . При выполнении этого условия хирургическая операция может рассматриваться как безопасная с точки зрения риска кровотечений [7, 8].

Следует отметить, что временная отмена постоянной пероральной АКТ у пациентов с высоким риском ТЭО может повлечь за собой развитие инсульта или системной эмболии. В связи с этим в качестве альтернативы постоянной АКТ АВК рассматривают переходную терапию (“мост-терапию”), включающую назначение НФГ или НМГ. Схема “мост-терапии” представлена на рисунке 1.

“Мост-терапия” может быть начата через сут. после отмены АВК или позднее при МНО  $< 2$ . При этом внутривенную инфузию НФГ следует прекратить за 4-6 ч до операции, а последняя инъекция НМГ должна выполняться не менее чем за 24 ч до начала хирургического вмешательства [9]. Целью “мост-терапии” является снижение риска кровотечения с сохранением должной тромбопрофилактики.

Безусловно, перед выполнением плановой операции у больного, принимающего варфарин, необходимо соотнести риски развития геморрагических осложнений и ТЭО. Последние потенциально преобладают у пациентов с ФП при значении показателя шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП)  $\geq 4$ , при наличии механических клапанов сердца либо недавно (до 3-6 мес.) имплантированных биологических клапанов, после пластики митрального клапана в течение 3 мес., при недавно перенесенной (за 3

последних мес.) тромбозамболии легочной артерии (ТЭЛА), а также при тромбофилиях [9, 10]. Параметры шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc представлены в таблице 1.

Следует учитывать вариант планируемого хирургического вмешательства, которое увеличивает риск развития кровотечения. К операциям с высоким риском геморрагических осложнений относят процедуры, при которых невозможно выполнение компрессии сосудов: в этих случаях временная отмена непрямых антикоагулянтов и переход на использование НМГ являются обязательными.

Необходимым условием предоперационного ведения пациентов, получающих АВК, является контроль уровня МНО в день выполнения операции. При уровне МНО >1,5, рекомендуется отложить либо отменить хирургическое вмешательство.

Возобновление терапии НМГ или НФГ в прежней дозе в послеоперационный период рекомендовано в течение первых 12-24 ч после выполненного вмешательства, однако в отдельных ситуациях возникает необходимость отсрочить возобновление АКТ на 48-72 ч. Это, в первую очередь, относится к вмешательствам, для которых характерны большой объем и высокий риск развития кровотечений:

- катетерная абляция при простой левосторонней суправентрикулярной тахикардии (например, при WPW-синдроме);
- спинальная или эпидуральная анестезия;
- поясничная диагностическая пункция;
- торакальные операции;
- операции на органах брюшной полости;
- крупные ортопедические вмешательства;
- биопсия печени и почек;
- трансуретральная резекция простаты;
- экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ESWL) [7, 11].

Как правило, прием пациентом АВК возобновляется на 1-2 сут. после операции при достижении адекватного гемостаза в предоперационной поддерживающей дозе с ее дальнейшим 50%-ным повыше-

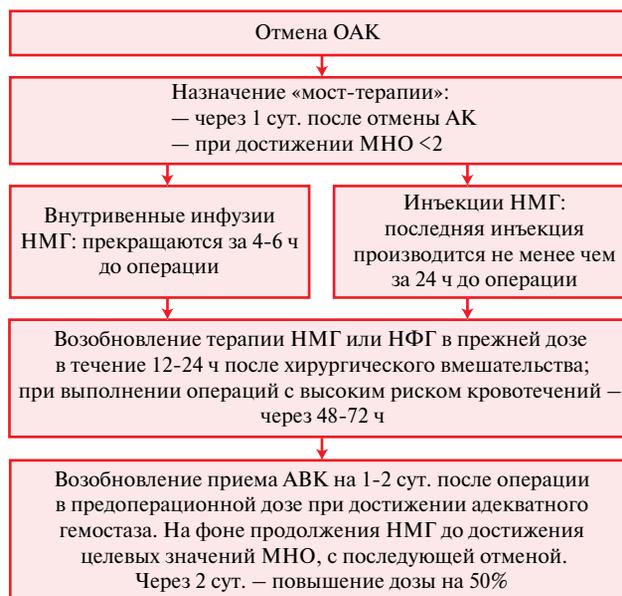


Рис. 1 Схема проведения “мост-терапии”.

нием в течение последующих 2 сут., после чего терапия продолжается. При этом используется стандартная поддерживающая доза НМГ или НФГ, которые отменяются при достижении целевого уровня МНО.

Хирургические и диагностические процедуры, сопровождающиеся риском развития кровотечения, целесообразно выполнять на фоне использования субтерапевтических доз антикоагулянтов продолжительностью до 48 ч без перехода на гепарин, если при этом риск развития ТЭО сохраняется на низком уровне.

Большинство специалистов практикуют перипроцедурное прерывание приема варфарина, хотя результаты последних лет свидетельствуют о том, что в 40-60% случаев этого делать не требуется. Установлено, что 44% хирургов при выполнении вмешательств прерывают пероральную АКТ на время выполнения процедур, для которых харак-

Таблица 1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкала оценки риска ТЭО у больных с ФП/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

## Шкала балльной оценки риска развития ТЭО (Caprini)

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
41-60 лет	61-74 года	>74 лет	Инсульт (<1 мес. назад)
Малая операция	Артроскопическая операция	Анамнез ВТЭО	Замена крупного сустава
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	Большая открытая операция (>50 мин)	Семейный анамнез ВТЭО	Перелом бедра, костей таза, голени
Отек нижних конечностей	Лапароскопическая операция (>45 мин)	Лейденская мутация	Травма спинного мозга (<1 мес. назад)
Варикозное расширение вен	Онкология	Мутация в гене протромбина	-
Беременность или послеродовой период	Постельный режим (>3 сут.)	Волчаночный антикоагулянт	-
Невынашивание беременности в анамнезе (2-3 триместр)	Гипсовая повязка	Антитела к кардиолипину	-
Прием эстрогенов/гестагенов	Катетер в центральной вене	Повышение уровня гомоцистеина в плазме	-
Сепсис (<1 мес.)	-	Гепарининдуцированная тромбоцитопения	-
Тяжелое заболевание легких, в т.ч. пневмония (<1 мес.)	-	Другие тромбофилии	-
Нарушение функции дыхания	-	-	-
Острый инфаркт миокарда	-	-	-
Застойная сердечная недостаточность (<1 мес.)	-	-	-
Анамнез воспалительного заболевания кишечника	-	-	-
Терапевтический пациент на постельном режиме	-	-	-

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ВТЭО — венозные тромбозы/тромбозы/тромбозы/тромбозы/тромбозы.

терен низкий риск кровотечения. В другом исследовании было показано, что 90-100% специалистов считают возможным проведение “мост-терапии” при планировании процедур с низким риском кровотечений независимо от риска ТЭО [12].

Таким образом, небольшие по объему инвазивные вмешательства с низким периоперационным риском развития тяжелых кровотечений (экстракция зуба, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты) можно выполнять без изменений режима антикоагулянтной терапии, однако при этом следует поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона, а также использовать местные гемостатические средства.

#### Стратификация риска ТЭО и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах

Адекватная оценка риска развития послеоперационных венозных ТЭО, включающих тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, является важнейшим условием их эффективной профилактики. При этом стратификация риска может осуществляться с помощью учета наличия у больного состояний, предрасполагающих к развитию тромбоза [13].

На сегодняшний день предложено несколько моделей оценки риска, из которых наиболее удобной и проверенной является шкала Caprini J. (1995)

(таблица 2). Эта балльная система учитывает индивидуальные характеристики пациентов и факторы, провоцирующие развитие этих осложнений (особенности основного заболевания и оперативного вмешательства) [14].

Достоверность шкалы Caprini была подтверждена ретроспективными исследованиями с использованием баз данных регистров, включавших 16 тыс. пациентов общехирургического, сосудистого, урологического, оториноларингологического профилей, а также пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии и перенесших пластические и реконструктивные операции. В ряде исследований была выявлена четкая взаимосвязь между количеством баллов по шкале Caprini и частотой развития венозных ТЭО. Между тем в группах больных с традиционно высоким риском осложнений проспективная оценка клинической ценности этой шкалы до настоящего времени не проводилась.

Установлено, что число баллов по шкале Caprini коррелирует с частотой развития послеоперационных венозных ТЭО у пациентов из групп высокого риска по стандартной стратификации. Показано, что при наличии 11 баллов по данной шкале повышается вероятность развития венозных ТЭО даже у больных, которым проводится их медикаментоз-

Таблица 3

CHADS<sub>2</sub> — шкала оценки риска инсульта у больных с ФП/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	1
Сахарный диабет	1
Умеренное или тяжелое снижение сократимости левого желудочка/недавние симптомы сердечной недостаточности	1

Таблица 4

HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Примечание: АД — артериальное давление, АСТ/АЛТ — аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

ная профилактика, что позволило выделить эту категорию пациентов в группу крайне высокого риска развития ТЭО [14].

Риск развития ТЭО у пациентов с ФП оценивается с помощью шкал CHADS<sub>2</sub> (таблица 3) и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В частности, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc позволяет осуществлять более точную оценку, чем CHADS<sub>2</sub>, например, для выявления больных с низким риском тромбоэмболических событий (CHADS<sub>2</sub> =0). Тем не менее, оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> остается более надежной при решении о целесообразности проведения “мост-терапии”.

С учетом рекомендаций Американского Общества Торакальных Хирургов 2012г пациентам с 0-2 баллами по шкале CHADS<sub>2</sub> не требуется “мост-терапия”, тогда как у больных с 5-6 баллами “мост-терапия” возможно целесообразна. Для пациентов с 3-4 баллами по шкале CHADS<sub>2</sub> решение о необходимости “мост-терапии” остается на усмотрение лечащего врача. В публикациях последних лет авторы предлагают использовать “мост-терапию” у пациентов с ФП и оценкой ≥2 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

В настоящее время для оценки риска кровотечений на фоне пероральной АКТ в клинической практике наиболее часто используется шкала HAS-BLED (таблица 4). Она также может быть использована для оценки риска кровотечений при решении вопроса о проведении “мост-терапии”.

В периоперационном периоде соотношение рисков развития кровотечений и ТЭО составляет ~13:1 при применении “мост-терапии” и 5:1 без ее проведения [6, 15, 16].

**Современные данные о применении “мост-терапии” при оперативных вмешательствах**

В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения 1812 пациентов, принимавших АВК и прекративших прием на время проведения оперативного вмешательства. Оказалось, что 73% пациентов, которым проводилась “мост-терапия” для предотвращения ТЭО, имели низкий риск их развития [17]. Этот анализ показал, что для современной клинической практики характерен достаточно низкий уровень осторожности специалистов в отношении назначения “мост-терапии” при лечении антикоагулянтами: пациентам с умеренным и даже низким риском ТЭО переходная терапия назначается “на всякий случай” [17].

При анализе результатов, полученных у 2803 пациентов с ФП, включенных в регистр ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation), у которых АКТ в периоперационный период прерывалась, было отмечено, что переходную терапию пациентам назначали без учета каких-либо строгих критериев [18].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an

Сроки временной отмены препаратов в зависимости от уровня риска кровотечения и клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан-эндоксабан-ривароксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50-80	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
30-50	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч
15-30	Не показан	Не показан	≥36 ч	≥48 ч
<15	Нет официальных показаний к применению			

Elective Invasive Procedure or Surgery) 1884 пациента с ФП были распределены в группы перипроцедурной переходной АКТ НМГ, далтепарином или плацебо. Причины прерывания приема оральных антикоагулянтов (ОАК) не были указаны, однако важно отметить, что у 89,4% пациентов выполнялись вмешательства с потенциально низким риском кровотечения. Среднее число баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составило 2,3, т.е. в исследуемой популяции наблюдался преимущественно умеренный риск ТЭО. Основными конечными точками в этом исследовании были частота ТЭО и больших кровотечений. Было показано, что частота инсультов и системных эмболий в группе плацебо не превышала таковую в группе “мост-терапии” — 0,4% vs 0,3% (p=0,01) для не меньшей эффективности, но при этом частота больших и малых кровотечений у пациентов в группе плацебо была достоверно ниже, чем во всей выборке больных, получавших “мост-терапию” — 1,3% vs 3,2% (p=0,005) и 12,0% vs 20,9% (p=0,001), соответственно. Межгрупповые различия по частоте инфаркта миокарда, ТГВ, ТЭЛА и летальных исходов отсутствовали [19].

Результаты исследования показали, что у пациентов без “мост-терапии” не наблюдалось роста числа ТЭО, но при этом число кровотечений у них было меньше. Важным ограничением исследования BRIDGE было то, что в выборку были включены пациенты с умеренным риском развития ТЭО, для которых показанием к проведению АКТ являлась ФП. В связи с этим ряд авторов считают, что следует с осторожностью экстраполировать результаты исследования BRIDGE на группы больных с более высоким риском ТЭО, в частности, пациентов с ФП и более высокими уровнями шкалы CHADS<sub>2</sub>, с протезами клапанов сердца, а также у лиц с венозными или артериальными тромбозами в анамнезе.

К настоящему времени на основании накопленных данных сформулирован современный подход к назначению перипроцедурной АКТ. Полагают, что, прежде всего, по возможности следует избегать прерывания приема ОАК. Кандидатами для непрерывной АКТ являются пациенты с умеренным или высоким риском развития ТЭО, кото-

рым выполняются операции с относительно низким риском кровотечения. Для снижения риска развития кровотечения у пациентов при проведении непрерывной АКТ следует рассмотреть возможность снижения целевого МНО до 2,0 в периоперационный период. При необходимости прерывания АКТ у больных с низким или умеренным риском ТЭО рекомендуется избегать назначения “мост-терапии” [20].

Как было указано выше, однозначный клинический эффект применения “мост-терапии” у пациентов с высоким риском ТЭО до настоящего времени не подтвержден данными клинических исследований [6, 15, 16]. Напротив, описано увеличение частоты геморрагических событий на фоне “мост-терапии” у этой категории больных. Имеются отдельные сообщения о том, что у больных с протезами клапанов, имеющих высокий риск ТЭО: механические протезы митральных клапанов или поворотного-дисковые клапаны, может существовать относительно благоприятное соотношение частоты развития кровотечения и тромбозов на фоне назначения “мост-терапии”, однако эти результаты получены на основе только ретроспективного анализа наблюдений [21].

При необходимости могут использоваться и более консервативные стратегии проведения “мост-терапии” с применением низкодозированного гепарина, отсроченным началом его введения после операции, ранним переходом от гепарина к другим препаратам по мере приближения уровня МНО к показателю 2,0 [22, 23]. Следует также рассматривать возможность применения нефармакологических методов для снижения риска тромбоза, с целью чего используется ранняя активизация больных, а также ношение компрессионного трикотажа.

#### **Перипроцедурная терапия с применением прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК)**

В последнее время в периоперационном периоде все чаще применяются ППОАК. Временная отмена этих препаратов часто использовалась в рамках исследований RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation) — дабигатран vs варфарин, ROCKET-AF (Rivaroxaban Once

daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) — ривароксабан vs варфарин, и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) — апиксабан vs варфарин, — в 25%, 33% и 34% случаях, соответственно [24]. Сроки временной отмены препаратов в зависимости от уровня риска кровотечения и клиренса креатинина отражены в таблице 5 [25].

У пациентов, включенных в эти крупные исследования, в т.ч. у тех, кому выполнялись крупные или экстренные вмешательства, не было выявлено повышенной частоты развития ТЭО или кровотечений в периоперационном периоде как при проведении “мост-терапии”, так и в ее отсутствие. Учитывая сходство фармакокинетических характеристик этих препаратов и НМГ, по-видимому, применение ППОАК обладает лучшим безопасным потенциалом для ведения больных в периоперационном периоде, в сравнении с использованием варфарина [26].

## Заключение

Одним из современных подходов к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период, является “мост-терапия” — вариант лечения, заключающийся в отмене ОАК с назначением НМГ или НФГ.

Возможность проведения “мост-терапии” целесообразно рассматривать у больных с высоким риском развития ТЭО без избыточного риска геморагии, напротив, у пациентов с низким риском ТЭО

“мост-терапия” не назначается. При рисках ТЭО и кровотечений средней степени следует проводить индивидуальную оценку возможности назначения “мост-терапии” в зависимости от специфических рисков этих осложнений, характерных как для пациента, так и предстоящей хирургической процедуры.

Схемы АКТ, включая отмену препаратов перед вмешательствами, следует применять строго в соответствии со стандартным протоколом, отклонения от которого в реальной клинической практике могут нивелировать преимущества “мост-терапии”, вследствие чего частота осложнений будет сходной с таковой без ее использования. Это подтвердили и предварительные данные настоящего исследования. Нередко в клинической практике отмечается неправильное назначение/отмена периоперационной АКТ: очень ранняя отмена ОАК до планируемой операции с назначением “мост-терапии”, отмена АВК накануне оперативного лечения без назначения “мост-терапии”, отсутствие мониторинга МНО до/после операции, возобновление приема ОАК только в день выписки с соответствующей отменой НМГ накануне.

Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности и безопасности различных схем периоперационной АКТ у пациентов, нуждающихся в плановом хирургическом лечении.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Liu S, Li X, Shi Q, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2017; 25: 1-25. DOI: 10.1080/03007995.2017.1384370.
- Kolbin AS, Tatarskiy BA, Biserova IN, et al. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Clinical pharmacology and therapy* 2010; 19 (4): 19-22. (In Russ.) Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия.* 2010; 19 (4): 19-22.
- Serdechnaya EV, Kazakevich EV, Tatarskiy BA. Features of prevalence and course of atrial fibrillation in the Northwest of the Russian Federation. *Clinical medicine* 2009; 1: 17-20. (In Russ.) Сердечная Е.В., Казакевич Е.В., Татарский Б.А. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на Северо-западе Российской Федерации. *Клиническая медицина* 2009; 1: 17-20.
- Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm.* 2017; Sep 22. pii: S1547-5271(17)31133-5. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036.
- Guenancia C, Garnier F, Mouhat B, et al. Screening and clinical implications of silent atrial fibrillation. *Rev Med Interne* 2017; Sep 21. pii: S0248-8663(17)30632-X. DOI: 10.1016/j.revmed.2017.08.006.
- Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126 (13): 1630-9.
- Gorenk B, Lip GY. Recent scientific documents from the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2015; 17 (8): 1161-3. DOI: 10.1093/eurpace/euv193.
- Bansal VK, Herzog CA, Sarnak MJ, et al. Oral Anticoagulants to Prevent Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD Stage 5D: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis* 2017; 70 (6): 859-68. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.003.
- Denas G, Gennaro N, Ferroni E, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol* 2017; 249: 198-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.029.
- Vinereanu D, Al-Khalidi HR, Rao MP, et al. Regional differences in presentation and antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: Baseline characteristics from a clustered randomized trial to IMPROVE treatment with AntiCoagulanTs in patients with atrial fibrillation (IMPACT-AF). *Am Heart J* 2017; 192: 38-47. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.07.004.
- Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015; 17 (12): 1777-86. DOI: 10.1093/eurpace/euv269.
- Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *JACC* 2015; 66 (12): 1392-403. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.002.
- Petit-Moneger A, Thiessard F, Noize P, et al. Definition of indicators of the appropriateness of oral anticoagulant prescriptions in hospitalized adults: Literature review and consensus (PACHA study). *Arch Cardiovasc Dis* 2017 Sep 21. pii: S1875-2136, (17)30154-7. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.05.005.
- Caprini JA, Traverso CI, Arcelus JI. Perspectives on thromboelastography. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 91-3.
- Wysokinski WE, McBane RD. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation* 2012; 126: 486-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092833.
- Clark NP, Witt DM, Davies LE, et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1163-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1843.
- Brotman DJ, Streiff MB. Overuse of bridging anticoagulation for patients with venous thromboembolism: first, do no harm. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1169-70. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1858.
- Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of

- Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131: 488-94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.
19. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035.
  20. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: 326-50. DOI: 10.1378/chest.11-2298.
  21. Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE, et al. Predictors of major bleeding in periprocedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 261-7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04572.x.
  22. Cavalcanti R, Rosenbaum B, Benzel E, Varma N. "Safe period" of anticoagulation withdrawal in patients with mechanical heart valve(s). *JACC* 2015; 65: A2035.
  23. Jaffer AK, Brotman DJ, Bash LD, et al. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals. *Am J Med* 2010; 123: 141-50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.017.
  24. Granger CB, Lopes RD, Hanna M, et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTHELE) trial. *Am Heart J* 2015; 169: 25-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.09.006.
  25. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017; 38 (27): 2137-49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058.
  26. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016; 134 (8): 589-98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.

# Лечение эректильной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидным состоянием: обзор клинических исследований по курсовой терапии препаратами фосфодиэстеразы-5 типа

Шарвадзе Г. Г.<sup>1</sup>, Далари Р. Р.<sup>2</sup>, Марданов Б. У.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ “9 лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации”. Москва, Россия

В обзорной статье рассматриваются вопросы лечения эректильной дисфункции (ЭД) длительными курсами постоянного приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). ЭД — актуальная проблема современного здравоохранения, нарушение эрекции является распространенной медицинской проблемой, которая, негативно влияя на качество жизни и межличностные отношения людей. На начальных этапах лечение ЭД препаратами класса ингибиторов ФДЭ-5 рассматривалось как симптоматическая терапия. Однако в последнее время стало появляться больше работ, подтверждающих целесообразность постоянного, длительного приема ингибиторов ФДЭ-5. Это обусловлено тем, что препараты этого класса воздействуют на причинно-следственный механизм развития ЭД, в частности, на эндотелиальную дисфункцию. Как известно, при эндотелиальной дисфункции имеет место нарушение действия оксида азота, синтезируемого эндотелием, а длительное применение ФДЭ-5 способствует повышению активности цепи биохимических реакций, которые обычно должны запускаться оксидом азота. На основании обзора исследований дела-

ется предположение о том, что ингибиторы ФДЭ-5 не только не являются опасными для сердечно-сосудистой системы препаратами, но могут оказывать позитивные эффекты на сердечно-сосудистую систему в целом. Исследования в данном направлении продолжают. Существует предположение, что постоянный длительный прием ингибиторов ФДЭ-5 способствует восстановлению нормальной эндотелиальной функции, что может сопровождаться улучшением состояния сердечно-сосудистой системы и снижением частоты осложнений.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ-5 типа, длительное курсовое применение, сердечно-сосудистые заболевания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):79–84  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-79-84>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 06/03-2018

## Management of erectile dysfunction in cardiovascular patients with comorbidities: review of the trials on continuing therapy with phosphodiesterase-5 medications

Sharvazde G. G.<sup>1</sup>, Dalari R. R.<sup>2</sup>, Mardanov B. U.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>The 9th Treatment and Diagnostic Center of the Ministry of Defense. Moscow, Russia

The review is focused on the issues of erectile dysfunction (ED) management by long term courses of continuous intake of the phosphodiesterase-5 type (PDE5) inhibitors. ED is an actual problem of modern healthcare, prevalent and influencing negatively life quality and interpersonal relations. At early stages the management of ED by the PDE5 inhibitor drugs was regarded as symptomatic. However recently there are more and more publications that confirm continuous long term intake of PDE5 inhibitors. This can be explained by the mechanism of this drugs class action that includes the causation of the disorder, particularly, endothelial dysfunction. It is well known that in erectile dysfunction there is malfunction of nitric oxide synthesis by endothelium, and long term usage of PDE5 facilitates the increase of biochemical reactions that can

be started by nitric oxide. Based on the review data, a proposition made that PDE5 inhibitors are not harmful for cardiovascular system, but may present with positive effects on cardiovascular system in general. The trials towards this direction continue. There is also a suggestion that intake of PDE5 inhibitors helps to restore normal endothelial function that may lead to better condition of cardiovascular system and decrease complications rate.

**Key words:** erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors, long term course therapy, cardiovascular diseases.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):79–84  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-79-84>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа, ЭД — эректильная дисфункция, ЭФ — эректильная функция, NO — оксид азота.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 583-88-93

e-mail: giga@bk.ru

[Шарвадзе Г. Г.\* — к. м. н., с. н. с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, Далари Р. Р. — врач уролог, Марданов Б. У. — к. м. н., с. н. с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, Мамедов М. Н. — д. м. н., профессор, зав. лабораторией по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ].

**Терминология и эпидемиология**

Учитывая тот факт, что продолжительность жизни мужчин в большинстве развитых и развивающихся стран неуклонно увеличивается, такое состояние как эректильная дисфункция (ЭД), значительно снижающее качество жизни (КЖ), заслуживает особого подхода и внимания. С современных позиций, под термином ЭД понимают неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной потребности. Согласно международной статистике, 30% мужчин в возрасте 18-60 лет имеют различной степени выраженности нарушения эректильной функции (ЭФ) [1, 2].

На основании результатов исследований становится ясным, что ЭД — одна из актуальных проблем современного здравоохранения и показатель репродуктивного здоровья мужчин. В многочисленных работах продемонстрировано, что ЭД является предиктором сердечно-сосудистых событий, и оказывает существенное влияние на КЖ мужчин с коморбидными заболеваниями [3]. Доказанными факторами риска развития ЭД являются: возраст, хронический стресс, ненормированный рабочий график, мужчины, не состоящие в браке, низкий уровень образования, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д. [4]. В НИМЦ урологии МЗ РФ (2011г)

были сформулированы этиологические факторы развития ЭД (рисунок 1).

Распространенность клинически выраженной ЭД среди мужчин планеты довольно высока. В то же время доказано, что между возрастом и ЭД имеется прямая зависимость. В известном исследовании MALES (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality) частота ЭД среди мужчин в возрасте 60-69 лет оказалась почти в 2 раза выше по сравнению с мужчинами в возрасте 40-49 лет [5]. В выполненном масштабном эпидемиологическом исследовании продемонстрировано, что среди амбулаторных пациентов ~52% мужчин в возрасте 40-70 лет страдают ЭД [6]. По результатам исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study), ЭД имела место у 40% мужчин в возрасте 40-50 лет, у половины мужчин в возрасте 50-60 лет и у 70% мужчин >60 лет, независимо от региона проживания и этнической принадлежности [7]. На основании данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире к 1998г мужчин, страдающих ЭД, насчитывалось порядка 100 млн, к 2005г их количество возросло до 400 млн. И согласно прогнозам, к 2025г количество больных с ЭД в мире может достичь 900 млн человек [8].

Высокое распространение ЭД отмечается в экономически развитых странах. В США, например, ЭД страдают до 30 млн мужчин, в Германии

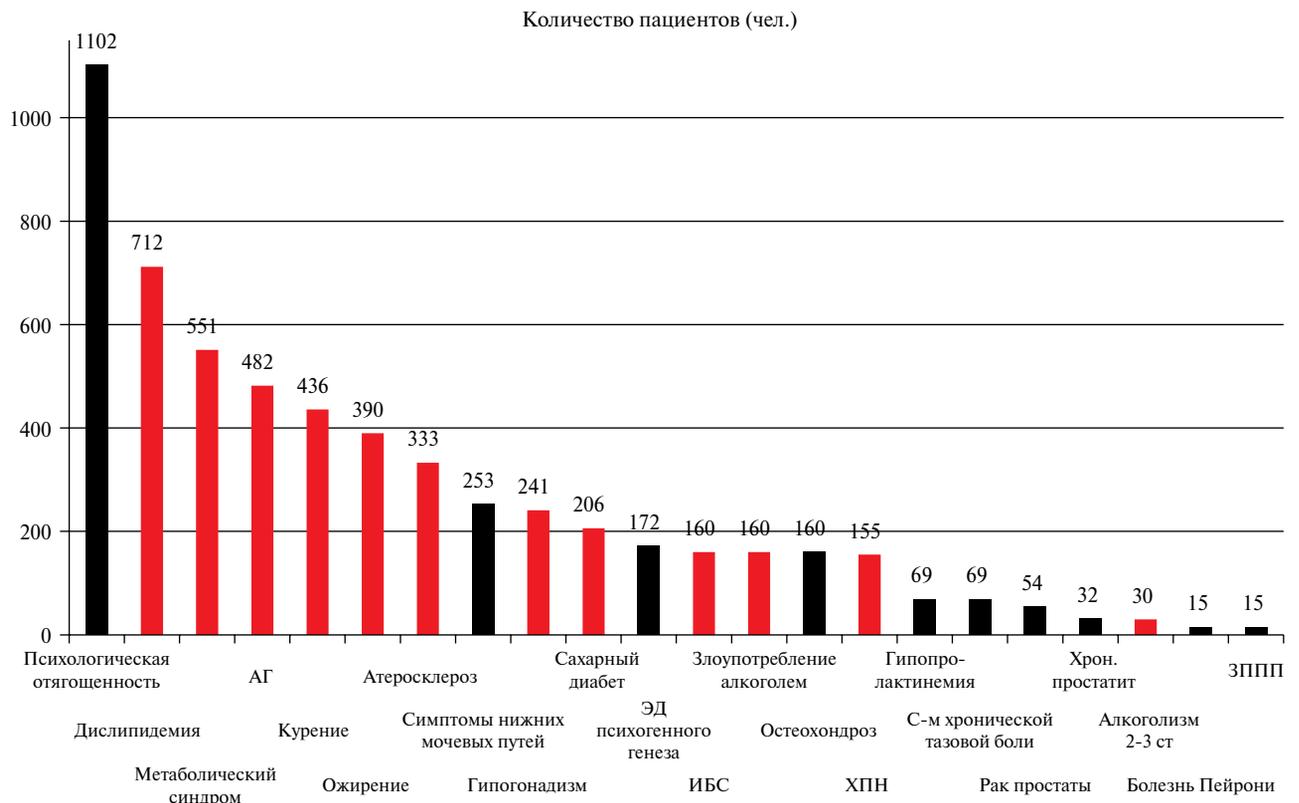


Рис. 1 Этиологические факторы развития ЭД.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая почечная недостаточность, ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем.

Таблица 1

## Клинические характеристики ингибиторов ФДЭ-5

Показатель	Силденафил	Варденафил	Тадалафил	Уденафил
Время начала эффекта, мин	25	25	30	30
Средняя продолжительность эффекта, ч	12	12	36	24
Эффективность, % (доза)	66 (50-100 мг)	65 (20 мг)	75 (20 мг)	88 (100 мг)
Диапазон выпускаемых дозировок, мг	25, 50, 100	5, 10, 20	5, 20	100

>4,5 млн [9]. Однозначных данных о распространенности ЭД в России нет, т.к. крупные эпидемиологические исследования не проводились. Однако специалисты предполагают, что нарушениями эрекции в РФ страдают >5 млн мужчин. В то же время есть все основания считать, что мужчин, страдающих ЭД, в России может быть больше, и количество сопоставимо с высокоразвитыми странами. Ведь учитывая наличие высокой распространенности в России, большей, чем в европейских странах, таких неблагоприятных факторов развития ЭД как курение, злоупотребление алкоголем, хронического стресса, крайне необходимо проведение эпидемиологических исследований по распространенности ЭД [9].

Одно из немногочисленных эпидемиологических исследований по распространенности ЭД в РФ проведено среди мужчин в возрасте 20-75 лет. При анализе опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) было отмечено, что лишь у 10% мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то же время легкая степень ЭД присутствует у 71%, средняя — у 7%, тяжелая — у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД были обнаружены у 1101 респондента. Из 1225 мужчин 115 ответили, что прекратили половую жизнь, причем 69,6% из них причиной прекращения назвали ЭД [10]. В исследовании, проведенном в НИМЦ ПМ (Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины) у 300 мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском ЭД была диагностирована в 61% случаев, тогда как среди мужчин с верифицированным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) нарушение ЭФ было диагностировано на 50% чаще и составляло 92,7% случаев [11].

#### Место ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в лечении ЭД

На протяжении длительного времени препаратами первой линии для лечения пациентов с ЭД остаются ингибиторы ФДЭ-5. При этом их можно назначать при ЭД различного генеза (уровень доказательности А) [12, 13].

В настоящее время препараты ингибиторов ФДЭ 5 типа проявили себя как высокоэффективные препараты, отличающиеся хорошим профилем безопасности. В Российской Федерации зарегистрировано 4 препарата из этого класса:

- Силденафил является первым и классическим представителем класса ингибиторов ФДЭ-5. Эффект препарата развивается через 20-30 мин после приема таблетки, при этом длительность действия достигает 12 ч. Форма выпуска: пероральные таблетки по 25, 50 и 100 мг. Рекомендованная начальная дозировка — 100 мг, затем по мере достижения необходимого эффекта дозу можно снижать. Не рекомендуется принимать одновременно с жирной пищей и алкоголем, по причине снижения эффекта.

- Варденафил — эффект наступает уже через 10 мин после приема препарата, продолжительность действия до 12 ч. Форма выпуска: пероральные таблетки по 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая доза составляет 10 мг.

- Тадалафил обладает более длительным эффектом, сохраняющимся до 36 ч. Дозировки препаратов — 5 и 20 мг. Рекомендуемая доза при применении 1 раз в сут. составляет 5 мг. Препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (<1-2 раз в нед.) рекомендовано назначение “по требованию” в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью.

- Уденафил (Зидена) — относительно новый препарат, зарегистрированный в России недавно. Препарат отличается быстрым началом терапевтического действия и длительным эффектом — в среднем ~24 ч. Также стоит отметить, что препарат можно применять совместно с жирной пищей и алкоголем.

Клинико-фармакологические характеристики ингибиторов ФДЭ-5 представлены в таблице 1.

Изначально препараты из класса ингибиторов ФДЭ-5 рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой “по требованию”. Однако в настоящее время имеется информация, указывающая на целесообразность постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5.

Постоянная терапия ингибиторами ФДЭ-5 обладает рядом преимуществ: повышается эффективность лечения, достигается спонтанность половой близости, сохраняется возможность сохранения ЭФ после курса терапии, улучшение кровоснабжения кавернозных тел, благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему в целом.

Уже на стадии первых сравнительных исследований применения ингибиторов ФДЭ-5 “по требованию” и их длительного приема было показано, что эффективность терапии длительного приема, не уступает общепринятому методу лечения [14]. При сравнении эффективности и переносимости ежедневного приема тадалафила в дозе 10 мг с приемом в дозе 20 мг перед каждым половым актом у 143 больных ЭД средней и тяжелой степени, в обеих группах было отмечено существенное улучшение ЭФ. Однако среди мужчин, получавших препарат на постоянной основе, оно было достоверно более выраженным [15]. В ряде других работ показана высокая эффективность постоянного приема силденафила и тадалафила [16]. Курсовая терапия ежедневного приема ингибиторов ФДЭ-5 представляет высокий интерес в лечении пациентов, у которых прием этих препаратов “по требованию” неэффективен или малоэффективен. Как показывает статистика, количество таких пациентов достигает 30-40% [17]. Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5 может рассматриваться в качестве дополнительной возможности улучшить ЭФ в группе “тяжелых для лечения” пациентов: больных сахарным диабетом и пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [18]. Существуют данные, указывающие на то, что курсовая терапия ингибиторами ФДЭ-5 позволяет сохранять у части больных ЭФ после прекращения приема препаратов. Возможность сохранения способности к достижению эрекции у части больных, показали в исследовании с применением силденафила в дозе 50 мг на ночь в течение года. Терапия сопровождалась значительным улучшением ЭФ в период лечения, а также через 1 мес. после окончания терапии [19]. В другом исследовании показано сохранение ЭФ после лечения препаратом тадалафил у 60 мужчин с ЭД в возрасте 60-70 лет. Пациенты получали тадалафил в дозе 20 мг через сут. в течение 3 мес. До начала терапии всем мужчинам было выполнено ультразвуковое исследование толщины стенки брахиоцефальных артерий. Через 1 мес. после прекращения приема препарата сохранение ЭФ отмечено у 42% больных. При этом восстановление спонтанных эрекций отмечалось у 65% пациентов с нормальной толщиной стенок сонных артерий, а у пациентов с атеросклеротическим поражением — лишь у 16%. Объяснить такое различие можно меньшей степенью поражения артерий полового члена у большинства мужчин с интактными сонными артериями [20].

Улучшение кровоснабжения кавернозных тел, достигаемое, прежде всего, за счет увеличения длительности ночных эрекций, обеспечивает сохранность гладкомышечной ткани последних, благодаря выполнению трофической функции. Следует отметить, что в настоящее время, повышенный интерес

исследователей, занимающихся изучением ЭД и ее лечением, в частности постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5, основан на определении функционального состояния эндотелия. Нормальный эндотелий обладает целым рядом разнообразных функций. Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение баланса между выделяемыми эндотелиальными клетками вазодилаторами и вазоконстрикторами с преобладанием последних [21].

#### **Патогенетические основы применения ингибиторов ФДЭ-5 при ЭД**

Доказано, что важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играет снижение синтеза и биологической доступности оксида азота (NO), который, в свою очередь, помимо вазодилатирующего свойства, является антиагрегантом, а также угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность гиперкоагуляции и формирования тромбов. Сказанное позволяет рассматривать NO в качестве основного антиатерогенного субстрата. Помимо этого, NO служит и базовым медиатором эрекции, в процессе развития которой его действие приводит к расслаблению гладкомышечных клеток кавернозных тел, что обеспечивает резкое усиление притока к ним артериальной крови. В начале процесса эрекции NO выделяется из нервных окончаний, а в дальнейшем — из эндотелиальных клеток под действием повышенного давления со стороны тока крови. Развитие эндотелиальной дисфункции нарушает этот процесс. В последующем к развитию сосудистой ЭД приводит отсутствие достижения достаточного уровня артериального кровотока в кавернозных телах [21]. Патогенетически эндотелиальная дисфункция рассматривается, как ранняя, потенциально обратимая стадия атеросклеротического процесса. Таким образом, на уровне сосудов полового члена эндотелиальная дисфункция приводит к развитию ЭД, а в коронарных сосудах — к развитию ИБС. Необходимо отметить, что клинические проявления эндотелиальной дисфункции ограничиваются нарушениями эрекции, тогда как в других сосудистых руслах столь ранние патологические изменения, как правило, протекают бессимптомно. Это определяет значение ЭД в качестве раннего предиктора системных сосудистых поражений [3]. Доказательство роли ЭД, как раннего предиктора субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию следующей концепции: “человек с ЭД и без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы должен считаться кардиологическим (или сосудистым) пациентом, пока не доказано обратное”.

В последние годы довольно подробно изучалось влияние ингибиторов ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию. При эндотелиальной дисфункции

происходит нарушение эффектов NO, выделяемого эндотелием, а ингибиторы ФДЭ-5 повышают активность каскада биохимических реакций, который в норме должен запускать как раз NO. Применение силденафила в дозах 25-100 мг сопровождалось улучшением системной эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ИБС, сахарным диабетом, а также у курящих лиц [22]. В исследованиях с включением больных с сердечной недостаточностью силденафил, помимо коррекции эндотелиальной дисфункции плечевых и коронарных артерий, также приводил к уменьшению застоя в малом кругу кровообращения, и оказывал умеренное антиагрегантное действие [23].

На основании того, что все ингибиторы ФДЭ 5 типа улучшают как системную, так и локальную эндотелиальную функцию после однократного приема, сделано предположение, что отмеченные позитивные сдвиги в значительной степени более выражены у больных с так называемой артериальной ЭД. Сказанное, по-видимому, объясняется отсутствием нарушений функции эндотелия. Эффект, оказываемый выделяемым эндотелием NO, приводит к быстрой максимально возможной вазодилатации и, таким образом, увеличению внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата в ответ на супрессию ФДЭ-5 сопровождается лишь небольшим ее усилением. В случае же исходного снижения активности эндотелиального NO повышение внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата обеспечивает значительно большее усиление вазодилатации за счет активации незадействованных ранее внутриклеточных механизмов [21].

Тем не менее, стоит отметить, что эффекты курсового приема ингибиторов ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию изучены недостаточно. В исследовании с участием 32 пациентов с ЭД, имевших сосудистые факторы риска, изучали действие длительного приема ингибитора ФДЭ-5 тадалафила на системную эндотелиальную функцию. Пациенты рандомизированы в 2 группы, которые получали тадалафил в дозе 20 мг либо плацебо через сут., курс лечения составил 4 нед. Системную эндотелиальную функцию оценивали с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии, а также лабораторно по концентрациям эндотелина-1 и нитритов плазмы крови. Прием тадалафила приводил к статистически достоверному улучшению системной эндотелиальной функции, которое сохранялось через 14 сут. после прекращения терапии [24]. Воздействие длительного приема тадалафила на эндотелиальную функцию кавернозных артерий изуча-

лось в другом открытом, перекрестном исследовании. В данной работе 20 больных с ЭД получали тадалафил в дозе 20 мг через сут. или "по требованию" в течение 4 нед. Результаты показали, что после 4 нед. постоянного приема тадалафила отмечалось достоверное улучшение эндотелиальной функции кавернозных артерий, а также существенное увеличение числа утренних эрекции. Оба показателя значительно превышали таковые после эпизодического приема препарата. Улучшение эндотелиальной функции после постоянного приема тадалафила сохранялось и через 14 сут. после прекращения лечения [25].

Основываясь на результатах представленных исследований, ряд авторов предполагает, что ингибиторы ФДЭ-5 не только не оказывают негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, но и могут обладать позитивными эффектами для последней. Самым классическим подтверждением этого является доказанная клиническая эффективность постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5 больными с легочной артериальной гипертензией [26]. Постоянный длительный прием ингибиторов ФДЭ-5 является обоснованным с целью восстановления нормальной эндотелиальной функции, что сопровождается улучшением состояния всей сердечно-сосудистой системы.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно данных, чтобы предполагать о преимуществах курсовой терапии ингибиторами ФДЭ-5 над их применением "по требованию". Эти преимущества относятся к повышению эффективности лечения ЭД, а также и потенциально благоприятного действия на сердечно-сосудистую систему.

Хотя клинические преимущества постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5 в отношении сердечно-сосудистых заболеваний все еще окончательно не подтверждены, результаты выполненных исследований позволяют предполагать, что улучшение функционального состояния эндотелия, отмечаемое на фоне подобного лечения, может сопровождаться снижением числа сердечно-сосудистых осложнений. Постоянный прием препаратов ФДЭ-5 в течение нескольких месяцев позволяет у части больных добиться восстановления ЭФ, а также улучшает состояние как локальной, так и системной эндотелиальной функции, причем это улучшение сохраняется после окончания лечения.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 2000; 1 (12): 6-12.
- Borlotti A, Parazzinin F, Collo E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997; 20: 323-8.
- Sharvadze GG, Mamedov MN, Poddubskaya EA, Kurbatov DG. Is erectile dysfunction a marker of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 9 (7): 79-85. (In Russ.) Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Курбатов Д.Г. Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9 (7): 79-85.
- Ngai KH, Kwong AS, Wong AS, Tsui WW. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: prevalence and risk factors in a Hong Kong primary care setting. *Hong Kong Med J* 2013; 4: 311-6. DOI: 10.12809/hkmj133770.
- Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 607-17. DOI: 10.1185/030079904125003467.
- Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 151-4.
- Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 1: 50-6.
- Apolikhin OI, Krasnyak SS. Modern view on the relationship of erectile dysfunction and cardiovascular diseases. *Experimental and clinical urology* 2013; 4: 54-7. (In Russ.) (Аполихин О.И., Красняк С.С. Современный взгляд на связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; 4: 54-7.
- Pushkar DY, Kamalov AA, Al-Shukri SH, et al. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *The Urals Medical J* 2012; 3: 75-9. (In Russ.) Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал* 2012; 3: 75-9.
- Mamedov MN, Digigova RT, Sharvadze GG, et al. Identification of erectile dysfunction and features of its treatment in men with a high risk of developing cardiovascular diseases and with coronary heart disease. *Cardiology* 2010; 11: 85-90. (In Russ.) Мамедов М.Н., Дигигова Р.Т., Шарвадзе Г.Г. и др. Выявление эректильной дисфункции и особенности ее лечения у мужчин с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2010; 11: 85-90.
- Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update *Eur Urol* 2006; 49: 806-15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.028.
- Furchgott R F, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Krane RJ. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol* 2001; 19: 23-4.
- McMahon CG. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil. *Eur Urol* 2006; 50: 215-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.03.018.
- Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 115-9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02816.
- Brock G, Ni X, Oelke M, et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med* 2016; 13 (5): 860-75. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.02.171.
- Mazo EB, Gamidov SI, Iremashvili VV. Does the clinical efficacy of vardenafil correlate with its effect on the endothelial function of cavernous arteries? A pilot study. *BJU Int* 2006; 98: 1054-8.
- Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. *World J Urol* 2005; 23: 85-92. DOI: 10.1007/s00345-005-0021-7.
- Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005; 48: 326-33. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.01.013.
- Markov KM. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya* 2005; 12: 62-7. (In Russ.) Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2005; 12: 62-7.
- Park JW, Mrowietz C, Chung N, Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo controlled, randomized cross over study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 173-83.
- Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *JACC* 2002; 40: 1232-40.
- Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005; 47: 214-20.
- Aversa A, Greco E, Bruzziches R, et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007; 19: 200-7. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901513.
- Gamidov SI, Iremashvili VV. The effect of inhibitors of phosphodiesterase type 5 on the cardiovascular system. *Diseases of the heart and blood vessels* 2006; 2: 55-8. (In Russ.) Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Действие ингибиторов фосфодиастеразы 5 типа на сердечно-сосудистую систему. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 2: 55-8.

## Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного $\beta$ -адреноблокатора бисопролола: первая среди равных

Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Кочетков А. И.<sup>1</sup>, Стародубова А. В.<sup>3,4</sup>, Гусева Т. Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

<sup>3</sup>ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлена обширная доказательная база антигипертензивной эффективности и безопасности периндоприла и бисопролола. Рассмотрены вопросы применения этих препаратов у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям. Особое внимание уделено влиянию периндоприла и бисопролола на прогноз — риск развития сердечно-сосудистых осложнений с точки зрения доказательной медицины. Приведены данные о новой уникальной фиксированной комбинации этих препаратов, рассмотрены ее преимущества и механизм комплементарного действия, представлены результаты

рандомизированных, клинических исследований, указывающие на высокий потенциал такой схемы комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, периндоприл, бисопролол, фиксированная комбинация, Престилол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):85–95  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-85-95>

Поступила 18/04-2018

Принята к публикации 04/05-2018

### Novel combination of the angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and highly selective $\beta$ -adrenoblocker bisoprolol: prime among the equal

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Kochetkov A. I.<sup>1</sup>, Starodubova A. V.<sup>3,4</sup>, Guseva T. F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; <sup>3</sup>Federal Research Center of Food, Biotechnologies and Food Safety. Moscow; <sup>4</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on a broad evidence of antihypertension efficacy of perindopril and bisoprolol. The issues considered, of the drugs usage in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure according to the international and local clinical guidelines. Special attention is paid for the influence of perindopril and bisoprolol on prognosis — the risk of cardiovascular complications from the evidence based medicine perspective. The data provided on a novel unique combination of these medications,

and the benefits are accounted, as the mechanism of complimentary interaction; the results of randomized trials, clinical trials provided, that point on the high potential of this sort of combinational treatment.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, perindopril, bisoprolol, fixed dose combination, Prestilol.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):85–95  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-85-95>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — фиксированная комбинация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма,  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокаторы.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 303-93-07, +7 (903) 169-68-28

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[Остроумова О. Д.\* — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, <sup>2</sup>профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кочетков А. И. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, Стародубова А. В. — <sup>2</sup>д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, <sup>4</sup>профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Гусева Т. Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней].

Артериальной гипертонией (АГ) в мире страдает <1 млрд человек, что составляет ~40% населения планеты. Осложнения АГ служат причиной ~9,4 млн смертей во всем мире ежегодно, причем среди всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на долю осложнений АГ приходится 45% [1]. Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 2008г распространенность АГ среди лиц >25 лет находилась на уровне 40%, число людей, имеющих АГ стремительно возросло с 600 млн в 1980г до 1 млрд в 2008г, и по прогнозам эта цифра будет только увеличиваться [2]. Распространенность АГ среди населения РФ составляет ~41%, а контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне только 23,2% пациентов [3].

Что касается лечения, то согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [3] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4] пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), и в частности фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АПП). Комбинированная АГТ обладает рядом преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АПП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции, уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

В настоящем обзоре приведены преимущества применения с точки зрения доказательной медицины ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — периндоприла и  $\beta$ -адреноблокатора ( $\beta$ -АБ) — бисопролола у больных АГ, а также рассмотрены те или иные клинические ситуации, в которых комбинированное лечение этими АПП являлось бы наиболее оптимальным и обоснованным вариантом терапии, прежде всего — это сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3, 4] отмечено, что среди всех классов АПП в настоящее время одними из самых часто назначаемых являются иАПФ. Это подтверждается результатами исследований. В 2013г в РФ был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограниченное Россией) —

ПИФАГОР IV [5], в котором изучалась структура и частота применения различных классов АПП в реальной клинической практике. Согласно полученным результатам исследования, первое место по частоте использования занимают иАПФ (24,2%), после них располагаются  $\beta$ -АБ и диуретики (по 18,9% для каждого класса), антагонисты кальция (17,4%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (16,0%). Необходимо отметить, что внутри класса иАПФ по результатам ПИФАГОР IV лидирующую позицию заслуженно занимает периндоприл — его доля в классе составляет 20,3%. Этому факту можно найти множество объяснений как с точки зрения фармакологических особенностей препарата, так и с позиций доказательной медицины и клинической практики. Прежде всего, следует указать, что периндоприл относится к липофильным иАПФ, и у него наблюдается наивысшее в своем классе сродство к плазменному и тканевому ангиотензин-превращающему ферменту [6]. Фармакокинетические свойства периндоприла обеспечивают плавное развитие и длительное поддержание антигипертензивного эффекта, максимально надежную защиту органов-мишеней, а также очень хорошую переносимость препарата без гипотонии [6].

Периндоприл применяется в клинической практике уже 30 лет, с 1988г, и за это время накоплено большое количество исследований, указывающих на его высокую антигипертензивную эффективность, безопасность, дополнительные органопротективные эффекты (антиатерогенные, антиишемические, нефропротективные, улучшение функции эндотелия) и благоприятное влияние на прогноз у пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Все эти факты позволяют по праву называть его эталонным представителем иАПФ.

Говоря об эффективности периндоприла и его влиянии на прогноз у больных АГ, следует привести результаты ряда исследований. В исследовании HUYET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [7] у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет ( $n=3845$ ) с систолическим АД (САД)  $\geq 160$  мм рт.ст. изучали влияние на риск мозгового инсульта (МИ) терапии индапамидом замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг, к которому при недостижении целевого АД 150/80 мм рт.ст. добавляли периндоприл (2 или 4 мг), в сравнении с плацебо, при этом 73,4% из 1933 пациентов в группе активной терапии получали комбинированное лечение. По прошествии 2 лет наблюдения среднее цифры САД/диастолического АД (ДАД) в положении сидя были на 15,0/6,1 мм рт.ст. ниже в группе лечения по сравнению с группой плацебо. В ходе анализа результатов исследования было показано, что получаемая больными АГТ способствует снижению общей смертности на 21% — 95% доверительный интервал (ДИ) 4-35 ( $p=0,02$ ), сердечно-сосудистой смертности на 23% —

95% ДИ 1-40 ( $p=0,06$ ), частоты развития МИ на 30% — 95% ДИ 1-51 ( $p=0,06$ ), смертности от МИ на 39% — 95% ДИ 1-62 ( $p=0,05$ ), и на 64% уменьшает вероятность развития ХСН — 95% ДИ 42-78 ( $p<0,001$ ).

В многоцентровом исследовании PROGRESS (The Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [8] оценивалось влияние на риск развития МИ терапии периндоприлом 4 мг, к которому при необходимости добавляли индапамид, в сравнении с плацебо у 6105 пациентов с МИ или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Активная терапия, в основе которой лежал прием периндоприла, сопровождалась достоверным снижением риска повторного МИ на 28% (95% ДИ 17-38;  $p<0,0001$ ) и неблагоприятных сосудистых событий на 26% (95% ДИ 16-34;  $p<0,01$ ).

Отдельного внимания заслуживает другое крупное многоцентровое исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [9], а конкретнее, его ветвь по снижению АД — ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали 19257 пациентов с АГ. Больные были рандомизированы на прием комбинации амлодипина с периндоприлом или атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу группы больных “амлодипин/периндоприл”, т.е. отмечено большее снижение АД на фоне приема комбинации амлодипин/периндоприл по сравнению с комбинацией  $\beta$ -АБ/диуретик. Главным результатом можно считать, что в исследовании ASCOT выявлено большее влияние комбинации амлодипин/периндоприл на снижение смертности от ССЗ — отношение рисков (ОР) 0,76; 95% ДИ 0,65-0,90 ( $p=0,001$ ), общей смертности — ОР 0,89; 95% ДИ 0,81-0,99 ( $p=0,0247$ ), а также частоты возникновения фатальных и нефатальных МИ — ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89 ( $p=0,0003$ ), нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и смерти от ИБС — ОР 0,87; 95% ДИ 0,76-1,00 ( $p=0,0458$ ), нефропатии — ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,97 ( $p=0,0187$ ).

В международном многоцентровом исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [10] в ветви по изучению влияния снижения АД анализировались эффекты ФК периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо на риск возникновения микро- и макросудистых осложнений у пациентов ( $n=11140$ ) с сахарным диабетом  $\pm$  АГ. Лечение ФК периндоприл/амлодипин привело к достоверному снижению общей смертности на 14% — ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98 ( $p=0,03$ ), сердечно-сосудистой смертности на 18% — ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,98 ( $p=0,03$ ), коронарных осложнений на 14% — 95% ДИ 2-24 ( $p=0,02$ ) и почечных осложнений на 21% — 95% ДИ 15-27 ( $p<0,01$ ).

Помимо контроля АД при чистой АГ назначение периндоприла показано и при других клинических ситуациях, в частности при сочетании АГ + ИБС. В неоднократно цитируемых выше Европейских [4] и Российских [3] рекомендациях по диагностике и лечению АГ указано, что иАПФ служат одними из препаратов выбора при наличии у пациента ИБС в силу благоприятного влияния на прогноз. Однако важно подчеркнуть, что у иАПФ отсутствует класс-эффект в отношении влияния на прогноз у пациентов с ИБС [11]. В связи с этим, здесь необходим дифференцированный выбор конкретных представителей этой группы АГП с учетом имеющейся доказательной базы. Одним из представителей иАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз является периндоприл. Здесь необходимо вспомнить данные широкомасштабного многоцентрового исследования EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [12], в котором приняли участие 13655 больных с подтвержденным диагнозом ИБС, но без клинических признаков сердечной недостаточности, в т.ч. с ИМ в анамнезе (64%), ангиографическими признаками ИБС (61%), перенесших процедуру реваскуляризации миокарда (55%) или имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой (5%); период наблюдения составил в среднем 4,2 года. После вводного периода, больные были рандомизированы на две группы: в первой назначали периндоприл 8 мг 1 раз в сут., во второй — плацебо. Все пациенты в обеих группах также получали стандартную терапию ИБС. Первичной конечной точкой исследования было наступление одного из событий — смерти от ССЗ, ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией [11, 12]. Необходимо обратить внимание на несколько важных фактов, обуславливающих высокую достоверность полученных результатов и их практическую значимость: это большое количество пациентов, длительный период наблюдения, высокая степень верификации диагноза ИБС, отсутствие ХСН, использование в качестве иАПФ периндоприла, обладающего очень высокой тропностью к тканевому АПФ.

В группе периндоприла отмечено статистически значимое снижение смертности от ССЗ, частоты развития нефатального ИМ или остановки кровообращения с успешной реанимацией. В группе периндоприла такие события за время наблюдения возникали в 8% случаев, а в группе плацебо — в 10% ( $p=0,0003$ ), снижение относительного риска составило 20%. Положительный эффект периндоприла проявился уже через год приема препарата, а затем постоянно увеличивался на протяжении периода наблюдения. Положительное влияние периндоприла на первичную конечную точку выявлено во всех возрастных группах, в подгруппах с нали-

чием или отсутствием АГ, сахарного диабета, ИМ в анамнезе [11, 12].

Кроме того, лечение периндоприлом привело к снижению риска развития фатального и нефатального ИМ на 23,9% ( $p < 0,001$ ) и риска развития ХСН на 39,2% ( $p = 0,002$ ) [11, 12]. При этом риск общей смертности уменьшился на 11%, частота госпитализаций по поводу ХСН — на 39% [11, 12].

В исследовании EUROPA была продемонстрирована хорошая переносимость высокой дозы периндоприла. Через 3 года 81% пациентов в группе иАПФ и 84% больных в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат. Специфические побочные явления (кашель, гипотония, повышение уровня креатинина крови) регистрировались редко и были сопоставимы с таковыми при приеме плацебо [11, 12]. Следует также указать на высокую приверженность пациентов лечению в связи с однократным приемом периндоприла, что особенно важно на фоне одновременного использования других лекарственных препаратов, направленных на терапию ИБС [11, 12].

В рамках исследования EUROPA был выполнен ряд субисследований, целью которых явилось изучение механизмов благоприятных эффектов периндоприла. Результаты субисследований и цели их проведения были следующими:

— PERSPECTIVE (Perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation) [13]: оценка влияния периндоприла на состояние коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

— PERFECT (PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) [14]: изучение состояния эндотелиальной функции плечевой артерии по результатам ультразвука высокого разрешения.

— PERSUADE (The PERindopril SUBstudy in Coronary Artery Disease and Diabetes) [15]: анализ влияния периндоприла на исходы ИБС у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

— PERGENE (PERindopril GENetic association study) [16]: исследование генетического полиморфизма у лиц с различной чувствительностью к терапии периндоприлом и прогрессированием ИБС.

— PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) [17]: влияние периндоприла на уровень некоторых воспалительных и других маркеров через год лечения и определение прогностического значения фактора Виллебранда у больных со стабильной стенокардией.

В частности в ходе анализа PERTINENT [17] было установлено, что периндоприл в дозе 10 мг достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивает уровень брадикинина, повышает активность эндотелиальной NO-

синтазы, способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов. Это в свою очередь ведет к сохранению барьерной функции эндотелия, стимулирует вазодилатацию, предупреждает атеросклероз и тромбообразование. Также продемонстрирована возможность периндоприла уменьшать размер некальцинированных атеросклеротических бляшек. В субисследовании PERFECT [14] через 6 мес. терапии в группе периндоприла по сравнению с плацебо был отмечен достоверный прирост эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии по данным ультразвука высокого разрешения.

Большой интерес представляют результаты мета-анализа [18] основных, наиболее значимых клинических исследований периндоприла — EUROPA, PROGRESS и ADVANCE, в который вошли 29493 больных стабильной стенокардией напряжения с различной степенью сердечно-сосудистого риска (EUROPA), МИ в анамнезе (PROGRESS) и сахарным диабетом (ADVANCE). В нем суммированы эффекты периндоприла, в т.ч. в комбинации с индапамидом, на общую и сердечно-сосудистую смертность. Было показано достоверное снижение всех случаев смерти — отношение шансов 0,89, 95% ДИ 0,82-0,97, сердечно-сосудистой смертности — отношение шансов 0,82, 95% ДИ 0,74-0,90, а также всех кардиоваскулярных событий на 11-18%.

Заслуживает также внимания двойное-слепое многоцентровое исследование PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction) [19], целью которого явилось изучение влияния терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут. в течение 12 мес. в сравнении с плацебо у пожилых пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n = 1252$ ) с острым ИМ и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 40\%$  на ремоделирование последнего и риск развития сердечной недостаточности и смерти. Составная первичная точка включала в себя смерть, госпитализацию в связи с ХСН, ремоделирование ЛЖ: увеличение на  $\geq 8\%$  конечно-диастолического объема ЛЖ. Вторичные точки представляли собой сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с повторным ИМ или стенокардией и проведение реваскуляризации миокарда. В результате, в группе периндоприла было отмечено снижение относительного риска (ОР) наступления первичной конечной точки на 38% — 95% ДИ 0,29-0,46 ( $p < 0,001$ ). На фоне лечения периндоприлом по сравнению с плацебо ремоделирование наблюдалось у достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшего числа пациентов (28% и 51%, соответственно).

Помимо ИБС, назначение периндоприла также показано в ситуации, когда у пациента присутствует ХСН [20, 21]. В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2016г [20] указано, что назначение иАПФ

показано всем пациентам с симптомами ХСН, поскольку этот класс препаратов доказано (класс доказательности IA) способствует снижению смертности, заболеваемости и частоты госпитализаций у больных с сердечной недостаточностью. В свете обсуждения эффектов периндоприла у пациентов с ХСН следует привести результаты двойного слепого, многоцентрового, международного, рандомизированного, контролируемого исследования PERCHF (The PERindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) [21], в котором у 850 пожилых (в возрасте  $\geq 70$  лет) пациентов с клиническими признаками ХСН на фоне диастолической дисфункции ЛЖ изучали влияние этого препарата в сравнении с плацебо на заболеваемость и смертность. Первичная точка представляла собой смерть от любых причин и внеплановую госпитализацию в связи с симптомами ХСН. Период наблюдения составлял минимум 1 год. В результате была выявлена тенденция к снижению вероятности наступления первичной точки — ОР 0,692; 95% ДИ 0,474-1,010 ( $p=0,055$ ), статистически значимое снижение риска госпитализации по поводу ХСН — ОР 0,628; 95% ДИ 0,408-0,966 ( $p=0,033$ ), а также повышение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой ( $p=0,011$ ).

Таким образом, представленная выше обширная доказательная база высокой эффективности периндоприла подтверждает его роль эталонного представителя класса иАПФ и аргументированно обосновывает применение периндоприла в качестве препарата первой линии при лечении АГ, ИБС, ХСН.

В свою очередь бисопролол также является эталонным представителем в своем классе — классе  $\beta$ -АБ.  $\beta$ -АБ также как и иАПФ являются препаратами первой линии для лечения АГ, ИБС и ХСН. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] указано, что  $\beta$ -АБ наряду с диуретиками, антагонистами кальция, иАПФ и блокаторами рецептора ангиотензина II подходят для начальной и поддерживающей АГТ, как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций АГП.

Согласно результатам цитируемого выше фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV [5]  $\beta$ -АБ и диуретики занимают второе место после иАПФ в структуре назначаемых АГП в РФ, при этом наиболее часто в классе  $\beta$ -АБ применяется именно высокоселективный бисопролол, на его долю приходится 30,2%. Таким образом, рациональность назначения  $\beta$ -АБ и, в частности, бисопролола, при лечении АГ подтверждается как международными рекомендациями, так и реальной клинической практикой.

Отмечая фармакологические свойства бисопролола, необходимо в первую очередь указать, что препарат был выпущен на рынок еще в 1986г,

за прошедшие  $>30$  лет накоплено большое количество материала, свидетельствующего о высокой эффективности и безопасности применения этого  $\beta$ -АБ у пациентов с АГ и другими ССЗ. Бисопролол — это высокоселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов, выбранный для клинической разработки из-за его превосходных фармакологических и фармакокинетических свойств [22]. Препарат имеет конечный период полувыведения 10-12 часов, что дает возможность принимать его раз в сут. [22]. Низкое связывание с белками плазмы (30%) сводит к минимуму риск взаимодействий с лекарственными препаратами, а сбалансированный клиренс печенью и почками дает возможность применять бисопролол у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью [22]. В исследованиях, сравнивающих аффинность и селективность  $\beta$ -АБ, бисопролол обладал наиболее высокой селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов в сравнении с метопрололом, атенололом и бетаксололом [23].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности бисопролола у пациентов с АГ. При сравнении антигипертензивного эффекта 8-недельной терапии атенололом (в стартовой дозе 50 мг/сут.) и бисопрололом (в стартовой дозе 10 мг/сут.) у 659 пациентов с АГ в возрасте 21-84 лет с офисным ДАД 95-115 мм рт.ст., если через 4 или 6 нед. лечения бисопрололом ДАД оставалось  $>90$  мм рт.ст., дозу препарата удваивали [24]. При суточном мониторинге АД (СМАД) выявлено более выраженное снижение среднесуточного ДАД на фоне терапии бисопрололом (на 33%), чем атенололом —  $11,6 \pm 0,7$  мм рт.ст. vs  $8,7 \pm 0,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Также бисопролол в сравнении с атенололом больше снижал САД ( $p < 0,05$ ) и ДАД ( $p < 0,01$ ) в утренние часы (период с 06:00 ч до полудня), а также в течение 4 последних часов действия препаратов.

В исследовании [25] проводилось сравнение долгосрочной эффективности и безопасности бисопролола и антагониста рецепторов ангиотензина II, лозартана, у пациентов с недавно диагностированной АГ. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании участвовали 72 пациента в возрасте 29-63 лет, больные получали либо бисопролол, 5 мг/сут. ( $n=36$ ), либо лозартан, 50 мг/сут. ( $n=36$ ). Период наблюдения составил 1 год. В результате было обнаружено достоверно большее ( $p < 0,01$ ) снижение офисного ДАД в группе бисопролола.

Заслуживает также внимания двойное слепое, рандомизированное исследование GENRES (study on molecular GENetics of drug RESponsiveness in essential hypertension — изучение молекулярно-генетических основ чувствительности к АГП при гипертонической болезни) [26], в котором у 208 мужчин в возрасте 35-60 лет с умеренной АГ изучали анти-

гипертензивную эффективность (по данным офисного измерения АД и СМАД) четырех АГП — амлодипина 5 мг, бисопролола 5 мг, гидрохлортиазида 25 мг, лозартана 50 мг, а также влияние на успешность контроля АД индивидуальных клинико-anamнестических особенностей пациентов. Все участники получали каждый из четырех АГП в виде периодов монотерапии длительностью 4 нед. в случайной последовательности, периоды лечения были отделены друг от друга 4-недельными этапами приема плацебо. В ходе работы было продемонстрировано, что бисопролол достоверно лучше снижал офисное, среднесуточное, среднедневное САД и ДАД, средненочное ДАД ( $p < 0,001$  для всех) и средненочное САД ( $p < 0,01$ ).

В исследованиях также продемонстрирована способность бисопролола снижать не только периферическое (плечевое) АД, но и центральное аортальное АД (ЦАД) — свойство уникальное для  $\beta$ -АБ. Здесь следует отметить, что ЦАД более тесно связано с риском ССО, чем офисное АД [27]. В исследовании [28] сравнивали влияние бисопролола и атенолола на ЦАД и активность симпатической нервной системы у 109 нелеченных пациентов среднего возраста с АГ на протяжении 4–8 нед. Стартовая доза бисопролола составляла 5 мг, атенолола — 50 мг. Через 2 нед. после начала лечения при недостижении целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое  $\leq 65$  уд./мин дозы препаратов удваивали. Выявлено, что на фоне терапии бисопрололом по сравнению с атенололом происходит достоверно ( $p < 0,001$ ) более выраженное снижение центрального САД —  $-14 \pm 10$  мм рт.ст. и  $-6 \pm 9$  мм рт.ст., соответственно, и центрального пульсового АД —  $-3 \pm 10$  мм рт.ст. и  $+3 \pm 8$  мм рт.ст., соответственно. Только в группе бисопролола отмечено достоверное ( $p = 0,026$ ) снижение индекса аугментации, приведенного к ЧСС 75 уд./мин с  $29\% \pm 11\%$  до  $25\% \pm 12\%$ .

Применение  $\beta$ -АБ показано также при наличии ИБС или сочетания АГ + ИБС, которые очень часто встречаются в реальной клинической практике: у 80,3% больных ИБС имеется сопутствующая АГ, что даже выше, чем распространенность дислипидемий (77,0%) у данной категории больных [11]. Исходя из результатов эпидемиологических исследований, АГ в силу своей высокой распространенности и особенностей патогенеза является главным фактором риска развития ИБС [29]. Согласно Российским [3] и Европейским [4] рекомендациям по диагностике и лечению АГ  $\beta$ -АБ служат препаратами первой линии при наличии у пациента стенокардии.  $\beta$ -АБ также применяются в особых клинических ситуациях — в течение первых нескольких лет после перенесенного ИМ и/или при наличии стенокардии [3, 4]. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ИБС [30] подчеркивается, что

назначение  $\beta$ -АБ пациентам, перенесшим ИМ, снижает на 30% риск внезапной сердечной смерти и развития повторного ИМ.

Что касается конкретно бисопролола, то за долгое время использования его клиницистами накоплен большой объем информации, свидетельствующий о наличии преимуществ и доказывающий благоприятные эффекты этого  $\beta$ -АБ при назначении у пациентов с ИБС. В работе [31] оценивали влияние бисопролола (5 мг и 10 мг) на произведение ЧСС  $\cdot$  АД, а также на выраженность депрессии сегмента ST в ходе велоэргометрии. По сравнению с плацебо, бисопролол в дозе 5 мг приводил к значительному снижению произведения ЧСС  $\cdot$  АД, и уменьшал депрессию сегмента ST в ходе пробы. Воздействие 10 мг бисопролола было выраженнее, чем 5 мг. При использовании обеих доз препарата антиангинальный эффект сохранялся в течение 24 ч после приема.

Изучали влияние бисопролола в течение сут. на депрессию сегмента ST на фоне велоэргометрии у пациентов со стабильной ИБС [32]. Проба проводилась исходно и через 4, 8 и 24 ч после применения бисопролола. В результате установлено, что эффект препарата через 24 ч после приема снижался незначительно по сравнению с выраженностью воздействия в первые 4 ч после приема. Влияние доз 5 мг и 10 мг бисопролола существенно не отличалось. Было продемонстрировано сохранение эффекта разовых доз бисопролола на протяжении сут. Исходя из этого, сделан вывод о том, что лечение стабильной ИБС с помощью бисопролола может успешно проводиться при однократном приеме препарата в течение сут. В другой работе [33] оценивались эффекты бисопролола на частоту приступов стенокардии у пациентов со стабильной ИБС. Исходно все больные были распределены на 6 подгрупп в зависимости от еженедельной частоты приступов стенокардии: 1-я подгруппа — приступы отсутствовали, 2-я —  $\leq 2$  приступов в нед., 3-я подгруппа — 3–5 приступов в нед., 4-я — 6–10, 5-я — 11–20 и 6-я подгруппа  $> 20$  приступов в нед. В конце периода титрации 50%, 39% и 11% пациентов принимали 5 мг, 10 мг и 20 мг бисопролола, соответственно. У большинства пациентов на фоне приема препарата частота приступов сократилась, и через 6 нед. после начала лечения  $\sim 40\%$  пациентов не предъявляли жалоб на боли. Через 12 мес. периода наблюдения 27% пациентов принимали бисопролол в дозе 5 мг, 55% — в дозе 10 мг и 18% — в дозе 20 мг, при этом у 50% больных отсутствовали жалобы на стенокардию. Следовательно, в результате работы было показано, что на фоне терапии бисопрололом происходит значительное снижение числа приступов ангинозных болей, и у большинства пациентов (80%) терапевтический эффект наблюдался при приеме препарата в стартовой дозе 5 мг.

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах [34] в течение 12 нед. сравнивали эффективность и безопасность бисопролола 10 мг и ателолола 100 мг у 147 пациентов со стабильной ИБС. Всем участникам работы проводилась велоэргометрия, кроме того, больные заполняли дневники, в которых отражали частоту эпизодов ангинозных болей. Через 12 нед. на фоне приема бисопролола произошло статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение частоты еженедельных приступов стенокардии (с  $5 \pm 0,5$  до  $2 \pm 0,6$ ), пиковая способность переносить физическую нагрузку (произведение “ватты • мин”) достоверно ( $p < 0,05$ ) возросла, произошло статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение выраженности депрессии сегмента ST при пиковой нагрузке. Следовательно, результаты этого исследования продемонстрировали, что бисопролол в дозе 10 мг обладает высокой эффективностью в лечении стабильной ИБС.

В другой работе [35] у пациентов со стабильной стенокардией сравнивали влияние бисопролола в дозе 10 мг, принимаемой один раз в сут., и изосорбида динитрата в дозе 20 мг трижды в сут., а также комбинированной терапии этими препаратами на выраженность ишемии миокарда в ходе тестов с физической нагрузкой, частоту возникновения эпизодов ишемии и их распределение в течение сут. при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ). В результате на фоне монотерапии бисопрололом и на фоне лечения изосорбидом динитратом произошло достоверное снижение числа больных, у которых развивались приступы стенокардии, а также достоверно уменьшилась выраженность депрессии сегмента ST во время пробы с физической нагрузкой, и увеличилось время до начала ее возникновения. При холтеровском мониторировании ЭКГ монотерапия бисопрололом и комбинированная терапия в сочетании с изосорбидом динитратом статистически значимо ( $p = 0,001$ ) снижали количество эпизодов ишемии, их продолжительность и количество ангинозных приступов. Достоверных различий по этим показателям между монотерапией бисопрололом и комбинацией его с изорбидом динитратом не обнаружено. Изосорбид динитрат лишь снизил выраженность вечернего пика ишемии и укоротил длительность утреннего максимума ишемических явлений, в то время как лечение бисопрололом, а также сочетание бисопролола с изорбидом динитратом полностью исключили утренние и вечерние пики ишемических событий. Только при терапии бисопрололом, в отличие от монотерапии изосорбидом динитратом и их комбинированного лечения, произошло статистически значимое снижение общей нагрузки ишемией в течение сут.

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [36] у 330 пациентов со стабильной стенокардией, положительной пробой с физической нагрузкой и более чем двумя эпизодами преходящей ишемии при 48-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ сравнивали эффективность монотерапии бисопрололом в стартовой дозе 10 мг/сут. и нифедипином замедленного высвобождения в стартовой дозе 20 мг дважды в сут. По прошествии 4 нед. доза препаратов увеличивалась: до 20 мг бисопролола однократно в сут. и 40 мг нифедипина дважды в сут., через 4 нед. лечения вновь повторяли 48-часовое мониторирование ЭКГ. Было обнаружено, что на фоне 4-недельного начального лечения обоими препаратами произошло снижение количества эпизодов транзиторной ишемии — в группе бисопролола с  $8,1 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,4$  за 48 ч, в группе нифедипина с  $8,3 \pm 0,5$  до  $5,9 \pm 0,4$  за 48 ч. Бисопролол был в  $\sim 2$  раза более эффективным, чем нифедипин ( $p < 0,0001$ ). В группе бисопролола отмечена статистически значимо большая частота ответа на терапию по сравнению с нифедипином. Только при лечении бисопрололом произошло достоверное выраженное снижение утреннего пика ишемических явлений. Удвоение дозы препаратов привело к незначительной положительной динамике в обеих группах. В ходе исследования TIBBS также оценивали прогностическую значимость указанных схем лечения: выявлено более выраженное положительное влияние на прогноз терапии бисопрололом по сравнению с нифедипином — частота ССО в группах составила 22,1% и 33,1%, соответственно, ( $p = 0,033$ ).

Заслуживает также внимания рандомизированное, проспективное, многоцентровое исследование DECREASE (the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [37], в котором у пациентов высокого риска, имеющих положительные результаты стресс-эхокардиографии с добутамином и подвергшихся реконструктивным сосудистым хирургическим вмешательствам на брюшном отделе аорты и артериях нижних конечностей, изучали влияние периоперационной  $\beta$ -адренергической блокады бисопрололом на частоту возникновения нефатальных ИМ и сердечно-сосудистую смертность в течение 30 сут. после оперативного лечения. Бисопролол в стартовой дозе 5 мг назначали не позже чем за 1 нед. до лечения, и его прием продолжался в течение 30 сут. после оперативного вмешательства. По итогам работы было выявлено, что на фоне терапии бисопрололом, в сравнении со стандартным лечением, общий показатель периоперационной смертности и частоты нефатальных ИМ был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже в 10 раз (!) —

3,4% и 34%, соответственно. ОР развития нефатальных ИМ и смерти от сердечно-сосудистых событий для пациентов, получающих бисопролол, оказался существенно ниже и составил 0,09 — 95% ДИ 95% 0,02-0,37.

Возвращаясь к вопросу лечения ХСН и применения при ней  $\beta$ -АБ в принципе и бисопролола в частности, следует в очередной раз обратиться к актуальным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению сердечной недостаточности от 2016г [20]. В этом документе указывается, что  $\beta$ -АБ, во-первых, уменьшают смертность и заболеваемость у пациентов с симптомной ХСН безотносительно к сопутствующей терапии иАПФ и, в большинстве случаев, диуретиками, во-вторых, приводится мнение экспертов о необходимости сочетанного назначения  $\beta$ -АБ и иАПФ у больных с ХСН, и, в-третьих,  $\beta$ -АБ рекомендуются к назначению пациентам с ИМ в анамнезе и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ для снижения риска смерти.

Что касается применения именно бисопролола у больных с ХСН, то здесь необходимо привести результаты группы исследований CIBIS (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Studies), включающих в себя три широкомасштабных, рандомизированных клинических исследования [38-40].

CIBIS I [38] представляло собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование влияния бисопролола на выживаемость больных с ХСН. В работе принял участие 641 пациент с ХСН III и IV функциональных классов по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ <40%, которые находились на терапии иАПФ в сочетании с диуретиками. Больные были рандомизированы на группу (n=320), получавшую бисопролол в стартовой дозе 1,25 мг с возможностью ее увеличения до 2,5 мг через 48 ч и до 5 мг через 1 мес. после начала лечения, и группу (n=321) плацебо. Средний период наблюдения составил 1,9 лет. В CIBIS I было показано, что бисопролол достоверно улучшает функциональный статус пациентов — на фоне его приема в сравнении с группой плацебо у меньшего числа больных развивалась декомпенсация ХСН, требовавшая госпитализации в стационар ( $p<0,01$ ); прием этого  $\beta$ -АБ сопровождался уменьшением выраженности симптомов ХСН минимум на один функциональный класс у статистически значимо ( $p=0,04$ ) большего числа пациентов по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе бисопролола наблюдалась тенденция к снижению общей смертности, внезапной сердечной смерти и смерти, связанной с желудочковой тахикардией.

В исследование CIBIS II [39] сходным образом включали пациентов с ХСН III и IV функционального класса и ФВ ЛЖ <35%, получавшие иАПФ

в сочетании с диуретиками. Исследование так же, как и CIBIS I, было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, однако более масштабным — группу бисопролола составили 1327 больных, группу плацебо — 1320.  $\beta$ -АБ назначали в начальной дозе 1,25 мг/сут., в последующем она могла быть увеличена до 10 мг. Средний период наблюдения равнялся 1,3 года. CIBIS II было прекращено досрочно после второго промежуточного анализа в силу того, что бисопролол привел к существенному снижению смертности. В группе бисопролола в сравнении с плацебо была достоверно ниже (на 34%) общая смертность — 11,8% и 17,3% в группе бисопролола и плацебо, соответственно; ОР для группы бисопролола 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81 ( $p<0,0001$ ); число внезапных сердечных смертей — 3,6% и 6,3% в группе бисопролола и плацебо, соответственно; ОР для группы бисопролола 0,56; 95% ДИ 0,39-0,80 ( $p=0,0011$ ); частота госпитализаций по любой причине ( $p<0,0006$ ) и частота госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН ( $p<0,0001$ ).

CIBIS III [40] представляло собой первое сравнительное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, проспективное исследование с маскированными конечными точками, оценивающее безопасность и эффективность стартового лечения ХСН в виде монотерапии  $\beta$ -АБ бисопрололом или иАПФ эналаприлом. В работе приняли участие 1010 пациентов, которые были рандомизированы на две группы по 505 человек в каждой. Больные первой группы получали бисопролол в начальной дозе 1,25 мг/сут. однократно, пациенты второй — эналаприл 2,5 мг дважды в сут. Доза препаратов титровалась с интервалами в 2 нед. с учетом переносимости лечения. Максимально возможные дозы бисопролола и эналаприла составляли 10 и 20 мг/сут., соответственно. Период монотерапии в обеих группах длился 6 мес. Сразу же после его окончания к схеме лечения в первой группе добавляли эналаприл, а во второй группе — бисопролол. Титрация доз добавляемых к монотерапии препаратов производилась таким же образом, как и на первом этапе исследования. Комбинированное лечение продолжалось с 6-го по 24-ый мес. Эффективность стратегий терапии в двух группах оценивалась с точки зрения комбинированной конечной точки, представляющей собой смерть от любых причин или факт госпитализации пациента, а также с позиции наступления каждой из вышеуказанных составных частей первичной точки по отдельности. При анализе результатов всех пациентов, включенных в исследование, было показано, что стартовая терапия бисопрололом не уступает по эффективности начальному лечению эналаприлом: первичная конечная точка в группе стартовой терапии бисопролола возникла у 178 пациентов, в группе энала-

прила — у 186 человек — абсолютная разность — 1,6%, 95% ДИ 7,6-4,4%; ОР 0,94; 95% ДИ 0,77-1,16 ( $p=0,019$ ). Кроме того, при анализе субгруппы пациентов с ФВ ЛЖ <28%, стартовая терапия бисопрололом, в сравнении с эналаприлом, оказывала статистически значимо более благоприятное влияние на развитие первичной конечной точки — ОР 0,61, 95% ДИ 0,44-0,85 ( $p=0,003$ ). Еще одним результатом SIBIS III стал тот факт, что бисопролол также безопасен, как и эналаприл при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения ХСН.

Таким образом, высокоселективный  $\beta$ -АБ бисопролол — один из наиболее изученных представителей этого класса лекарственных препаратов. Он является препаратом первого выбора при лечении АГ, ИБС, ХСН и их сочетаний.

Представленный выше обширный массив результатов рандомизированных, клинических исследований, международных и российских клинических рекомендаций в очередной раз доказывают, что бисопролол и периндоприл можно рассматривать в качестве эталонных препаратов в классах  $\beta$ -АБ и иАПФ, соответственно, подтверждена их высокая эффективность и безопасность в качестве АГП первой линии при наличии у больного АГ сопутствующих ИБС и/или ХСН, равно как и при неосложненной АГ. Эти факты, как и следовало ожидать, побудили к созданию ФК периндоприла и бисопролола. Первой и на сегодняшний день единственной ФК иАПФ и  $\beta$ -АБ, сочетающей в себе уникальные свойства периндоприла и бисопролола, стал Престилол, зарегистрированный на территории России в конце 2017г и выпускаемый компанией Сервье (Франция). Несмотря на то, что такая ФК является инновационной, результаты клинических исследований свидетельствуют о высоком потенциале комбинированного лечения периндоприлом и бисопролом у пациентов с АГ. Ниже представлены эти данные.

Был проведен специальный *post hoc* анализ [41] исследования EUROPA [12], целью которого являлась оценка влияния добавления периндоприла к терапии  $\beta$ -АБ на частоту развития ССО и смертности от них у пациентов со стабильной ИБС. Исходно в исследовании EUROPA  $\beta$ -АБ получали 7534 пациента, из них 3789 больным к терапии был добавлен периндоприл, остальные 3745 человек получали плацебо в сочетании с  $\beta$ -АБ. Также необходимо отметить, что 67% пациентов, включенных в субанализ, перенесли ранее ИМ; у 32% была сопутствующая АГ, которую, согласно протоколу исследования, диагностировали при уровне АД  $\geq 160/90$  мм рт.ст. или на основании факта приема АГП. Кроме того, среди пациентов, перенесших в анамнезе ИМ, и/или у которых ранее производилась реваскуляризация миокарда, у 57% лиц имела место АГ, диагностированная на основании уровня

АД  $>140/90$  мм рт.ст. В итоге было установлено, что по сравнению с монотерапией  $\beta$ -АБ сочетанное применение  $\beta$ -АБ и периндоприла приводит к статистически значимому снижению на 24% частоты возникновения первичной конечной точки — смерть от ССО, нефатальный ИМ и успешные реанимационные мероприятия в связи с остановкой сердца, в сравнении с приемом  $\beta$ -АБ и плацебо — ОР 0,76; 95% ДИ 0,64-0,91 ( $p=0,002$ ); статистически значимому снижению на 28% частоты развития ИМ — ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,88 ( $p=0,001$ ); статистически значимому уменьшению на 45% числа госпитализаций по поводу симптомов ХСН — ОР 0,55; 95% ДИ 0,33-0,93 ( $p=0,025$ ). Частота серьезных побочных эффектов как в группе периндоприла, так и в группе плацебо была низкой.

В 2017г был выполнен [42] ретроспективный объединенный анализ индивидуальных данных, цитировавшихся выше трех крупнейших клинических исследований (ADVANCE: 11440 пациентов с сахарным диабетом 2 типа; EUROPA: 12218 пациентов со стабильной ИБС; PROGRESS: 6105 пациентов с перенесенным МИ или транзиторной ишемической атакой) со схемой терапии, основанной на периндоприле, и оценкой влияния на конечные точки. Анализ результатов производили с учетом предшествующей терапии  $\beta$ -АБ. Из 11418 больных, принимавших  $\beta$ -АБ, 5838 (51%) человек имели АГ. Первичная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ и МИ. Вторичная конечная точка была представлена состояниями, входящими в первичную точку в сочетании с общей смертностью. Кумулятивная частота первичной конечной точки в среднем за 4 года была статистически значимо ( $p<0,01$ ) ниже в группе  $\beta$ -АБ/периндоприл (9,6%; 545/5700 пациентов) по сравнению с группой  $\beta$ -АБ/плацебо (11,8%; 676/5718 пациентов). По сравнению с плацебо, добавление периндоприла к текущей терапии  $\beta$ -АБ снижало относительный риск первичной конечной точки на 20%, нефатального ИМ на 23%, общей смертности на 22%. В подгруппе пациентов с АГ, принимавших  $\beta$ -АБ, различия для первичной конечной точки и сердечно-сосудистых конечных точек также были статистически значимыми (за исключением конечной точки в виде МИ). Исходя из результатов данного субанализа, можно сделать вывод о том, что положительное влияние периндоприла в виде снижения смертности дополняет кардиопротективные эффекты  $\beta$ -АБ. Такое воздействие периндоприла было выражено и у больных АГ, что, вероятно, объясняется аддитивным эффектом и комплементарным механизмом действия  $\beta$ -АБ и данного иАПФ.

При изучении [43] антигипертензивной эффективности и влияния на воспалительный потенциал моноцитной терапии периндоприлом, бисопрололом

и их комбинацией у 67 пациентов с легкой и умеренно выраженной АГ. Были сформированы три группы: больные (n=23) первой группы получали бисопролол в дозе 5 мг/сут., пациенты (n=22) второй группы — периндоприл в дозе 5 мг/сут., больные (n=22) третьей группы принимали комбинацию бисопролола и периндоприла в тех же дозах. Всем больным исходно и после 1 мес. наблюдения выполняли СМАД. В результате было показано, что комбинированная терапия бисопрололом и периндоприлом более эффективно снижала среднесуточное САД и ДАД по сравнению с монотерапией данными препаратами. Кроме того, был продемонстрирован противовоспалительный эффект периндоприла и бисопролола, заключающийся в снижении концентрации интерлейкинов-1 $\beta$ , -6, хемотаксанта моноцитов первого типа, фактора некроза опухолей- $\alpha$  и повышении уровня интерлейкина-10.

Таким образом, с учетом обширной доказательной базы, высокой клинической эффективности и безопасности периндоприла и бисопролола, новая и в настоящее время единственная уникальная ФК данных препаратов (препарат Престилол, Сербье, Франция) имеет показания к применению у широкого круга пациентов с АГ, в первую очередь у боль-

ных сочетанной ИБС и/или ХСН. Престилол может с успехом применяться и при неосложненной АГ, одним из центральных патогенетических механизмов которой является гиперактивация симпатической нервной системы, что обуславливает повышение ЧСС. Гиперсимпатикотония и, следовательно, повышенная ЧСС (>80 уд./мин) очень часто наблюдается при предиабете, объединяющем в себе гипергликемию и/или нарушение толерантности к глюкозе, метаболическом синдроме, у лиц с ожирением/избыточной массой тела, сахарном диабете, а также у женщин в перименопаузе и у пациентов с так называемой стресс-индуцированной АГ. Учитывая доказанное благоприятное влияние на прогноз и взаимодополняющее действие компонентов Престилола, можно ожидать, что его появление на российском фармацевтическом рынке будет способствовать снижению смертности и частоты возникновения ССО у пациентов на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (АГ — ИБС — ХСН), более эффективному контролю АД, а также повышению качества их жизни.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6 (1): 9-18. DOI: 10.1002/cpdd.309.
- WHO. A global brief on hypertension. 2013. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)
- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension In Russ. Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the In Russ. Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. and Research Team members. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension pifagor IV: physicians compliance. *Russ J Cardiol* 2015; 1 (117): 59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др., и группа исследователей. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии Пифагор IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал* 2015; 1 (117): 59-66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
- Leonova MV. Perindopril Arginin: Novel Drug Form of a Well Known Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor. *Kardiologiya* 2008; 48 (10): 65-70. (In Russ.) Леонова М.В. Периндоприл аргинин: новая лекарственная форма хорошо известного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология* 2008; 48 (10): 65-70.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- Ostroumova OD, Dudaev VA, Fomina VM. Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: Making the Right Choice of Treatment. *Lechebnoe delo* 2014; 4: 41-9. (In Russ.) Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Фомина В.М. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты. *Лечебное дело* 2014; 4: 41-9.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
- Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (2): 159-63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.073.
- Bots M, Remme W, Luscher T, et al. ACE inhibition and endothelial function: The PERFECT study, sub study of the EUROPA trial: Main findings. *J Hypertens*. 2005; 23 (suppl 2): S21. Abstract 3B.4.
- Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26 (14): 1369-78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225.
- Brugts JJ, de Maat MP, Boersma E, et al. EUROPA-PERGENE investigators. The rationale and design of the PERindopril GENetic association study (PERGENE): a pharmacogenetic analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23 (2): 171-81. DOI: 10.1007/s10557-008-6156-1.
- Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT--perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial

- dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (1): 83-91.
18. Brugts JJ, Boersma E, Deckers JW, et al. Abstract 5066: The Treatment Effect of Perindopril is Consistent in All Patients with Vascular Disease or High Risk of Vascular Disease: A Combined Analysis of Three Perindopril Trials. *Circulation* 2008; 118: S\_1138.
  19. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166 (6): 659-66. DOI: 10.1001/archinte.166.6.659.
  20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
  21. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250.
  22. Clinical pharmacology: Textbook. Ed. V. G. Kukes. 3rd edition, revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media. 2006. 944 p.: fig. p. 243-56. (in Russ.) Клиническая фармакология: Учеб./Под ред. В. Г. Кукеса. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 944 с.: ил. с. 243-56. ISBN 5-9704-0287-7.
  23. Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the  $\beta$ -adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8: Suppl 2: 11: 36-40. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00006.
  24. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94 (2): 181-7. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90181-N.
  25. Parrinello G, Paterna S, Torres D, et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (9): 591-600. DOI: 10.2165/11315250-000000000-00000.
  26. Hiltunen TP, Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). *Am J Hypertens* 2007; 20 (3): 311-8. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.09.006.
  27. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27 (3): 461-7. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832220ea4.
  28. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; 8 (9): e72102. DOI: 10.1371/journal.pone.0072102.
  29. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65 (6): 1372-407. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000018.
  30. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, et al.; Document Reviewers, Knutti J, Valgimigli M, Bueno H, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
  31. Wagner G. Summary of short-and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8 (Suppl.11): S160-6. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00029.
  32. Prager G, Wagner G. Wirkung von Bisoprolol bei koronarer Herzkrankheit. Einfluß auf Herz-Kreislauf-Parameter und ischämische ST-Streckensenkung: Untersuchungen zur Wirkungsdauer. *Dtsch Med Wschr (DMW)* 1984; 109: 1914-7.
  33. Prager G, Bethge H, Wagner G. Therapeutischer Dosisbereich von Bisoprolol während Langzeittherapie bei Angina-pectoris-Patienten. *Herz/Kreisl* 1988; 12: 505-10.
  34. de Muinck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LLM, Lie KI, on behalf of the MIRSA Study Group. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 870-5. DOI: 10.1097/00005344-199206000-00005.
  35. Portegies MCM, Brouwer J, Ven LLMVD, et al. Effects of bisoprolol and isosorbide dinitrate on the circadian distribution of myocardial ischemia. *Current therapeutic research-Clinical and experimental* 1995; 56 (12): 1225-36. DOI: 10.1016/0011-393X(95)85066-X.
  36. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *JACC* 1995; 25 (1): 231-8. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00345-Q.
  37. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (24): 1789-94. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402.
  38. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90 (4): 1765-73. DOI: 10.1161/01.CIR.90.4.1765.
  39. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
  40. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112 (16): 2426-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
  41. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015; 170 (6): 1092-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.018.
  42. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31 (4): 391-400. DOI: 10.1007/s10557-017-6747-9.
  43. Madej A, Buldak L, Basiak M, et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11): 686-94. DOI: 10.5414/CP17686.

## Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди медицинских работников

Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Томск, Россия

В обзоре представлены результаты клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающие высокую распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди медицинских работников, их не редкое сочетание и, как следствие, пагубное влияние на здоровье. Анализ литературных данных обосновывает перспективность будущих многолетних популяционных исследований эпидемиологии, возрастного диапазона, зависимости от должности основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди медицинских работников, организаций различных превентивных технологий, что, несомненно, скажется не только на улучшении их здоровья, качества жизни,

но и, как следствие, повысит эффективность оказания медицинской помощи в целом.

**Ключевые слова:** хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, медицинские работники.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):96–104  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-96-104>

Поступила 23/12-2017

Принята к публикации 26/02-2018

### The prevalence of chronic non-communicable diseases risk factors among medical staff

Kobyakova O. S., Kulikov E. S., Deev I. A., Almikееva A. A., Pimenov I. D., Starovoytova E. A.  
Siberian State Medical University (SSMU). Tomsk, Russia

In the review, the results provided of clinical and epidemiological trials confirming high prevalence of the risk factors of chronic non-communicable diseases among medical workers, common comorbidity and hence adverse influence on the health. Analysis of literature data underscores the necessity of further long term populational studies of epidemiology, age range, relation to occupation positions, for the main risk factors. Organization of various preventive events is required, that

obviously will impact not only health state and life quality, but furthermore, will increase medical care in general.

**Key words:** chronic non-communicable diseases, risk factors, medical workers.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):96–104  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-96-104>

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМТ — избыточная масса тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

### Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются причиной 68% (~38 млн человек в год) всех случаев смерти среди населения и включают в себя сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические заболевания, хронические респираторные болезни, а также сахарный диабет (СД) [1]. При этом остается высоким показатель преждевременной смертности: каждый четвертый (9 млн из 38) умирает, не достигнув 60 лет [1]. Поэтому в настоящее время ХНИЗ рассматриваются Всемирной орга-

низацией здравоохранения (ВОЗ) как приоритетная проблема. Ответом ВОЗ на эпидемию ХНИЗ служит профилактика заболеваний и контроль факторов риска (ФР) их развития [2].

Множество факторов, которые влияют на появление ХНИЗ, принято делить на два типа: изменяемые поведенческие — курение, злоупотребление алкоголем, несбалансированное питание, низкая физическая активность, а также метаболические факторы — избыточная масса тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 426-10-20

e-mail: [alisa.almikeeva@gmail.com](mailto:alisa.almikeeva@gmail.com)

[Кобякова О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, Куликов Е. С. — д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Деев И. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Альмикеева А. А.\* — аспирант кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Пименов И. Д. — ординатор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Старовойтова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии].

гипергликемия. Одним из важных способов борьбы с этой проблемой является комплекс мероприятий, ориентированный на коррекцию модифицируемых ФР и популяризацию здорового образа жизни (ЗОЖ). В этой связи наличие информации о распространенности ФР ХНИЗ в популяции служит необходимым параметром при планировании профилактических мероприятий.

Большое количество эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности ФР ХНИЗ в общей популяции. Например, по итогам Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака — GATS (Global Adult Tobacco Survey) в 2009г, РФ занимает лидирующее место по распространенности табакокурения в мире. Распространенность табакокурения в РФ среди взрослого населения составила 43,9 млн (39,1%) человек, из них 30,6 млн человек — мужчины и 13,3 млн человек — женщины [3]. Согласно последним данным ВОЗ, общее потребление алкоголя в год на душу населения в России в возрасте  $\geq 15$  лет составляет 15,7 л чистого этанола: 11 л учтенного алкоголя и 4,7 л неучтенного) [2]. Не менее критично обстоят дела с частотой распространения других ФР в общей популяции.

Одной из особых медико-социальных групп являются медицинские работники, которые подвержены негативному воздействию различных факторов производственной среды: нервно-эмоциональному напряжению, контакту с биологическими и химическими агентами, перенапряжению аналитаторных систем, имеют особые условия труда, к которым следует отнести суточный режим работы и высокий риск травматизма [4]. Комплексное воздействие таких факторов наряду с психическим и эмоциональным перенапряжением может привести к поведенческим изменениям и, как следствие, более высокой распространенности ФР ХНИЗ. В этой связи был проведен обзор отечественных и зарубежных исследований распространенности различных ФР ХНИЗ среди медицинских работников разных стран.

## Табакокурение

Содержащиеся в табачном дыме токсические вещества увеличивают риск развития ССЗ, бронхолегочных, онкологических и других заболеваний, что приводит к высокой смертности, а также увеличивает риск преждевременной смерти на 64% [2]. По данным ВОЗ, ежегодно из-за употребления табака умирает  $>5$  млн человек, и при сохранении нынешних темпов потребления табачных изделий количество ежегодных случаев смерти к 2030г составит  $>8$  млн [2].

Несмотря на то, что медицинские работники лучше других осведомлены о воздействии курения на организм, эта привычка широко распространена

в социальной группе. Например, согласно исследованиям, проведенным в Армении (2012) и Иране (2013), страдают никотиновой зависимостью 31,2% и 21,2% медицинских работников, соответственно [5, 6].

В то же время, во многих странах Европы распространенность курения среди медработников ниже, чем в общей популяции, и имеет тенденцию к снижению. В частности, в Италии количество курящих врачей, подверженных пагубной привычке, всего 16,4% [7].

Мировые исследования продемонстрировали влияние гендерного аспекта на распространенность табакокурения. По результатам анкетирования ( $n=152$ ) в Бахрейне, соотношение курящих врачей, мужчин и женщин, составило 10:1 [8], аналогичные данные получены также в Лаосе ( $n=855$ ), в этой стране курение также шире распространено среди лиц мужского пола — 17,3% vs 0,4% [9].

Масштабное исследование, проведенное в Китае в 2008г, было посвящено распространенности табакокурения среди врачей-кардиологов ( $n=4032$ ). Анализ анкет выявил 15,2% курящих кардиологов, а также показал, что у мужчин эта привычка встречалась в 3 раза чаще, чем у женщин. Интересно, что показатели метаболических изменений у этой группы мужчин: гиперхолестеринемия, СД и гипертоническая болезнь, оказались значительно выше, чем у кардиологов без пристрастия к курению ( $p<0,01$ ) [10]. Подобные результаты продемонстрировали исследователи из НИИ пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России. Их задачей было определить влияние табакокурения на здоровье медицинских работников и сравнить эти показатели с результатами некурящих коллег. По результатам исследования были обнаружены выраженные отличия по липидному составу крови: значительное повышение липопротеидов очень низкой плотности: отношение рисков 0,55; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,39-0,935 у курильщиков и отношение рисков 0,43, 95% ДИ 0,345-0,605 у тех, кто не курит ( $p<0,001$ ); гликемия натощак  $>5,6$  ммоль/л у курильщиков по сравнению с некурящими медработниками — 28% и 16%, соответственно [11].

По официальным данным в России показатель распространенности табакокурения среди врачей составляет 35,1% у мужчин и 15,7% у женщин [12]. При этом многочисленные отечественные исследователи приводят данные, что табакокурению чаще других подвержены хирурги, анестезиологи и врачи отделений интенсивной терапии, а также сотрудники скорой медицинской помощи. Согласно исследованию, проведенному в Иркутской области в 2008г, распространенность табакокурения среди врачей, работающих в хирургических отделениях, составила 50,8%, среди врачей скорой медицинской

помощи — 49,2% и врачей отделения интенсивной терапии — 55,2% [13]. В публикации [14] (2012г) приводятся данные, что табачная зависимость в полтора раза выше у хирургов, чем у терапевтов ( $p < 0,05$ ). По-видимому, большая распространенность табакокурения среди указанных специальностей связана с тем, что эти группы врачей испытывают большую психическую и физическую нагрузку, а курение используется как средство для снятия эмоционального перенапряжения.

Таким образом, результаты зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о высокой распространенности табакокурения среди медицинских работников во многих странах, при этом курение более характерно для мужчин в популяции врачей-хирургов и врачей интенсивных отделений.

### Злоупотребление алкоголем

Алкоголь занимает третье место в мире среди ведущих ФР ХНИЗ и преждевременной смертности по данным ВОЗ и является причиной 3,3 млн случаев смертей в год, что составляет 5,9% всех летальных исходов [2].

Согласно результатам зарубежных исследований врачи склонны к злоупотреблению алкоголем. Группой датских исследователей (2016) был проведен опрос среди 1841 врача, оказалось, что по результатам теста AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) — теста для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя; он содержит 10 утверждений, которые требуется оценить по 5-балльной шкале Ликерта от 0 “никогда” до 4 “ежедневно или почти ежедневно”, опасным считается употребление алкоголя при сумме баллов  $\geq 8$ ; 18,8% медицинских работников потребляли опасное количество алкоголя, что было связано с высоким уровнем алекситимии — затруднении в определении собственных эмоций, телесных ощущений ( $p < 0,001$ ), а также синдромом эмоционального выгорания: эмоциональным истощением ( $p < 0,001$ ), обезличиванием ( $p < 0,001$ ) и низким уровнем личных достижений ( $p = 0,008$ ) [15].

Результаты исследований в различных странах демонстрируют тенденцию к чрезмерному употреблению алкоголя врачами хирургического профиля и интенсивной терапии. В общенациональном перекрестном исследовании, проведенном на территории Дании в 2014г, из 4 тыс. врачей 24% злоупотребляющих алкоголем — врачи-терапевты и неотложной помощи [16]. В Германии в 2008г оценивали употребление алкоголя среди врачей ( $n = 1917$ ). Оказалось, что опасное употребление алкоголя отмечено у 23,8% хирургов, 24,8% анестезиологов и 34,2% урологов [17].

Анализ отечественных публикаций также продемонстрировал, что опасное употребление алко-

голя распространено преимущественно среди лиц хирургических специальностей. Исследование, выполненное в Забайкальском крае ( $n = 383$ ), с использованием клинического опросника выявления и оценки невротических состояний, показало, что алкогольными расстройствами страдают 28,4% хирургов, 12,2% онкологов, 9,4% врачей скорой помощи 8,4% терапевтов, 5% психиатров и 3% акушеров-гинекологов. Среди не злоупотребляющих алкоголем оказались преимущественно врачи терапевтических специальностей ( $p < 0,001$ ), в то время как алкогольная зависимость более выражена, в основном у хирургов ( $p < 0,01$ ) [18]. Аналогичная картина наблюдается в Якутске ( $n = 330$ ) — наиболее опасное потребление алкоголя имело место среди хирургов и анестезиологов — 46,3% и 43,3%, соответственно. Среди других врачебных специальностей этот показатель составил — 30,7% и 15,1%, соответственно [19].

Таким образом, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, наиболее высокая распространенность употребления алкоголя определена среди врачей хирургического и анестезиологического профилей, а также отмечается тенденция к увеличению употребления алкоголя у женщин-врачей, при этом, в отличие от курения, эта привычка формируется в более позднем возрасте.

### Несбалансированное питание

Согласно данным ВОЗ, ~1,7 млн случаев смертей в год от ССЗ связаны с несбалансированным питанием, избыточным потреблением трансжирных кислот и поваренной соли [2]. По данным зарубежных и отечественных исследователей в области питания, медицинские работники, как и представители общей популяции, не придерживаются принципов здорового питания.

Исследование ученых из Пакистана показало, что из 1190 опрошенных медицинских работников только один питается в соответствии с директивами USDA (United States Dietary Guidelines) — Диетические рекомендации США, в то время как другие медработники потребляют больше белковой пищи, чем фруктов, молочных и растительных продуктов [20]. Анализ результатов, проведенных в Венгрии с помощью онлайн анкетирования ( $n = 186$ ), показал, что врачи, работающие в стационаре, пьют больше кофе ( $p = 0,034$ ) и энергетических напитков по сравнению с общей популяцией ( $p = 0,018$ ), а питаются рационально только по выходным ( $p = 0,032$ ) [21]. Еще один опрос, проведенный в ЮАР ( $n = 109$ ), показал, что каждый второй медработник (51%) отказывался от утреннего приема пищи, каждый пятый (21%) не обедал и каждый девятый (11%) не ужинал. При этом рацион врачей в ЮАР характеризуется регулярным употреблением мясных (91%), молочных продук-

тов (74%), алкоголя (65%), кофе (64%), продуктов с повышенным содержанием сахара (60%) и газированных напитков (55%), а большинство врачей редко употребляет фрукты и овощи — 77% и 73%, соответственно, или пьет воду (68%), большинство участников редко употребляли цельнозерновые продукты (53%) и продукты с высоким содержанием клетчатки (61%) [22].

Результаты исследований отечественных авторов свидетельствуют о том, что медицинские работники уделяют недостаточно внимания своему питанию; исследование [23] показало, что у 2/3 медработников питание характеризуется нерегулярностью, недостаточностью кратности приема горячей пищи в течение дня, а также отсутствием полноценного завтрака, а каждый пятый из опрошенных врачей злоупотребляет кофеинсодержащими напитками, что увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анкетирование в Твери с участием 101 медработника, показало, что только половина опрошенных употребляет суточную норму хлебобулочных изделий и фруктов, треть опрошенных — норму овощей, и лишь 46,5% употребляли вышеперечисленные продукты ежедневно, а 50,5% — еженедельно. При этом каждый второй медицинский работник Тверской области дополнительно досаливал пищу, а каждый двадцатый медик употреблял консервированные или сырокопченые продукты питания [24].

Интересно, что по результатам многих исследований существуют гендерные различия в характере питания среди медицинских работников. В уже упомянутом венгерском исследовании показано, что мужчины-врачи потребляют больше алкоголя ( $p=0,003$ ), красного мяса ( $p<0,001$ ) и горячих блюд ( $p=0,018$ ), чем женщины-врачи [21]. Опрос, проведенный в ЮАР ( $n=109$ ), показал значительную корреляцию между полом и потреблением некоторых видов продуктов питания; по мере увеличения употребления молочных продуктов ( $r=1,254$ ,  $p=0,008$ ), фруктов ( $r=1,169$ ,  $p=0,078$ ), кофе ( $r=1,80$ ,  $p=0,061$ ) корреляция смещается в сторону женского пола [22]. Исследователями из Китая показано, что студенты-медики мужского пола чаще склонны пропускать завтрак — 41,7% vs 23,5% [25].

Важным остается вопрос — с чем связано нерациональное питание среди медицинских работников. По мнению самих респондентов, основными причинами нерационального питания являются недостаток материальных средств и дефицит времени [23]. Еще одним фактором для нерационального питания может быть то, что на рабочем месте более доступны чипсы, фаст-фуд и газированные напитки, а не фрукты и овощи [25].

Преыдушие исследования в основном показали, что врачи склонны к несбалансированному питанию, однако существуют исследования, кото-

рые демонстрируют противоположную картину. Исследование, проведенное на территории Вологодской области ( $n=333$ ), показало, что большая часть врачей употребляет свежие фрукты ежедневно или несколько раз в неделю, из них ежедневно потребляют фрукты 42,2% врачей, 56,0% среднего и 40,3% младшего медицинского персонала. Несколько раз в неделю потребляют свежие фрукты 33,3% врачей, 27,1% средних и 29,9% младшие медработники. Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов ( $\geq 400$  г) отметили всего 17,6% врачебного состава, 23,7% средних и 10,0% младших медработников ( $n=333$ ) [26].

Таким образом, алиментарный статус медицинских работников характеризуется нерегулярностью и несбалансированностью, а основными предпосылками для этого служат недостаток времени и материальных средств.

### Низкая физическая активность

Согласно данным ВОЗ низкая физическая активность ассоциирована с развитием ССЗ, СД 2 типа, ожирения, рака толстого кишечника и молочной железы, остеопороза и депрессии, а также является причиной 2 млн случаев смертей в год [2].

Результаты многих эпидемиологических работ свидетельствуют о недостаточно высоком уровне физической активности у врачей. В Бахрейне из 152 опрошенных, только 29,6% врачей сообщили, что выполняют физические упражнения  $>30$  мин в нед., и только 13% респондентов регулярно уделяют физической активности  $>5$  дней в нед. [27]. Исследование, проведенное на территории Индии (2015г), включало анкетирование 110 стоматологов, оказалось, умеренно активны лишь 37,65% врачей, в то время как в общей популяции этот показатель был равен 44,84%. Интересно, что при этом стоматологи страдают гиподинамией и ожирением меньше, по сравнению с общим населением ( $p<0,05$ .) Аналогичные результаты получили ученые из Юго-Западной Нигерии — из 200 медицинских работников только 20,8% имели адекватную физическую активность и 71,3%, страдали от ИМТ [28]. Еще в одной работе из Саудовской Аравии показано, что из 315 врачей 68,4% имеют низкий уровень физической активности ( $\leq 600$ -МЕТ мин/нед.) [29].

Исследования в России показывают, что физическая активность большинства работников лечебных учреждений существенно снижена. Регулярно занимаются физкультурой и спортом не менее 4 ч в нед. всего 8,3% медицинских работников, от 1 до 3 ч — 19,8%, при этом 64,2% совсем не занимаются поддержанием физической активности, всего 26% медработников выполняют утреннюю зарядку, и только 1,5% делают ее ежедневно [23].

Тем не менее, есть исследования, по результатам которых медицинские работники уделяют

физической активности достаточное внимание. В США в 2009г был проведен опрос среди медицинских работников. Оказалось, что из 1949 человек 84,8% лечащих врачей и 84% студентов-медиков более физически активны, чем обычные жители (73,2%) [30]. Достаточно высокий уровень физической активности наблюдается по данным европейских исследователей. Например, ученые в 2015г показали, что из 106 врачей первичного звена умеренная физическая активность была у 65,2% опрошенных врачей, при этом представители этой категории значительно чаще дают советы пациентам повысить свою физическую активность, по сравнению с другими коллегами ( $p < 0,01$ ) [31]. Анализ данных из Майорки показал, что из 146 врачей первичного звена 80,8% занимаются физическими упражнениями, и помимо физических упражнений рекомендуют следовать ЗОЖ своим пациентам [32]. Аналогичные сведения приводят ученые из Эстонии — среди 198 семейных докторов-женщин у 92% отмечается умеренная или даже высокая физическая активность, и они чаще рекомендуют пациентам вести ЗОЖ [33].

По данным некоторых авторов, физически активны и средние медицинские работники; в Саудовской Аравии, среди 412 медсестер физически активны 248 (60,2%) человек [34].

Информация зарубежных исследователей касательно физической активности медицинских работников противоречива и отличается в зависимости от страны, хотя по данным некоторых исследователей, врачи первичного звена регулярно занимаются физическими упражнениями и дают советы своим пациентам следовать ЗОЖ. Что касается медицинских работников в России, то физическая активность у этой социальной группы снижена.

## Метаболические ФР

Метаболические ФР — ИМТ, АГ, дислиппротеидемия и гипергликемия, приводят к повышению риска ХНИЗ и широко распространены не только в общей популяции, но и среди медицинских работников. Среди работников первичного звена частота гипергликемии составляет 3,5%, частота АГ — 44%, гиперхолестеринемии — 69,3%, ИМТ и ожирения — 41,1% и 19,9%, соответственно [35]. Ниже представлены результаты эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ИМТ/ожирения, АГ, дислиппротеидемии и гипергликемии среди медицинских работников различных стран и РФ.

**ИМТ/ожирение.** Согласно данным ВОЗ, в 2014г >1,9 млрд людей >18 лет имели ИМТ, а 600 млн из них страдали ожирением [2]. Мировые исследования продемонстрировали распространенность ИМТ и у медицинских работников. В Португалии, 2014г, при исследовании 712 работников первичного

звена у 38,6% была выявлена ИМТ, а 16,9% — страдали ожирением [36]. Аналогичные результаты получены в Нигерии (2015г), где из 300 медработников 44,7% имели ИМТ, а 27,3% — ожирение [37], по данным мексиканских исследователей (2015г) из 735 респондентов-медиков у 60% была выявлена ИМТ [38]. Что касается показателей по РФ, то в исследовании ( $n=333$ ), проведенном на территории Вологодской области, отмечено, что 34,4% медицинского персонала имеют ИМТ, а 17,5% — ожирение [26].

**АГ.** АГ остается одним из самых распространенных ФР ХНИЗ, в т.ч. среди медицинских работников. Исследование, проведенное в Нигерии, в котором приняли участие 231 медработник, выявило АГ у 21,3% мужчин и 23,8% женщин [39]. Опрос практикующих врачей ( $n=1426$ ), проведенный в Тайване, показал высокий риск развития АГ — отношение шансов (ОШ) 1,74; 95% ДИ 1,05-2,91 [40], а также гиперлипидемии — ОШ 1,43; 95% ДИ 1,23-1,67, чем среди населения в целом [41].

Исследования, посвященные распространенности АГ среди медицинских работников, проводились и на территории РФ. По опубликованным данным [42], выявлена высокая распространенность АГ среди 900 опрошенных врачей, эта патология встречается у 41,6% медиков. При изучении АГ (2009г) у работников первичного звена здравоохранения ( $n=348$ ), повышенное давление регистрировали у 44% работников [35]. В масштабном исследовании, проведенном в Красноярском крае, были обследованы 979 женщин-медиков. Оказалось, что у обслуживающего и младшего медицинского персонала распространенность АГ была выше, чем у медицинских работников среднего звена —  $56,2 \pm 6,2\%$  и  $31,9 \pm 2,9\%$  vs  $23,6 \pm 1,8\%$  соответственно ( $p=0,01$ ). У врачей-анестезиологов распространенность АГ была выше по сравнению с хирургами —  $80,0\%$  vs  $23,8\%$  ( $p=0,03$ ) и терапевтами —  $80,0\%$  vs  $34,1\%$  ( $p=0,068$ ) [43].

**Дислиппротеидемия.** Частота дислиппротеидемии в РФ составляет 3,7% у мужчин и 4,3% среди женщин трудоспособного возраста [35]. Среди 2347 врачей Москвы гиперхолестеринемия была обнаружена у 40% женщин и у 29,5% мужчин, при этом две трети врачей до проведения исследования не знали свой уровень холестерина [44]. Еще одно крупное исследование “Здоровье врачей”, в которое были включены 638 врачей, выявило гиперхолестеринемию у 45% участников [45]. В исследовании ( $n=699$ ), 2010г, было отмечено, что наиболее неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска имеет место у врачей хирургического профиля, чем у врачей других специальностей [46].

**Гипергликемия.** Гипергликемию в России среди трудоспособного населения имеют 1,8% мужчин и 2,2% женщин [46]. В то время как среди работни-

ков первичного звена частота этого показателя составляет 3,5% [35], при этом большинство врачей не следят за уровнем сахара крови. В широкомасштабном исследовании (n=2347), проведенном в РФ, не знают свой уровень глюкозы 38,4% мужчин и 28,8% женщин [47]. Исследование, проведенное в Иркутске, среди курящих и некурящих докторов (n=100 в каждой группе) показало корреляцию курения с повышенным сахаром крови. Так, гликемия натощак >5,6 ммоль/л чаще встречалась среди курильщиков по сравнению с некурящими медработниками — 28% и 16%, соответственно (p=0,021) [11].

## Обсуждение

Анализ отечественных и зарубежных публикаций продемонстрировал отличную от общей популяции распространенность ФР ХНИЗ среди медицинских работников. Особенности профессиональной деятельности медицинских работников влияют на уровень и структуру их заболеваемости — у медицинских работников преобладают заболевания системы кровообращения (21,7%), органов пищеварения (17,6%) и заболевания костно-мышечной системы (16,8%) [23].

Описанное выше является результатом взаимодействия совокупности различных факторов. Согласно международным рекомендациям практикующие врачи должны состоять на учете у специалиста общей практики и избегать самолечения, однако такие рекомендации не всегда соблюдаются, например, в Швейцарии только каждый пятый врач наблюдается у врача общей практики, а распространенность самолечения, согласно литературным источникам, превосходит 50% среди медицинских работников [48]. В то же время медицинские специалисты сталкиваются с рядом барьеров при обращении за медицинской помощью; они группируются следующим образом:

- барьеры “пациента” — сюда относят факторы, специфически связанные с врачом-пациентом, обращающимся за медицинской помощью, такие как смущение при обращении к коллеге, отсутствие времени и/или материальных средств, личностные факторы, а также наличие медицинских знаний позволяет врачам принимать свои симптомы как “несущественные”;
- барьеры “поставщика” — эта категория, прежде всего, содержит вопросы о конфиденциально-

сти информации о здоровье медицинского работника, а также барьер качества предоставляемой медицинской помощи, ведь медицинские работники способны лучше оценить качество предоставляемой помощи, в т.ч. и из личного опыта;

- “системные” барьеры — в эту категорию относят проблему структуры системы здравоохранения — длительные смены иногда физически затрудняют доступ врача к лечению, а также то, что медицинские работники не всегда знают, как получить доступ к надлежащей помощи, и как к ним отнесутся коллеги (по данным опросов, врач-пациент ожидает отношения к себе как к “обычному” пациенту, однако лечащий врач часто не мог удовлетворить это ожидание). К “системным” барьерам также относят культурный аспект, т.е. как относятся к болезни доктора внутри коллектива и окружающие (например, считается, что врачи должны быть здоровыми или контролировать свою болезнь) [49].

Вышеуказанные особенности приводят к тому, что у медицинских работников часто диагностируются заболевания в хронической стадии, а уровень смертности у работников здравоохранения в возрасте <50 лет выше, чем в среднем по стране [50].

## Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературы продемонстрировал, что в распространенности ФР ХНИЗ у медицинских работников имеется ряд отличий по сравнению с общей популяцией. По данным зарубежных авторов, более распространенными оказались гипергликемия, дислипидемия, низкая физическая активность, АГ и ИМТ, а табакокурение и злоупотребление алкоголем особенно сильно распространены среди врачей отделений интенсивной терапии и хирургических специальностей. В настоящее время является актуальным проведение широкомасштабного эпидемиологического исследования для оценки ФР ХНИЗ среди медицинских работников на территории России. Полученные данные станут основой для разработки комплексных профилактических мероприятий, что повысит качество жизни медицинских работников.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. The report on a situation in the field of noninfectious diseases in the world “Achievement of nine global purposes on the BOTTOM, shared responsibility” 2014. Geneva: WHO 2014. (In Russ.) Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире “Достижение девяти глобальных целей по НИЗ, общая ответственность” 2014. Женева: ВОЗ 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf).
2. Newsletter of WHO No. 355 “Noninfectious diseases” 2015. Geneva: WHO 2015. (In Russ.) Информационный бюллетень ВОЗ № 355 “Неинфекционные заболевания” 2015. Женева: ВОЗ 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru>.
3. Global survey of the adult population on tobacco consumption. 2009 Russian Federation. WHO/Ministry of Health and Social Development of the Russian

- Federation, 2010. (In Russ.) Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация, 2009. Страновой отчет. ВОЗ/Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2010. <http://whodc.mednet.ru/osnovnye-publikaczii/borba-s-tabakom/1963.html>.
4. Zueva LP, Petrova NA, Kolosovskaya EN, et al. The biological factor of working conditions in medical institutions and its impact on the health status of health workers. *Labor Medicine and Industrial Ecology* 1998; 5: 37-41. (In Russ.) Зюева Л.П., Петрова Н.А., Колосовская Е.Н. и др. Биологический фактор условий труда в лечебных учреждениях и его влияние на состояние здоровья медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология* 1998; 5: 37-41.
  5. Movsisyan NK, Varduhi P, Arusyak H, et al. Smoking behavior, attitudes, and cessation counseling among healthcare professionals in Armenia. *BMC Public Health* 2012; 12: 1028. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1028.
  6. Hoseainrezaee H, Khodabandeh S, Kheradmand A, et al. Frequency of Smoking and Specialized Awareness among Doctors and Nurses of Hospitals in Kerman, Iran. *Addict. Health* 2013; 5 (1-2): 51-6.
  7. Martínez C, Martínez-Sánchez JM, Antón L, et al. Smoking prevalence in hospital workers: meta-analysis in 45 Catalan hospitals *Gac. Sanit* 2016; 30 (1): 55-8. DOI: 10.1016/j.gaceta.2015.08.006.
  8. Borgam SM, Jassim G, Marhoon ZA, et al. Prevalence of tobacco smoking among health-care physicians in Bahrain. *BMC Public Health* 2014; 14. DOI: 10.1186/1471-2458-14-931.
  9. Vanphanom S, Morrow M, Phengsavanh A, et al. Smoking among Lao medical doctors: challenges and opportunities for tobacco control. *Tob Control* 2011; 20 (2): 144-50. DOI: 10.1136/tc.2009.035196.
  10. Yu JM, Hu DY, Jiang QW, et al. Smoking status in Chinese cardiovascular physicians in 2008. *Zhonghua. Yi Xue Za Zhi* 2009; 89 (34): 2400-3.
  11. Levina TV, Dzizinskii AA. The state of the cardiovascular system and bronchopulmonary systems in medical workers, depending on the status of smoking. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; 105 (6): 43-6. (In Russ.) Левина Т.В., Дзизинский А.А. Состояние сердечно-сосудистой системы и бронхолегочной систем у медицинских работников в зависимости от статуса курения. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2011; 105 (6): 43-6.
  12. Levshin VF, Slepchenko NI. Smoking among doctors and their willingness to help patients in quitting smoking. *Russian Medical Journal* 2009; 17 (14): 917-20. (In Russ.) Левшин В.Ф., Слепченко Н.И. Курение среди врачей и их готовность к оказанию помощи пациентам в отказе от курения. *Российский медицинский журнал* 2009; 17 (14): 917-20.
  13. Faytelson-Levina TB, Dzizinsky AA, Krasnova YuN. The prevalence of smoking among medical workers in the Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2008; 83 (8): 32-5. (In Russ.) Файтelson-Левина Т.В., Дзизинский А.А., Краснова Ю.Н. Распространенность табакокурения среди медицинских работников Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2008; 83 (8): 32-5.
  14. Kislov AI, Volkova EV. Peculiarities of prevalence and clinic of smoking among doctors of therapeutic and surgical profiles. *News of Higher Educational Establishments. The Volga region. Medical sciences* 2012; 1: 130-7. (In Russ.) Кислов А.И., Волкова Е.В. Особенности распространенности и клиники табакокурения среди врачей терапевтического и хирургического профилей. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2012; 1: 130-7. DOI: 10.17116/inevro201611611254-57.
  15. Pedersen AF, Sørensen JK, Bruun NH, et al. Risky alcohol use in Danish physicians: Associated with alexithymia and burnout? *Drug Alcohol Depend* 2016; 160: 119-26. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.12.038.
  16. Sørensen JK, Pedersen AF, Bruun NH, et al. Alcohol and drug use among Danish physicians. A nationwide cross-sectional study in 2014. *Dan Med J* 2015; 62 (9): A5132.
  17. Rosta J. Hazardous alcohol use among hospital doctors in Germany. *Alcohol* 2008; 43 (2): 198-203. DOI: 10.1093/alcalc/agm180.
  18. Govorin NV, Bodagova EA, Sakharov AV. The alcohol and neurotic disorders among physicians: the data of clinical epidemiologic study. *Russian medical Journal* 2013; 4: 29-32. (In Russ.) Говорин Н.В., Бодагова Е.А., Сахаров А.В. Алкогольные и невротические расстройства среди врачей. Данные клинико-эпидемиологического исследования. *Российский медицинский журнал* 2013; 4: 29-32.
  19. Grigoriev GI, Savvina NV. The main directions of prevention of the prevalence of risky and dangerous consumption of alcohol among health workers. *Bulletin of public health and public health of the Far East of Russia* 2013; 2. (In Russ.) Григорьев Г.И., Саввина Н.В. Основные направления профилактики распространенности рискованного и опасного потребления алкоголя среди медицинских работников. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России* 2013; 2. <http://www.fesmu.ru/voz/20132/201320.aspx>.
  20. Ahmad W, Taggart F, Shafigue MS, et al. Diet, exercise and mental-wellbeing of healthcare professionals (doctors, dentists and nurses) in Pakistan. *Peer J* 2015; 3. DOI: 10.7717/peerj.1250.
  21. Németh A. Health behaviour of doctors. *Orv Hetil* 2016; 157 (30):1198-206. DOI: 10.1556/650.2016.30488.
  22. Siyabonga H, Kunene, Nomathemba P, Taukobong. Dietary habits among health professionals working in a district hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2017; 9: 1. DOI: 10.4102/phcfm.v9i1.1364.
  23. Guryanov MS. The image and living conditions of medical workers. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina* 2009; 4: 507-10. (In Russ.) Гурьянов М.С. Образ и условия жизни медицинских работников. *Вестник РУДН. Серия: Медицина* 2009; 4: 507-10.
  24. Belik DU, Tyunova EA, Kirilenko NP, et al. Evaluation of nutrition of medical employees of terrya region, by results of the application. *Tver medical Journal* 2016; 2: 60-5. (In Russ.) Оценка питания медицинских работников Тверской области, по результатам анкетирования. Белик Д.Ю., Тиунова Е.А., Кириленко Н.П. и др. *Тверской медицинский журнал* 2016; 2: 60-5.
  25. Sun J, Yi H, Liu Z, et al. Factors associated with skipping breakfast among Inner Mongolia Medical students in China. *BMC Public Health* 2013; 13: 42. DOI: 10.1186/1471-2458-13-42.
  26. Dubel EV, Unguryanu TN. Assessment of behavioral risk factors of medical workers at multidisciplinary. *Health Risk Analysis* 2016; 14 (2): 60-7. (In Russ.) Дубель Е.В., Унгуряну Т.Н. Оценка поведенческих факторов риска медицинских работников медицинских работников многопрофильного стационара. *Анализ риска здоровью* 2016; 14 (2): 60-7. DOI: 10.21668/health.risk/2016.2.07.
  27. Borgam SM, Jassim GA, Marhoon ZA, et al. The lifestyle habits and wellbeing of physicians in Bahrain: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2015; 15. DOI: 10.1186/s12889-015-1969-x.
  28. Iwuala SO, Sekoni AO, Olamoyegun MA. Self-reported physical activity among health care professionals in South-West Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2015; 18 (6): 790-5. DOI: 10.4103/1119-3077.163275.
  29. Reshidi F. Level of Physical Activity of Physicians among Residency Training Program at Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, KSA 2014. *Int J Health Sci (Qassim)* 2016; 10 (1): 39-47.
  30. Stanford FC, Durkin MW, Blair SN, et al. Determining levels of physical activity in attending physicians, resident and fellow physicians and medical students in the USA. *Br J Sports Med* 2012; 46 (5): 360-4. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090299.
  31. Bandy AH, Want FA, Alris FF, et al. A Cross-sectional Study on the Prevalence of Physical Activity Among Primary Health Care Physicians in Aljouf Region of Saudi Arabia. *Mater Sociomed* 2015; 27 (4): 263-6. DOI: 10.5455/msm.2015.27.263-266.
  32. Fonseca M, Fleitas G, Tamborero G. Lifestyles of primary care physicians: perception and implications on cardiovascular prevention. *Semergen* 2013; 39 (8): 421-32. DOI: 10.1016/j.semerg.2013.01.006.
  33. Suija K, Pechter U, Maaroojs J, et al. Physical activity of Estonian family doctors and their counselling for a healthy lifestyle: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* 2010; 11. DOI: 10.1186/1471-2296-11-48.
  34. Al-Tannir MA, Kobrosly SY, Elbakri NK, et al. Prevalence and predictors of physical exercise among nurses. A cross-sectional study. *Saudi Med J* 2017; 38 (2): 209-12. DOI: 10.15537/smj.2017.2.15502.
  35. Karamnova NS, Kalinina AM, Grigoryan TsA, et al. Prevalence of factors forming total cardiovascular risk among primary health care providers. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6): 54-8. (In Russ.) Карамнова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6): 54-8.
  36. Campos-Matos I, Peralta-Santos A, Gomes B, et al. Body Mass Index assessment of health care professionals in a primary care setting in Portugal: a cross sectional study. *Acta Med Port* 2014; 27(5):609-14.
  37. Iwuala SO, Ayankogbe OO, Olatona FA, et al. Obesity among health service providers in Nigeria: danger to longterm health worker retention? *Pan Afr Med J* 2015; 22. DOI: 10.11604/pamj.2015.22.15586.
  38. Del Pilar Cruz-Domínguez M, González-Márquez F, Ayala-López EA, et al. Overweight, obesity, metabolic syndrome and waist/height index in health staff. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53, Suppl. 1: S36-41.
  39. Adeoye AM, Adebijoyi A, Owolabi MO, et al. Gender disparity in blood pressure levels among nigerian health workers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18 (7): 685-9. DOI: 10.1111/jch.12735.
  40. Lin CM, Li CY. Prevalence of cardiovascular risk factors in Taiwanese healthcare workers. *Ind Health* 2009; 47 (4): 411-8. DOI: 10.2486/indhealth.47.411.
  41. Kao LT, Chiu YL, Lin HC, et al. Prevalence of chronic diseases among physicians in Taiwan: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6 (3). DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009954.
  42. Akhverdieveva MK, Terentyev VP, Drobotya NV. Epidemiology of risk factors for chronic non-infectious diseases: focus on health of doctors. On line scientific & educational Bulletin "Health and Education Millennium" 2010; 12 (3): 151-2. (In Russ.) Ахвердиева М.К., Терентьев В.П., Дроботья Н.В. Эпидемиология факторов риска хронических неинфекционных заболеваний: фокус на здоровье врачей. *Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке"* 2010; 12 (3): 151-2.
  43. Derevyannykh EV, Polikarpov LS, Petrova MM. Prevalence of hypertension in female medical professionals in a large clinical hospital in Krasnoyarsk. *Siberian*

- **Длительный и стабильный антигипертензивный эффект**<sup>1,2</sup>
- **Высокая эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума**<sup>1,3,4,5</sup>
- **Переносимость, сравнимая с плацебо**<sup>6,7</sup>
- **Лучшая приверженность к лечению среди всех классов АГП\***<sup>8</sup>



## УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ<sup>1,2,3,4</sup>



\* справедливо для класса БРА в сравнении с другими классами АГП

1. Julius S et al. // Lancet 2004, 363(19):2022-2031. 2. Hermida RC et al. // Clin Ther. 2008 Jan;30(1):108-20. 3. Pfeffer MA et al. // N Engl J Med 2003;349: 1893-1906. 4. Cohn JN et al. // N Engl J Med. 2001; 345:1667-1675. 5. Kapnov Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии 2012, 2:27-31. 6. McInnes GT. // J. Cardiovascular Pharmacol 1999; 33S: 29-32. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Валз. 8. Mancía G. et al. // J Hypertens 2011, 29:1012-18.

**Валз. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

**Регистрационный номер:** ЛП – 003332. **Торговое название препарата:** Валз. МНН: валсартан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. **Показания к применению. Взрослые** • Артериальная гипертензия. • Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA у пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих фармакотерапевтических групп: диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами. Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным. • Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики. **Дети и подростки** Артериальная гипертензия у детей и подростков от 6 до 18 лет. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; • Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз; • Беременность, период кормления грудью; • Возраст до 6 лет — по показаниям артериальная гипертензия, до 18 лет — по другим показаниям [эффективность и безопасность применения не установлены]; • Одновременный прием с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек [скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]; • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция [препарат содержит лактозы моногидрат]. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению)** Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению) В контролируемых клинических исследованиях валсартана у взрослых пациентов и пациентов в возрасте от 6 до 18 лет частота НЯ была сравнима с плацебо. Пациенты, получающие валсартан после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН: часто — головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушение функции почек. **Срок годности** 2 года.

**Условия отпуска** Отпускается по рецепту.

**С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

**Валз Н. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

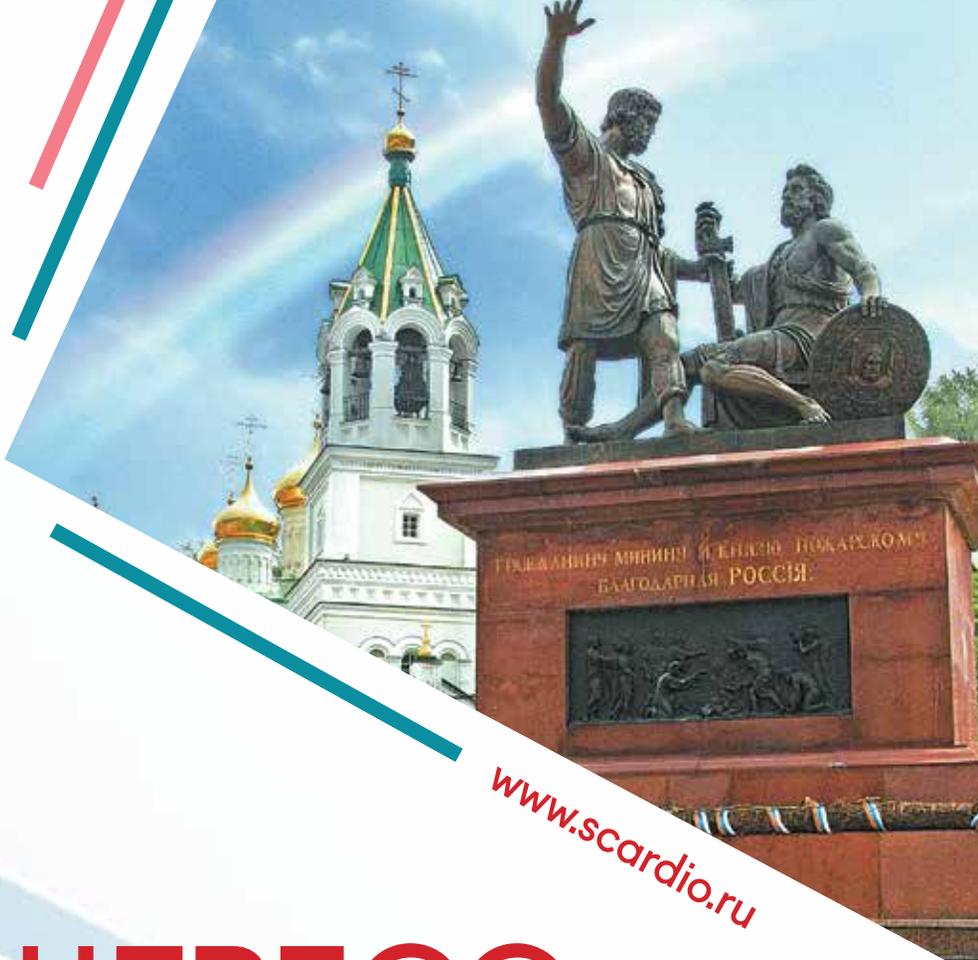
**Регистрационный номер:** ЛП-003083. **Торговое название препарата:** Валз Н. МНН: валсартан+гидрохлоротиазид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). **Показания к применению** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания** • Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонида, или любому другому компоненту препарата; • беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания; • тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз печени и холестаз; • анурия, тяжелые нарушения функции почек [СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]; • детский возраст до 18 лет [эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов до настоящего времени не установлены]; • рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; • одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек [СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]; • непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция [препарат содержит лактозы моногидрат]. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению)** Перед началом терапии препаратом Валз Н необходимо скорректировать водно-электролитные нарушения [смотри разделы С осторожностью и Особые указания]. Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. **Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению):** На фоне терапии препаратом Валз Н: часто — головная боль, НЯ, отмечавшиеся на фоне приема каждого из компонентов в отдельности: Гидрохлоротиазид: очень часто — повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида), часто — гипонатриемия и гиперурикемия, ортостатическая гипотензия [может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обволакивающих средств], снижение аппетита, умеренно выраженная тошнота, рвота, крапивница и другие виды кожной сыпи, импотенция. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту.

**С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

- Medical Review 2011; 67 (1): 57-61. (In Russ.) Деревянных Е. В., Поликарпов Л. С., Петрова М. М. Prevalence of hypertension in female medical professionals in a large clinical hospital in Krasnoyarsk. Сибирское медицинское обозрение 2011; 67 (1): 57-61. DOI: 10.12731/wsd-2017-4-10-33.
44. Martsevich SYu, Drozdova LYu, Voronina VP, et al. Health and education of a doctor: two components of success. Rational pharmacotherapy in cardiology 2010; 6 (1): 73-6. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Воронина В. П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1): 73-6.
45. Drozdova LYu, Martsevich SYu, Voronina VP. Simultaneous assessment of the prevalence and effectiveness of correction of cardiovascular risk factors among physicians and their knowledge of current clinical recommendations. Results of the project "Health and education of a doctor". Rational pharmacotherapy in cardiology 2011; 7 (2): 137-44. (In Russ.) Дроздова Л. Ю., Марцевич С. Ю., Воронина В. П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта "Здоровье и образование врача". Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (2): 137-44.
46. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Shalnova SA. Cardiovascular risk in doctors of different specialties. Results of the Russian multicenter scientific and educational program "The Health of Russian Physicians". Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 4: 12-24. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Шальнова С. А. Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской многоцентровой научно-образовательной программы "Здоровье врачей России". Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 4: 12-24.
47. Oganov RG, Deev AD, Kukushkin SK, et al. The health of Russian doctors. Clinical and epidemiological analysis. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 6: 28-32. (In Russ.) Оганов Р. Г., Деев А. Д., Кукушкин С. К. и др. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6: 28-32.
48. Schulz S, Einsle F, Schneider N, et al. Illness behavior of general practitioners — a cross-sectional survey. Occup Med (Lond) 2017; 67 (1): 33-7. DOI: 10.1093/occmed/kqw135.
49. Kay M, Clavarino A, Doust J. Doctors as patients: a systematic review of doctors' health access and the barriers they experience. Br J Gen Pract 2008; 58, 552: 501-8. DOI: 10.3399/bjgp08X319486.
50. Kosarev VV, Lotkov VS, Babanov SA. Occupational diseases M.: EXMO 2009; 352 p. (In Russ.) Косарев В. В., Лотков В. С., Бабанов С. А. Профессиональные болезни. М.: ЭКСМО 2009; 352 с. ISBN: 978-5-9704-1434-7.



Российское  
кардиологическое  
общество

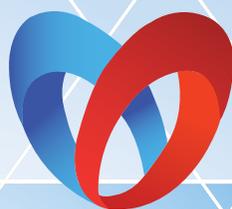


[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –  
профессиональное образование,  
наука и инновации

26–27 ОКТЯБРЯ 2018 | НИЖНИЙ НОВГОРОД



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](http://www.scardio.ru)

