

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский  
центр профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

[www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)

№ 4, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



## 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, редактуре 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 выполнения 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, внесших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие 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.rosradio.ru/ru/subscription](http://www.rosradio.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 4'2018 / Vol.17 4'2018

### 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

Шальнова С. А. (Москва)

### Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галлявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

### Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

### Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

### Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

### Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

### Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

### Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва)

Морозова Е. Ю. (Москва)

### Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петровверигский пер.-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

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

### Editor-In-Chief

Ogonov R. G. (Moscow)

### Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

### Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

### Executive Editor of the issue

Shalnova S. A. (Moscow)

### Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyakht E. V. (St-Petersburg)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

### Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

### Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

### Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

### Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

### Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow)

Morozova E. Yu. (Moscow)

### Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

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

+7 (495) 553 69 53

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

## Содержание

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

Шевченко А. О., Никитина Е. А., Колоскова Н. Н., Шевченко О. П., Готье С. В.

Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца

Александров А. А., Розанов В. Б., Пугоева Х. С., Иванова Е. И.

Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение)

#### Острый коронарный синдром

Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С., Нагирняк О. А.

Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

#### Ишемическая болезнь сердца

Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Новикова Н. К.

Влияние табакокурения на клиническую эффективность годичной реабилитационной программы после острого инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца трудоспособного возраста

#### Атеросклероз

Ершова А. И., Мешков А. Н., Деев А. Д., Александрова Е. Л., Лищенко Н. Е., Новикова А. С., Хорошилова О. В., Шутемова Е. А., Белова О. А., Балахонова Т. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М., Бойцов С. А.

Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста

#### Аритмии сердца

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

Изменение функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении пропafenоном

#### Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

Предикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях

#### Эпидемиология и профилактика

Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени исследователей ЭССЕ-РФ

Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России

## Contents

### Original articles

#### Arterial hypertension

Shevchenko A. O., Nikitina E. A., Koloskova N. N., Shevchenko O. P., Gotje S. V.

Controlled arterial hypertension and adverse event free survival rate in heart recipients

Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Pugoeva Kh. S., Ivanova E. I.

Predictive significance of raised blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up)

#### Acute coronary syndrome

Neverova Yu. N., Tarasov R. S., Nagirnyak O. A.

Main predictors of in-hospital adverse outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with multivessel disease

#### Ischemic heart disease

Bubnova M. G., Aronov D. M., Novikova N. K.

Influence of tobacco smoking on clinical efficacy of a 1-year rehabilitation programme for myocardial infarction patients of economically active age

#### Atherosclerosis

Ershova A. I., Meshkov A. N., Deev A. D., Aleksandrova E. L., Lishchenko N. E., Novikova A. S., Khoroshilova O. V., Shutemova E. A., Belova O. A., Balakhonova T. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M., Boytsov S. A.

Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population

#### Arrhythmias

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

Endothelial function changes in paroxysmal atrial fibrillation and treatment with propafenone

#### Endovascular coronary interventions

Vershinina E. O., Repin A. N.

Predictors of long term adverse events after scheduled endovascular coronary interventions

#### Epidemiology and prevention

Shalnova S. A., Konradi A. O., Balanova Yu. A., Deev A. D., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Drapkina O. M. on behalf of the study team ESSE-RF

What factors do influence arterial hypertension control in Russia

Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д.,  
Тарасов В.И., Баланова Ю.А., Имаева А.Э.,  
Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е.,  
Драпкина О.М. от имени участников исследования  
ЭССЕ-РФ

Характер питания взрослого населения по данным  
эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Вилков В.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д.,  
Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э.,  
Капустина А.В., Муромцева Г.А., Киселева Н.В.  
Тренды ожирения в популяциях Российской  
Федерации и Соединенных Штатов Америки.  
Тридцатилетняя динамика

#### Мнение по проблеме

Чебан А.В., Карпенко А.А., Попова И.В.,  
Саая Ш.Б., Гостев А.А., Рабцун А.А.,  
Новикова О.А., Лактионов П.П.

Современные эндоваскулярные методы  
лечения больных с поражением артерий голени:  
предпосылки и перспективы

#### Обзоры

Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М.  
Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным  
диабетом 2 типа

Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А.,  
Косматова О.В.

Сосудистая жесткость, кальцификация  
и остеопороз. Общие патогенетические звенья

61

Karamnova N. S., Shalnova S. A., Deev A. D.,  
Tarasov V. I., Balanova Yu. A., Imaeva A. E.,  
Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E.,  
Drapkina O. M. on behalf of the the study team  
ESSE-RF

Nutrition characteristics of adult inhabitants  
by ESSE-RF study

67

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A.,  
Efstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V.,  
Muromtseva G. A., Kiseleva N. V.

Obesity trends in populations of the Russian Federation  
and the United States of America. Thirty-year long  
dynamics

#### Opinion on a problem

74

Cheban A. V., Karpenko A. A., Popova I. V.,  
Saaya Sh. B., Gostev A. A., Rabtsun A. A.,  
Novikova O. A., Laktionov P. P.

Modern endovascular methods in treatment of patients  
with the tibial arteries lesion: determinants and  
perspectives

#### Reviews

81

Ostroumova O. D., Goloborodova I. V., Fomina V. M.  
Cardiovascular risk in type 2 diabetes patients

95

Skripnikova I. A., Abirova E. S., Alikhanova N. A.,  
Kosmatova O. V.

Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common  
pathogenetic components

## Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца

Шевченко А. О.<sup>1,2,3</sup>, Никитина Е. А.<sup>1</sup>, Колоскова Н. Н.<sup>1</sup>, Шевченко О. П.<sup>2</sup>, Готье С. В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГАОВ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить распространенность артериальной гипертензии (АГ) у реципиентов сердца и ее влияние на риск развития нежелательных событий, а также эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов (АГП).

**Материал и методы.** В исследование последовательно включены все реципиенты сердца, оперированные в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова с 01.01.2013 по 31.12.2016 и пережившие 90 сут. после ортотопической трансплантации сердца.

**Результаты.** В исследование включены 353 реципиента сердца, среди которых АГ или прием АГП в анамнезе отмечены у 62 (17,6%) пациентов. В течение 90 сут. после трансплантации АГ, требующая медикаментозной терапии, была выявлена у 151 (42,8%) пациента. У реципиентов сердца с диагностированной посттрансплантационной АГ отмечались в предоперационном периоде более высокие значения показателя индекса массы тела —  $25,7 \pm 4,1$  vs  $24,9 \pm 4,4$  ( $p=0,026$ ) и концентрации креатинина в крови —  $100,6 \pm 62,6$  vs  $68,8 \pm 4,8$  ( $p<0,001$ ), а также толщины задней стенки миокарда левого желудочка сердца донора —  $11,9 \pm 0,8$  vs  $11,3 \pm 0,7$  ( $p=0,034$ ) и концентрации креатинина в плазме крови через 3 мес. после операции —  $131,7 \pm 101,6$  vs  $94,1 \pm 46,5$  ( $p<0,001$ ). Выявлена связь риска развития АГ с наличием в анамнезе АГ и почечной недостаточности, а также необходимостью в проведении заместительной почечной терапии в течение 30 сут. после операции и наличием эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. У реципиентов, получавших ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, выживаемость без нежелательных событий достоверно лучше, чем у реципиентов, получавших антагонисты кальция ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ у реципиентов сердца. Наличие АГ в анамнезе, почечная недостаточность, эпизоды гуморального, но не клеточного, отторжения трансплантата и гипертрофия миокарда донорского сердца достоверно повышают вероятность развития АГ в посттрансплантационном периоде. Сравнительный анализ выявил достоверное преимущество ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II перед антагонистами кальция, назначаемыми реципиентам сердца в качестве АГП как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, трансплантация сердца, факторы риска, выживаемость, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, диуретики.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):4–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-4-11>

Поступила 22/03-2018

Принята к публикации 14/05-2018

## Controlled arterial hypertension and adverse event free survival rate in heart recipients

Shevchenko A. O.<sup>1,2,3</sup>, Nikitina E. A.<sup>1</sup>, Koloskova N. N.<sup>1</sup>, Shevchenko O. P.<sup>2</sup>, Gotje S. V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; <sup>3</sup>First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the prevalence of arterial hypertension (AH) in heart transplant recipients, and its influence on the risk of adverse events, as the efficacy and safety of antihypertension medications (AHM).

**Material and methods.** To the study, were consequently included all heart transplant recipients operated in the Shumakov Centre during the years 2013 to 2016 and survived 90 days after orthotopic heart transplantation.

**Results.** Totally, 353 recipients included, with AH or AHM intake in anamnesis in 62 (17,6%). Within 90 days post surgery, AH that demanded

for medication therapy was found in 151 (42,8%) patients. In posttransplant AH patients there were the following specific parameters in preoperational period: higher body mass index —  $25,7 \pm 4,1$  vs  $24,9 \pm 4,4$  ( $p=0,026$ ), blood creatinine concentration —  $100,6 \pm 62,6$  vs  $68,8 \pm 4,8$  ( $p<0,001$ ), donor heart posterior wall thickness —  $11,9 \pm 0,8$  vs  $11,3 \pm 0,7$  ( $p=0,034$ ), creatinine concentration in 3 month after operation —  $131,7 \pm 101,6$  vs  $94,1 \pm 46,5$  ( $p<0,001$ ). There was relation revealed, of AH development risk with anamnesis of AH and renal failure, as a necessity

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

e-mail: alxshshevchenko@aol.com

[Шевченко А. О. — д.м.н., чл.-корр. РАН, зав. Центром лечения критической сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии ФДПО, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов, ORCID: 0000-0003-4719-9486, Никитина Е. А. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-7007-6495, Колоскова Н. Н. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-5819-9046, Шевченко О. П. — зав. кафедрой кардиологии ФДПО, ORCID: 0000-0001-6661-146X, Готье С. В. — академик РАН, директор, зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов, ORCID: 0000-0003-0633-678X].

for renal replacement therapy within 30 days post surgery and episodes of acute antibody-mediated reaction on transplant. In the recipients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARB) before operation, the survival rate free from adverse events was better than in those taking calcium channel blockers (CCB) ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ).

**Conclusion.** The results of the study point on high prevalence of AH in heart recipients. Presence of AH in anamnesis, renal failure, episodes of humoral, but not cellular, reaction to the transplant, and donor heart hypertrophy do significantly increase the probability of AH development after transplantation. Comparison revealed significant benefit of ACEi/ARB versus CCB as antihypertension medications in either monotherapy or in combination with diuretics.

**Key words:** arterial hypertension, heart transplant, risk factors, survival rate, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, diuretics.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):4–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-4-11>

Shevchenko A. O. ORCID: 0000-0003-4719-9486, Nikitina E. A. ORCID: 0000-0002-7007-6495, Koloskova N. N. ORCID: 0000-0002-5819-9046, Shevchenko O. P. ORCID: 0000-0001-6661-146X, Gotje S. V. ORCID: 0000-0003-0633-678X.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КМП — кардиомиопатия, НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, ОР — относительный риск, ОТТС — ортотопическая трансплантация сердца, САД — систолическое АД, ТС — трансплантация сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

## Введение

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) является эффективным радикальным методом лечения терминальной сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии, позволяющим существенно улучшить выживаемость и качество жизни, а также восстановить трудоспособность и добиться физической и социальной реабилитации у обреченных пациентов [1].

Отдаленный прогноз реципиентов сердца определяется рядом факторов, обусловленных, с одной стороны, взаимодействием организма реципиента и сердечного трансплантата, с другой — побочными действиями иммуносупрессивной терапии [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений ритма и сердечной недостаточности [3]. АГ, развивающаяся после трансплантации сердца (ТС), имеет свои отличительные черты, определяемые, с одной стороны, необходимостью в пожизненном приеме комбинации иммуносупрессивных лекарственных средств, обладающих рядом побочных действий, с другой — особенностями регуляции уровней артериального давления (АД) у пациентов с денервированным сердцем, включающими отсутствие вагусного влияния, сенсibilизацию к эндогенным катехоламинам, гуморальную регуляцию сердечной деятельности, а также нарушение барорефлексов, сопровождающиеся задержкой жидкости [4].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность АГ у реципиентов трансплантационного сердца и ее влияние на риск развития нежелательных событий, а также эффективность и безопасность антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП).

## Материал и методы

В исследование последовательно включали всех реципиентов сердца, оперированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова) с 01.01.2013 по 31.12.2016 и пережившие 90 сут. после операции ОТТС. Лиц до 18 лет, пациентов после повторной ОТТС и после комбинированной ТС и почки в исследование не включали.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Реципиенты сердца получали медицинскую помощь согласно принятым клиническим протоколам [5] и находились под наблюдением кардиолога из НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова и врача по месту жительства. Уровни АД, используемые для анализа в настоящей работе, измерялись при проведении плановых и внеплановых обследований; офисное АД, измерялось согласно протоколу, представленному в клинических рекомендациях [3]. Критерием диагноза АГ являлось повышение уровней систолического АД (САД)  $>140$  мм рт.ст., диастолического АД (ДАД)  $>90$  мм рт.ст. Сразу после диагностики АГ назначалась медикаментозная антигипертензивная терапия (АГТ), которая титровалась до достижения целевых уровней САД  $<140$  мм рт.ст., ДАД  $<90$  мм рт.ст.

Плановые регулярные обследования выполнялись всем пациентам на 1-й, 3-й, 12-й, 24-й, 52-й нед. после ОТТС, далее — ежегодно, внеплановые — при выявлении жизнеугрожающих состояний или ситуаций, требующих изменения лекарственной терапии. Помимо измерения уровней АД, плановые обследования включали: клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови с определением концентрации такролимуса, точное мониторирование АД (для коррекции АГТ), эхокардиографическое исследование, повторные биопсии миокарда, коронароангиографическое исследование (ежегодно).

В качестве иммуносупрессивной терапии все реципиенты получали препараты ингибитора кальциневрина

Таблица 1

## Анализ патогенетических факторов, связанных с развитием посттрансплантационной АГ

| Показатель                                                                                                | Нет АГ      | АГ (90 сут. после ОТТС) | p      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| Количество пациентов, n                                                                                   | 202         | 151                     | -      |
| Возраст, годы                                                                                             | 45,1±14,2   | 46,2±13,3               | 0,18   |
| Пол, мужчин/женщин                                                                                        | 163/39      | 126/25                  | 0,52   |
| Факторы предоперационного периода                                                                         |             |                         |        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                                                    | 24,9±4,4    | 25,7±4,1                | 0,026  |
| ДКМП, n (%)                                                                                               | 109 (54,0%) | 89 (58,9%)              | 0,078  |
| ИБС, n (%)                                                                                                | 71 (35,1%)  | 59 (39,1%)              | 0,45   |
| АГ, n (%)                                                                                                 | 28 (13,9%)  | 34 (22,5%)              | 0,022  |
| Уровни креатинина, мкмоль/л                                                                               | 68,8±4,8    | 100,6±62,6              | <0,001 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)                                                                | 8 (4,0%)    | 14 (9,3%)               | 0,013  |
| Электрокардиостимулятор, n (%)                                                                            | 23 (11,4%)  | 22 (14,6%)              | 0,35   |
| Сахарный диабет, n (%)                                                                                    | 22 (10,9%)  | 25 (16,6%)              | 0,094  |
| Донорские факторы                                                                                         |             |                         |        |
| Возраст донора, годы                                                                                      | 38,7±9,6    | 39,1±11,2               | 0,13   |
| Толщина миокарда задней стенки ЛЖ донорского сердца, мм                                                   | 11,3±0,7    | 11,9±0,8                | 0,034  |
| Посттрансплантационные факторы                                                                            |             |                         |        |
| Концентрация такролимуса в крови через 90 сут. после ОТТС, нг/мл                                          | 10,6±2,7    | 10,9±3,0                | 0,33   |
| Уровни креатинина через 90 сут. после ОТТС, мкмоль/л                                                      | 94,1±46,5   | 131,7±101,6             | <0,001 |
| Диализ в течение 30 сут. после ОТТС, n (%)                                                                | 30 (14,9%)  | 57 (37,7%)              | <0,001 |
| Отечный синдром, не связанный с дисфункцией сердечного трансплантата или почечной недостаточностью, n (%) | 94 (46,5%)  | 82 (54,3%)              | 0,15   |
| Электрокардиостимулятор в течение 90 сут. после ОТТС, n (%)                                               | 21 (10,4%)  | 24 (15,9%)              | 0,097  |
| Острое клеточное отторжение 3 ст., n (%)                                                                  | 7 (3,5%)    | 8 (5,3%)                | 0,36   |
| Острое антителопосредованное отторжение, n (%)                                                            | 6 (2,3%)    | 14 (9,3%)               | 0,001  |

Примечание: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

такролимуса (доза титровалась на основании определения концентрации препарата в крови) в комбинации с антипролиферативными средствами (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота) и кортикостероидами (метилпреднизолон 5 мг/сут.). Всем назначали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут.), котримоксазол и валганцикловир в течение 6 мес. после ОТТС, а также, при отсутствии противопоказаний, розувастатин (5 мг/сут.).

Диуретики тиазидовые (индапамид 1,25-2,5 мг или гидрохлортиазид 12,5 мг) или петлевые (торасемид 5-10 мг) назначали при наличии отека легкого, не связанного с почечной недостаточностью или дисфункцией трансплантата сердца. При диагностике АГ пациентам назначали в монотерапии или в комбинации с диуретиками ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — лизиноприл 2,5-20 мг/сут., или эналаприл 2,5-20 мг/сут., или периндоприл 5-10 мг/сут., а при их непереносимости — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — валсартан 80-160 мг/сут. или лозартан 12,5-50 мг/сут. или кандесартан 4-16 мг/сут., либо антагонисты кальция (АК) — амлодипин 5-10 мг/сут. или верапамил 120-240 мг/сут. Выбор между ИАПФ/БРА либо АК определялся наличием сопутствующих заболеваний и синдромов, рандомизацию не проводили. При необходимости достижения целевых уровней АД пациентам назначали тройную комбинацию вышеперечисленных АГП.

Прогноз оценивался на основании регулярного контроля состояния пациентов во время плановых визи-

тов, экстренных сообщений и планового телефонного опроса между плановыми визитами в отдаленном периоде. В качестве конечных точек учитывались следующие нежелательные события: смерть от всех причин, развитие необратимой дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации, и развитие клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантированного сердца, требующей проведения коронарного вмешательства.

Диагноз острого клеточного отторжения устанавливали на основании результатов гистологического, гуморального, иммуногистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов [5].

При статистическом анализе достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях — с использованием критерия Манна-Уитни. Различия качественных признаков оценивались путем построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с помощью критерия  $\chi^2$ . Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В период с 01.01.2013 по 31.12.2016 в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова ОТТС была выпол-

нена у 432 больных терминальной сердечной недостаточностью — 59,8% от 723 больных, оперированных в России в этот период [6]. Согласно протоколу, в исследование не были включены 12 лиц <18 лет, 18 пациентов после повторной ОТТС и 3 пациента после комбинированной ТС и почки; 46 (10,6%) реципиентов погибли в течение 90 сут. после операции. Таким образом, в исследование были включены 353 реципиента, среди которых 64 (18,1%) лиц женского и 289 (81,9%) — мужского пола, средний возраст составил  $45,6 \pm 1,6$  (19–74) лет.

Показанием для выполнения ОТТС во всех случаях являлась декомпенсированная терминальная сердечная недостаточность, рефрактерная к максимально переносимой медикаментозной терапии при невозможности выполнения иных реконструктивных операций, развившаяся на фоне дилатационной кардиомиопатии (КМП) (58,2%), ишемической болезни сердца (ИБС) (36,9%), гипертрофической КМП (3,5%), либо рестриктивной КМП (1,4%). В предоперационном периоде 121 (34,2%) пациент нуждался в механической поддержке кровообращения, 178 (50,6%) — в постоянной инфузии катехоламинов. Среднее значение показателя ожидаемой годовой выживаемости, рассчитанного при помощи Сиэттлской модели сердечной недостаточности (The Seattle Heart Failure Model [7]), в периоде ожидания ОТТС составляло  $31 \pm 17\%$ .

АГ в анамнезе или прием АГП были выявлены у 62 (17,6%) пациентов. В течение 90 сут. после трансплантации АГ, требующая медикаментозной терапии, была диагностирована у 151 (42,8%) из 353 пациентов. Вероятность развития АГ не зависела от пола, возраста, от исходного диагноза; наличия компенсированного сахарного диабета до ОТТС; концентрации такролимуса в крови реципиентов сердца спустя 90 сут. после операции; наличия отеочного синдрома, не связанного с почечной недостаточностью или дисфункцией трансплантата; наличия имплантированного электрокардиостимулятора как в пред-, так и в послеоперационном периоде, либо наличия эпизодов острого клеточного отторжения, требовавших дополнительного назначения пульс-терапии кортикостероидами (таблица 1).

У реципиентов сердца с посттрансплантационной АГ отмечались в предоперационном периоде более высокие значения показателя ИМТ —  $25,7 \pm 4,1$  vs  $24,9 \pm 4,4$  ( $p=0,026$ ) и концентрации креатинина в плазме крови —  $100,6 \pm 62,6$  мкмоль/л vs  $68,8 \pm 4,8$  ( $p<0,001$ ), а также толщины задней стенки миокарда левого желудочка сердца донора —  $11,9 \pm 0,8$  мм vs  $11,3 \pm 0,7$  ( $p=0,034$ ) и концентрации креатинина в плазме крови через 3 мес. после операции —  $131,7 \pm 101,6$  мкмоль/л vs  $94,1 \pm 46,5$  ( $p<0,001$ ). Выявлена связь риска развития посттрансплантацион-

ной АГ с наличием АГ в анамнезе — относительный риск (ОР)=1,36, 95% доверительный интервал (ДИ)=1,05–1,78 ( $p=0,02$ ) и почечной недостаточностью, характеризующейся снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в предоперационном периоде — ОР=1,5, 95% ДИ=1,1–2,2 ( $p=0,013$ ), а также необходимостью в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение 30 сут. после операции — ОР=1,85, 95% ДИ=1,48–2,32 ( $p<0,001$ ) и наличием эпизодов острого гуморального (антителоопосредованного) отторжения сердечного трансплантата, требовавших дополнительного назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и моноклональных антител, специфичных к CD20 антигену В-лимфоцитов (ритуксимаба) и/или многократных сеансов плазмафереза — ОР=1,7, 95% ДИ=1,24–2,33 ( $p=0,001$ ).

Из 151 реципиента с выявленной АГ в первые 90 сут. после ТС целевые уровни АД были достигнуты в течение 1 мес. на фоне монотерапии диуретиком у 4 пациентов; на фоне приема ИАПФ или БРА в сочетании с диуретиком — у 113; АК в монотерапии или в сочетании с диуретиком — у 27; комбинации диуретика, ИАПФ, и АК — у 7 пациентов. Дозы лекарственных средств корректировались при каждом визите к врачу.

Средний период наблюдения реципиентов сердца составил  $1556,2 \pm 42,9$  дня — 95% ДИ=1472,1–1640,2. Эпизодов клинически значимой гипотонии, коллапсов, или иных побочных действий, требовавших врачебной помощи, на фоне приема АГП, назначаемых на фоне комплексной иммуносупрессивной терапии, в течение всего периода наблюдения не отмечалось. БРА были назначены 5 (4,4%) пациентам, у которых на фоне приема ИАПФ развивался сухой кашель. Учитывая, что иммуносупрессивная терапия включает средства с узким терапевтическим окном, в качестве критерия безопасности АГТ изучалась динамика концентрации такролимуса в крови на протяжении 48 мес. после ТС. Уровни такролимуса в подгруппах реципиентов сердца с АГ, получавших АГТ, и реципиентов сердца без АГ достоверно не отличались.

В течение периода наблюдения было выявлено 82 нежелательных события: 52 (14,7%) реципиента погибли, 27 (7,7%) пациентам выполнена ангиопластика коронарных артерий в связи с развитием клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантационного сердца; 3 (0,8%) больным выполнена ретрансплантация сердца — в 2 случаях (886 и 1027 сут. после ОТТС) в связи с развитием необратимой критической дисфункции трансплантата на фоне болезни коронарных артерий трансплантационного сердца (острый инфаркт миокарда сердечного трансплантата), в одном случае (205 сут. после ОТТС) — в связи с развитием недифференцированной прогрессирующей дисфункции сердечного транс-

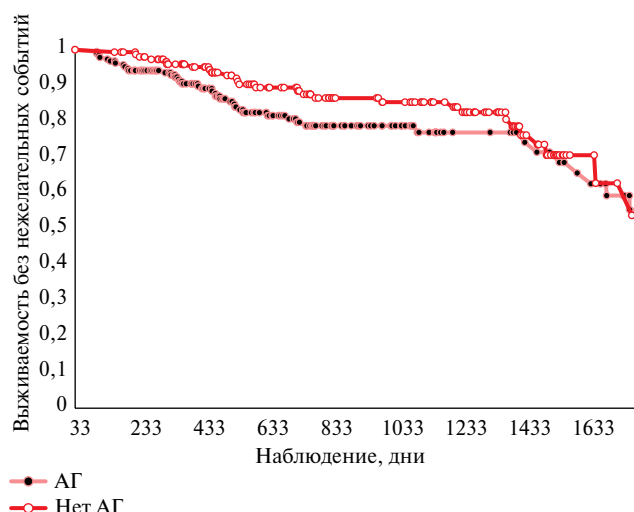


Рис. 1 Сравнительный анализ влияния АГ на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца ( $p_{\log\text{-rank}}=0,16$ ).

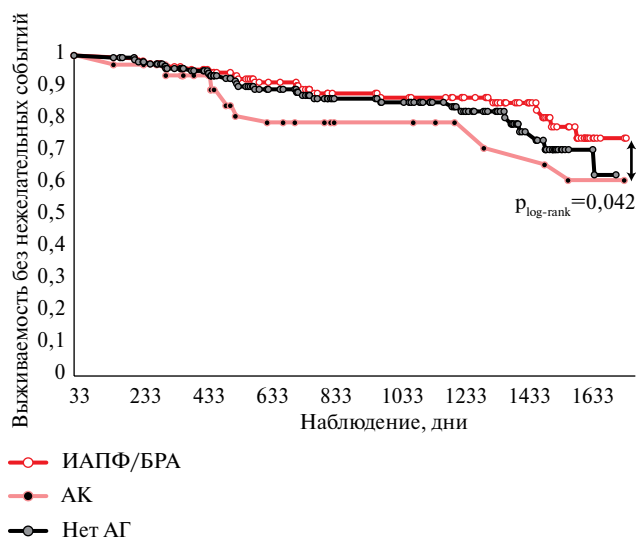


Рис. 2 Сравнение выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца без АГ и реципиентов сердца с АГ, получавших ИАПФ/БРА или АК.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей в подгруппах реципиентов сердца с АГ, получавших ИАПФ/БРА и АК

| Показатель                                                                          | ИАПФ/БРА   | АК          | p      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|--------|
| Количество, n                                                                       | 113        | 27          | -      |
| Пол, мужчин/женщин                                                                  | 17/96      | 5/22        | 0,75   |
| Возраст, годы                                                                       | 45,1±13,9  | 48,6±11,3   | 0,27   |
| До трансплантации                                                                   |            |             |        |
| АГ, n (%)                                                                           | 25 (22,1%) | 12 (44,4%)  | 0,012  |
| ОНМК, n (%)                                                                         | 12 (10,6%) | 2 (7,4%)    | 0,62   |
| ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )                                                           | 25,6±4,1   | 26,2±4,0    | 0,24   |
| Бивентрикулярная механическая поддержка кровообращения, дополненная ЭКМО, n (%)     | 39 (34,5%) | 8 (29,6%)   | 0,64   |
| После трансплантации                                                                |            |             |        |
| Концентрация такролимуса в крови, 90 сут., нг/мл                                    | 10,5±2,9   | 11,3±3,6    | 0,39   |
| ОХС, 90 сут., ммоль/л                                                               | 4,4±0,9    | 4,3±0,9     | 0,35   |
| САД, 90 сут., мм рт.ст.                                                             | 127,1±11,3 | 132,3±8,4   | 0,009  |
| ДАД, 90 сут., мм рт.ст.                                                             | 80,0±7,4   | 81,0±4,8    | 0,39   |
| САД, 180 сут., мм рт.ст.                                                            | 123,8±8,5  | 130,0±9,4   | <0,001 |
| ДАД, 180 сут., мм рт.ст.                                                            | 77,5±6,0   | 82,6±7,7    | <0,001 |
| Креатинин, 90 сут., мкмоль/л                                                        | 133,7±90,4 | 128,0±100,4 | 0,8    |
| ЗПТ в течение 30 сут., n (%)                                                        | 47 (41,6%) | 10 (45,5%)  | 0,73   |
| Почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) через 90 сут., n (%) | 19 (16,8%) | 7 (25,9%)   | 0,73   |
| Толщина миокарда задней стенки ЛЖ, 30 сут., мм                                      | 1,24±0,19  | 1,28±0,20   | 0,15   |
| Толщина миокарда задней стенки ЛЖ, 180 сут., мм                                     | 1,17±0,15  | 1,20±0,18   | 0,37   |
| ФВ ЛЖ, 30 сут., %                                                                   | 68,8±5,2   | 68,1±5,9    | 0,37   |
| ФВ ЛЖ, 180 сут., %                                                                  | 67,7±6,2   | 62,6±7,4    | <0,001 |
| Импантированный электрокардиостимулятор в первые 90 сут., n (%)                     | 17 (15,0%) | 7 (25,9%)   | 0,18   |
| Острое клеточное отторжение в первые 90 сут., n (%)                                 | 34 (30,0%) | 7 (25,9%)   | 0,67   |
| Острое антителопосредованное отторжение в течение 90 сут., n (%)                    | 13 (11,5%) | 1 (3,7%)    | 0,25   |

Примечание: ОХС — общий холестерин плазмы крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

плантата, сопровождавшейся значимыми нарушениями центральной гемодинамики. Среди реципиентов с АГ в течение всего периода наблюдения произошло 35 (23,2%) нежелательных событий, из них — 25

(16,6%) смертей; среди пациентов без АГ — 43 (21,3%) нежелательных событий, из них — 27 (13,4%) смертей. Достоверные различия в частоте нежелательных событий у реципиентов с посттрансплантационной

АГ и без таковой не выявлено — ОР = 1,21, 95% ДИ = 0,83–1,77 ( $p=0,32$ ). Сравнительный анализ кривых выживаемости логранговым методом также не выявил достоверных различий ( $p_{\log\text{-rank}}=0,16$ ) (рисунок 1).

В подгруппе из 113 реципиентов с АГ, получавших ИАПФ/БРА, в течение периода наблюдения выявлено 21 нежелательное событие (из них 18 летальных); из 27 реципиентов, получавших АК — 10 (из них 4 летальных); в подгруппе из 7 пациентов, получавших ИАПФ/БРА в комбинации с АК — 3 (из них одно летальное); среди реципиентов сердца, получавших в качестве АГТ только диуретики, погибли двое.

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий логранговым методом в подгруппах реципиентов сердца, получавших ИАПФ/БРА, и реципиентов, получавших АК, показало, что у реципиентов, получавших ИАПФ/БРА, выживаемость без нежелательных событий достоверно лучше, чем у реципиентов, получавших АК ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ) (рисунок 2). На рисунке представлена также кривая выживаемости без нежелательных событий в группе пациентов без АГ. Достоверных различий в выживаемости без нежелательных событий между реципиентами с АГ, получавшими АК в качестве АГТ, и реципиентами без АГ выявлено не было ( $p_{\log\text{-rank}}=0,10$ ).

Анализ показал, что по сравнению с подгруппой реципиентов сердца, получавших помимо диуретиков в качестве АГТ АК, у реципиентов сердца, получавших ИАПФ/БРА, ОР развития нежелательных событий составляет 0,52; 95% ДИ = 0,28–0,98 ( $p=0,042$ ) (таблица 2).

Сравнение подгрупп реципиентов, получавших в качестве АГП ИАПФ/БРА и АК, показало, что в первой подгруппе исходно было достоверно меньше лиц с АГ в анамнезе — 22,1% vs 44,4%, соответственно ( $p=0,012$ ); получавших ИАПФ/БРА, через 90 сут. были достоверно ниже —  $127,1 \pm 11,3$  vs  $132,3 \pm 8,4$  мм рт.ст., соответственно ( $p=0,009$ ) уровни САД; через 180 сут. после трансплантации — САД и ДАД —  $123,8 \pm 8,5$  vs  $130,0 \pm 9,4$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) и  $77,5 \pm 6,0$  vs  $82,6 \pm 7,7$  мм рт.ст., соответственно ( $p<0,001$ ). Через 180 сут. после ТС у лиц, получавших в качестве АГТ ИАПФ/БРА, средние значения показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) были достоверно выше, чем у реципиентов, получавших АК —  $67,7 \pm 6,2\%$  vs  $62,6 \pm 7,4\%$ , соответственно ( $p<0,001$ ).

## Обсуждение

Проведенное проспективное, обсервационное исследование, в которое последовательно на протяжении 4 лет включались все реципиенты сердца, оперированные в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова, позволило получить данные о распространенности АГ у реципиентов сердца и факторах риска ее развития.

Актуальность исследования обусловлена возрастающим в геометрической прогрессии количеством реципиентов сердца в РФ: так, на фоне почти двукратного увеличения в прошедшие 5 лет числа выполняемых операций ОТТС, численность реципиентов трансплантированного сердца возросла в >4 раза, чему способствовали улучшение организации органного донорства; совершенствование иммуносупрессии; тактики пери- и послеоперационного ведения реципиентов сердца [8].

Ценность полученных данных определяется тем, что в исследование были включены 59,8% реципиентов сердца, оперированных в России в 2013–2016гг. Это означает, что результаты, полученные в настоящем исследовании, могут рассматриваться как репрезентативные для всей российской популяции реципиентов сердца. До настоящего времени о распространенности АГ в российской популяции реципиентов сердца известно не было.

Представленные и опубликованные ранее данные свидетельствуют о высокой распространенности посттрансплантационной АГ у реципиентов сердца, частота которой увеличивается со временем, прошедшим после ОТТС. Не исключено, что особенности дизайна настоящего исследования могут являться причиной некоторой недооценки распространенности АГ у этих пациентов. Причина этого феномена заключается в том, что часть пациентов получала диуретики для купирования отека легкого, которые, обладая антигипертензивным действием, могли “маскировать” наличие АГ. Отечный синдром, не связанный с дисфункцией сердечного трансплантата или почечной недостаточностью, является доброкачественным синдромом, и часто наблюдается у реципиентов трансплантированного сердца в течение нескольких месяцев после операции [9].

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с опубликованными данными, согласно которым распространенность АГ спустя 5 лет после трансплантации сердца составляет от 50% до 95% [10, 11].

Согласно результатам проведенного исследования, наличие АГ в анамнезе являлось фактором, предрасполагавшим к развитию АГ в течение первых 3 мес. после трансплантации сердца. По данным литературы, повышение уровней АД >140/90 мм рт.ст. в анамнезе отмечается у ~20% потенциальных реципиентов сердца. АГ у этих больных может развиваться вторично как следствие заболеваний почек, ожирения или сахарного диабета, на фоне которых развивалась терминальная сердечная недостаточность, явившаяся показанием для трансплантации [12]. Неконтролируемая АГ сама по себе может быть причиной развития терминальной сердечной недостаточности, либо инфаркта миокарда, осложнившегося острой или хронической недостаточностью кровообращения. Такие

больные, как правило, старше, у них чаще диагностируются сопутствующие заболевания, усиливающие негативное влияние повышенного АД: почечная недостаточность, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз аорты и периферических артерий. В проведенном исследовании не было отмечено связи пола и возраста с развитием посттрансплантационной АГ, однако показано, что наличие в предоперационном периоде почечной недостаточности в полтора раза повышает риск развития АГ после ОТТС.

Развитие АГ у реципиентов солидных органов, прежде всего, связывают с приемом ингибиторов кальциневрина — циклоспорина или такролимуса, обладающих нефротоксическим действием [13, 14]. В представленном исследовании не было выявлено связи развития АГ с уровнями такролимуса в крови, однако у реципиентов с АГ средние уровни креатинина в крови оказались достоверно выше; вероятность развития АГ была достоверно выше у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде назначалась ЗПТ.

Другим выявленным фактором, способствующим развитию АГ, явилось наличие эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. Вероятно, объяснением обнаруженной связи антителоопосредованного отторжения с развитием АГ у реципиентов сердца может являться представление, что циркулирующие антитела, иммунные комплексы и цитокины способствуют развитию структурного и функционального ремоделирования стенок артерий [15].

Всем реципиентам сердца при выявлении стойкого повышения уровней АД, помимо рекомендаций по модификации факторов образа жизни, сразу назначалась медикаментозная терапия с целью снижения уровней повышенного САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.

Было показано, что на фоне адекватного контроля уровней АД риск развития нежелательных событий, а именно гибели пациентов от всех причин, развития клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантированного сердца, требующей проведения реваскуляризации, или клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, обуславливающей необходимость выполнения ретрансплантации, у реципиентов с диагностированной АГ не отличался от такового у реципиентов без АГ.

Важное клиническое значение имеют результаты, свидетельствующие, что выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца, получавших в качестве АГТ ИАПФ, а при их непереносимости — БРА, достоверно лучше, чем у тех, кто получал АК. Сравнительный анализ показал, что по сравнению с АК прием ИАПФ или БРА сопровождается более выраженным снижением уровней САД и ДАД к 90 и 180 сут. после ОТТС; ФВ

ЛЖ трансплантата к 180 сут. на фоне приема этих лекарственных средств была достоверно выше. Отчасти полученные результаты о различной выживаемости без нежелательных событий могут быть объяснены выявленными в настоящем исследовании различиями в уровнях АД к 90 и 180 сут. после ОТТС, хотя в настоящее время нет доказательств того, что интенсивный контроль АД у реципиентов сердца сопровождается снижением риска нежелательных событий.

С другой стороны, средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут обладать рядом плеiotропных эффектов и оказывать дополнительное протективное действие у реципиентов сердца, что в данном случае могло найти отражение в более высоких показателях величины ФВ ЛЖ через 180 сут. после операции в подгруппе реципиентов с АГ, принимавших ИАПФ/БРА.

Обусловлены ли выявленные различия в прогнозе указанными факторами, либо иными, плеiotропными эффектами, связанными с подавлением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предстоит выяснить в контролируемых сравнительных исследованиях, однако полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что в отсутствие иных аргументов, при выборе АГП у реципиентов сердца предпочтение следует отдавать ИАПФ или БРА.

## **Заключение**

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ у реципиентов трансплантированного сердца, что обусловлено патофизиологическими особенностями сердечного трансплантата и приемом иммуносупрессивных лекарственных средств. Наличие АГ в анамнезе, почечная недостаточность, вне зависимости от степени и этиологии, эпизоды гуморального, но не клеточного, отторжения сердечного трансплантата и гипертрофия миокарда донорского сердца достоверно повышают вероятность развития АГ в посттрансплантационном периоде. АГП — диуретики, ИАПФ/БРА и АК, назначаемые дополнительно к иммуносупрессивной терапии, хорошо переносятся, и позволяют эффективно контролировать уровни АД. Наличие медикаментозно контролируемой АГ не повышает риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца. Сравнительный анализ выявил достоверное преимущество ИАПФ/БРА перед АК, назначаемыми реципиентам сердца в качестве АГП как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

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

## Литература

- Gautier SV, Shevchenko AO, Popcov VN, et al. Thirty years dynamics of survival among terminal heart failure patients receiving cardiac transplant: analysis of the Shumakov center registry. Eurasian Heart J. 2016;3:171-2. (In Russ.) Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. и др. Тридцатилетняя динамика показателей выживаемости больных терминальной сердечной недостаточностью после трансплантации сердца по данным регистра ФНЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Евразийский кардиологический журнал. 2016;3:171-2.
- Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Cardiac recipient. Moscow (Triada) 2014. P. 144. (In Russ.) Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Москва (Триада), 2014. 144 с. ISBN: 978-5-94789-648-0.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). Kardiologicheskij vestnik. 2015;X(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;X(1):3-30.
- Shevchenko AO, Nikitina EA, Tunyayeva IY. Hypertension in cardiac transplant recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(2):114-25. (In Russ.) Шевченко А.О., Никитина Е.А., Тюняева И.Ю. Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(2):114-25. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-114-125.
- Gautier SV, Popcov VN, Shevchenko AO. Heart transplantation. A guide for physicians. Moscow (Triada) 2014. P. 136 (In Russ.) Готье С.В., Попцов В.Н., Шевченко А.О.. Трансплантация сердца. Руководство для врачей. Москва (Триада), 2014. 136 с. ISBN: 978-5-94789-650-3.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2016 9th report of the National Registry. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(2):6-26. (In Russ.) Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в российской федерации в 2016 году (IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(2):6-26. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-6-26.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
- Gautier SV. Transplantology of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2017; 19(3):10-32. (In Russ.) Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(3):10-32. doi:10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
- Thanaraj V, Woywodt A, Anderton J. A transplant patient with a swollen leg, Clin Kidney J. 2012;5(5):467-70. doi:10.1093/ckj/sfs109.
- Sanders M, Victor RG. Hypertension after cardiac transplantation: pathophysiology and management. Current Opinion Nephrology and Hypertension. 1995;4:443-51.
- Bennett AL, Ventura HO. Hypertension in Patients with Cardiac Transplantation. Med Clin N Am. 2017;101:53-64. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.011.
- Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, et al. Hypertension in the routine healthcare: focus on the results of health check-up. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2017;23(1):6-16. (In Russ.) Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):6-16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.
- Canzanella VJ, Textar SC, Taler SJ, et al. Late hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). Liver Transpl Surg. 1998;4:328-34.
- Kahan BD. Cyclosporine nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. Am J Kidney Dis. 1986;8:323-31.
- Shevchenko AO, Nasyrova AA. Magistral arteries vessel wall function and risk of rejection of heart transplant. Transplantology: results and perspectives. 2015. Том VII, Под ред. S.V. Gautier. M. Tver. ООО "Izdatel'stvo "Triada". 2016; 331-50. (In Russ.) Шевченко А.О., Насырова А.А. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантированного сердца. Трансплантология: итоги и перспективы. 2015. Том VII, Под ред. С.В. Готье. М. Тверь ООО "Издательство "Триада" 2016; 331-50. ISBN 978-5-94789-732-6.

## Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение)

Александров А. А.<sup>1</sup>, Розанов В. Б.<sup>1,2</sup>, Пугоева Х. С.<sup>1</sup>, Иванова Е. И.<sup>1</sup>

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

Перспективная на первый взгляд профилактика артериальной гипертензии (АГ), начиная с детского и подросткового возрастов, требует дальнейшего изучения, поскольку неясно, как обеспечить ее эффективность.

**Цель.** На основе анализа особенностей тридцатидвухлетней динамики различных уровней артериального давления (АД) определить результативность скринирующих исследований в детском возрасте.

**Материал и методы.** Было проведено 32-летнее, проспективное, когортное наблюдение за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). Через 32 года из 1005 участников исследования были обследованы 303 (30,1%) человека, в когорту вошли 290 человек. Обследование включало: опрос по стандартной анкете; трехкратное измерение АД, подсчет пульса, измерение длины и массы тела (МТ); измерение толщины кожных складок над трицепсом, под лопаткой и на животе, окружности талии и бедер; определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов; электрокардиограмму.

**Результаты.** Из числа мужчин, которые в возрасте 12 лет по уровню систолического АД (САД) находились в верхних 20% (5-й квинтиль) кривой распределения АД, по прошествии 32 лет почти четверть

оставались в том же квинтильном ранге. На стабильность повышенного АД влияли более высокие показатели МТ и кожных складок. Сочетание повышенного САД с избыточной МТ у подростков 13 лет увеличивает риск развития АГ в возрасте 43 лет в той же степени, что и изолированное повышение МТ, что свидетельствует о снижении роли в развитии АГ исходных показателей АД при сохраняющейся роли МТ. Однако риск развития АГ при исходном возрасте 15 лет был достоверно выше при сочетании избыточной МТ с АГ.

**Заключение.** Для профилактики АГ уже в детском и подростковом возрасте необходимо брать под пристальное наблюдение лиц с повышенным САД и избыточной МТ, причем активные профилактические мероприятия начинать в возрасте до 20 лет.

**Ключевые слова:** артериальное давление, дети и подростки, профилактика, ожирение.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):12–18  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-12-18>

Поступила 19/04-2018

Принята к публикации 14/05-2018

## Predictive significance of raised blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up)

Aleksandrov A. A.<sup>1</sup>, Rozanov V. B.<sup>1,2</sup>, Pugoeva Kh. S.<sup>1</sup>, Ivanova E. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

Although on the first glance, the prevention of arterial hypertension (AH) is effective since childhood and adolescence, further research is needed, as it is not well known how to make it effective.

**Aim.** Based upon the analysis of 32-year long dynamics of various levels of blood pressure (BP), to define the efficacy of screening investigations in children.

**Material and methods.** A 32-year long prospective, cohort study conducted, the observation of males beginning at age 11-12 y.o. In 32 years, among 1005 participants, 303 (30,1%) were investigated, and the cohort consisted finally of 290 persons. The assessment included: surveying, triple BP measurement, pulse count, body mass and height measurement, triceps skin folds thickness measurement, as scapular and abdominal, waist and hip circumference, total cholesterol measurement, as the high density, and level of triglycerides, electrocardiogram.

**Results.** Among the males that at the age 12 were in the upper 20% (5th quintile) by systolic BP, in 32 years almost one quarter remained in the same quintile. The stability of raised BP the parameters influence such as body mass and skin fold thickness. Combination of raised systolic BP in high body mass in 13 y.o. adolescents does increase the risk of AH at 43 y.o. the same grade that does an isolated body mass increase — this witness on the decrease of baseline BP values role in hypertension development with remaining role of body mass. The risk of AH development with the baseline age 15 y.o. was significantly higher in combination of overweight and AH.

**Conclusion.** For AH prevention, even in childhood and adolescence it necessary to monitor closely those with raised systolic BP and overweight, and active prevention should start before the age 20 y.o.

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

e-mail: aalexandrov@gnicpm.ru

Тел.: +7 (915) 109-89-54, +7 (499) 553-69-38

[Александров А. А.\* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0001-9460-5948, Розанов В. Б. — д.м.н., в.н.с. лаборатории, ведущий специалист департамента общественного здоровья Института лидерства и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0002-7090-7906, Пугоева Х. С. — м.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-2659-8031, Иванова Е. И. — н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-1282-6366].

**Key words:** blood pressure, children and adolescents, prevention, obesity.

Aleksandrov A. A. ORCID: 0000-0001-9460-5948, Rozanov V. B. ORCID: 0000-0002-7090-7906, Pugoeva Kh. S. ORCID: 0000-0003-2659-8031, Ivanova E. I. ORCID: 0000-0002-1282-6366.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):12–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-12-18>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДТ — длина тела, ИК — индекс Кетле, ИМТ — избыточная масса тела, КСЖ — кожная складка на животе, КСЛ — кожная складка под лопаткой, КСТ — кожная складка над трицепсом, МТ — масса тела, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

В мире >30% взрослого населения страдает гипертонической болезнью (ГБ), что составляет 1,39 млрд человек [1]. Артериальная гипертония (АГ) остается одним из важнейших модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на которые приходится 17,5 млн человек, умерших в 2012г в мире — 7,4 млн от ишемической болезни сердца и 6,7 млн от инфаркта миокарда. Однако даже в странах, где достигнуты заметные успехи по лечению ГБ, — в США (1999-2014гг) и Канаде (1992-2009гг) [2], ее частота не изменилась. Весьма неблагоприятная сложилась ситуация в РФ. По результатам исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), частота АГ в возрасте 25-64 года у мужчин составила 48,2% [3]; из них <15% контролировали свое артериальное давление (АД).

Мета-анализ >50 проспективных наблюдений показал, что трекинг (стабильность) АД связан с исходным возрастом обследованных — чем старше, тем трекинг выше, он уменьшается при увеличении срока наблюдения и выше для систолического АД (САД), чем для диастолического АД (ДАД) [4]. Отмечается, что на фоне все увеличивающейся частоты избыточной массы тела (ИМТ) среди детей и подростков наблюдается ее тесная связь с развитием АГ во взрослом состоянии [5]. Возникает вопрос о поисках новых путей снижения частоты АГ среди взрослого населения. По данным американских авторов, повышенное АД в детском возрасте встречается в 8-18% случаев [6]. Однако отсутствуют данные, что скрининг на АГ среди детей и подростков улучшит ситуацию с частотой ССЗ среди взрослого населения [7]. Поэтому перспективная на первый взгляд профилактика АГ, начиная с детского и подросткового возрастов, требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования: на основе анализа особенностей 32-летней динамики различных уровней АД определить результативность скринирующих исследований в детском возрасте.

## Материал и методы

В репрезентативную популяционную выборку изначально вошли мальчики 11-12 лет двух районов г. Москвы.

За период проспективного наблюдения выполнены 7 обследований — в возрасте 12, 13, 15, 17, 22, 33 и 43 лет. Через 32 года из 1005 приглашенных (обследованных исходно) удалось обследовать 303 (30,1%) представителя. В когорту вошли 290 человек.

Обследование включало опрос по стандартной анкете — паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности и вредных привычках (курении, употреблении алкогольных напитков); трехкратное измерение АД; подсчет пульса; измерение длины (ДТ) и массы тела (МТ); толщины кожных складок над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ); окружности талии и бедер; определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов в сыворотке крови. Для оценки соотношения МТ и ДТ использовали индекс массы тела (индекс Кетле — ИК), который определяли по формуле:  $ИК = МТ / ДТ^2$  в кг/м<sup>2</sup>. Уровень физической активности детей и подростков оценивали по занятиям физической культурой и спортом во внешкольное время. АД измеряли в положении сидя, после пятиминутного отдыха, на правой руке, трехкратно, обычным ртутным сфигмоманометром по стандартной методике.

Стандартный подход к обследованию соблюдали на всех этапах проспективного наблюдения. За АГ у детей и подростков в возрасте ≤18 лет принимали средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений, равные или превышающие значения 95-го перцентилля для соответствующего возраста, пола и роста [8]; для лиц >18 лет — уровни АД ≥140/90 мм рт.ст. [9]. В группу с АГ в возрасте >18 лет также включали лиц с уровнем АД <140/90 мм рт.ст., получающих антигипертензивную терапию (эффективно лечущихся). Для оценки ИМТ и ожирения у детей и подростков <18 лет использовали значения ИК, соответствующие возрастнo-половым критериям ИМТ и ожирения [10]. В зависимости от динамики САД и ДАД за 32-летний период наблюдения все обследованные были распределены на пять групп: в I группу вошли мальчики, чьи уровни САД и ДАД спустя 32 года оставались в верхнем (5-м) квинтиле АД; II группу составили мальчики, чьи уровни САД и ДАД по прошествии 32 лет оставались в нижнем (1-м) квинтиле АД; в III группу вошли мальчики, чьи уровни АД переместились из нижних квинтилей (1-го и 2-го) в верхний квинтиль; IV группу составили мальчики, чьи уровни АД переместились из верхних (4-го и 5-го) квинтилей в нижний квинтиль; в V группу вошли мальчики с нормальным АД. К трекерам относили тех лиц, чей уровень АД оставался в том же самом квинтильном ранге в возрасте 12 и 32 лет, к детрекерам — тех из них, чей уровень АД отклонился от исходного квинтильного ранга по прошествии 32 лет.

Таблица 1

Распределение мальчиков-подростков по квинтилям САД и ДАД от исходного к окончательному этапу проспективного наблюдения

| САД                                   |   | Квинтили на 32-м году наблюдения (возраст 43 года) |            |            |            |            |
|---------------------------------------|---|----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                       |   | 1                                                  | 2          | 3          | 4          | 5          |
| Исходные квинтили<br>(возраст 12 лет) | 1 | 13 (24,1%)*                                        | 15 (27,8%) | 8 (14,8%)  | 13 (24,1%) | 5 (9,3%)   |
|                                       | 2 | 14 (22,2%)                                         | 12 (19,0%) | 14 (22,2%) | 12 (19,0%) | 11 (17,5%) |
|                                       | 3 | 15 (26,3%)                                         | 12 (21,1%) | 9 (15,8%)  | 13 (22,8%) | 8 (14,0%)  |
|                                       | 4 | 10 (18,9%)                                         | 7 (13,2%)  | 9 (17,0%)  | 9 (17,0%)  | 18 (34,0%) |
|                                       | 5 | 8 (12,7%)                                          | 9(14,3%)   | 16 (25,4%) | 15 (23,8%) | 15 (23,8%) |
| ДАД (5 фаза)                          |   | Квинтили на 32-м году наблюдения (возраст 43 года) |            |            |            |            |
|                                       |   | 5                                                  | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Исходные квинтили<br>(возраст 12 лет) | 1 | 7 (10,6%)                                          | 16 (24,2%) | 18 (27,3%) | 11 (16,7%) | 14 (21,2%) |
|                                       | 2 | 14 (24,1%)                                         | 10 (17,2%) | 16 (27,6%) | 12 (20,7%) | 6 (10,3%)  |
|                                       | 3 | 10 (16,7%)                                         | 11 (18,3%) | 12 (20,0%) | 11 (18,3%) | 16 (26,7%) |
|                                       | 4 | 13 (24,1%)                                         | 15 (27,8%) | 5 (9,3%)   | 9 (16,7%)  | 12 (22,2%) |
|                                       | 5 | 12 (23,1%)                                         | 8 (15,4%)  | 10 (19,2%) | 11 (21,2%) | 11 (21,2%) |

Примечание: \* — в скобках указан процент от общего количества наблюдений в исходном квинтиле.

Таблица 2

Сравнительный анализ исследуемых показателей в группах лиц мужского пола, сформированных в зависимости от характера 32-летней динамики САД (M±SD)

| Переменные                              | САД       |             |                        |                           |                         | P (ANOVA) |
|-----------------------------------------|-----------|-------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------|
|                                         | 1 (n=15)  | 2 (n=13)    | 3 (n=16)               | 4 (n=18)                  | 5 (n=228)               |           |
| Показатели, оцененные в возрасте 12 лет |           |             |                        |                           |                         |           |
| МТ, кг                                  | 43,2±8,8  | 36,4±0,4*   | 39,0±7,0               | 43,2±9,4 <sup>†</sup>     | 40,0±7,2                | 0,077     |
| Д Т, см                                 | 150,3±6,2 | 147,7±5,4   | 146,9±3,6              | 154,0±7,3 <sup>††§§</sup> | 151,2±6,1 <sup>§‡</sup> | 0,020     |
| ИК, кг/м <sup>2</sup>                   | 19,1±3,5  | 16,6±1,1**  | 18,0±2,6               | 18,1±2,8                  | 17,4±2,4*               | 0,112     |
| КСЖ, мм                                 | 11,8±10,0 | 4,6±1,2***  | 9,7±8,6 <sup>†</sup>   | 8,0±5,2*                  | 7,6±4,9 <sup>††</sup>   | 0,007     |
| КСТ, мм                                 | 16,1±5,5  | 8,9±2,4**   | 12,0±6,1               | 11,8±4,8*                 | 11,8±5,5**              | 0,039     |
| КСЛ, мм                                 | 11,5±7,9  | 5,6±0,9***  | 8,3±5,6                | 7,4±3,4*                  | 7,5±4,8**               | 0,013     |
| Пульс, уд./мин                          | 90±13     | 77±10*      | 82±11                  | 82±9                      | 83±12                   | 0,052     |
| Спорт, час/нед.                         | 0,8±2,1   | 1,9±2,3     | 3,8±3,8**              | 3,4±3,0*                  | 2,4±3,3                 | 0,085     |
| Показатели, оцененные в возрасте 43 лет |           |             |                        |                           |                         |           |
| МТ, кг                                  | 99,4±17,0 | 82,2±11,2** | 94,9±14,1 <sup>†</sup> | 84,6±15,0**               | 88,8±16,1**             | 0,015     |
| Д Т, см                                 | 178,4±5,5 | 180,9±5,3   | 177,0±3,6              | 181,9±5,7 <sup>§</sup>    | 179,5±6,1               | 0,135     |
| ИК, кг/м <sup>2</sup>                   | 31,4±6,1  | 25,0±2,5*** | 30,2±4,0 <sup>††</sup> | 25,5±3,9***§§             | 27,5±4,5 <sup>††§</sup> | 0,001     |
| КСЖ, мм                                 | 32,6±9,8  | 22,9±8,7**  | 33,4±9,1 <sup>††</sup> | 25,8±9,7 <sup>§</sup>     | 30,3±9,1 <sup>††</sup>  | 0,006     |
| КСТ, мм                                 | 15,3±6,0  | 10,0±3,7*   | 17,3±8,6 <sup>††</sup> | 12,3±5,5 <sup>§</sup>     | 14,4±6,8 <sup>†</sup>   | 0,036     |
| КСЛ, мм                                 | 28,9±12,0 | 19,8±6,4**  | 29,7±8,4 <sup>††</sup> | 19,8±7,4***§§             | 25,4±9,8 <sup>†‡</sup>  | 0,004     |
| Пульс, уд./мин                          | 75±11     | 71±11       | 81±8                   | 71±10 <sup>§</sup>        | 74±10                   | 0,020     |

Примечание: попарное сравнение проведено с помощью t-теста с поправкой p-значений на множественность сравнений по методу Бонферрони: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001 с первой группой, <sup>†</sup> — p<0,05, <sup>††</sup> — p<0,01 со второй группой, <sup>§</sup> — p<0,05, <sup>§§</sup> — p<0,01 с третьей группой, <sup>‡</sup> — p<0,05 с четвертой группой.

Статистический анализ результатов включал описание количественных и качественных переменных.

Статистическое сравнение средних выполняли с применением двустороннего критерия Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Простые связи между переменными и трекинг уровней АД оценивали с помощью корреляции Пирсона. Для оценки относительного риска (ОР) развития АГ во взрослом возрасте (43 года) по результатам исходного обследования были сформированы три группы мальчиков-подростков (средний возраст 12 лет): группа 1 — повышенное САД (уровень САД в 5-м квинтиле) и нормальная МТ (ИК <4-го квинтиля); группа 2 — ИМТ, включая ожирение (значение ИК в 5 квинтиле), и нормальное САД (САД <4-го квинтиля); группа 3 — повышенное САД и избыточная МТ. В группу сравнения включали мальчиков-подростков с нормальным САД и ИК: отношение шансов (ОШ) =1,0. За критический уровень статистической значимости принимали значение p<0,05. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (Версия 23.0 для Windows).

Статистический анализ результатов включал описание количественных и качественных переменных. Статистическое сравнение средних выполняли с применением двустороннего критерия Стьюдента (t-критерий) для независимых выборок. Простые связи между переменными и трекинг уровней АД оценивали с помощью корреляции Пирсона. Для оценки относительного риска (ОР) развития АГ во взрослом возрасте (43 года) по результатам исходного обследования были сформированы три группы мальчиков-подростков (средний возраст 12 лет): группа 1 — повышенное САД (уровень САД в 5-м квинтиле) и нормальная МТ (ИК <4-го квинтиля); группа 2 — ИМТ, включая ожирение (значение ИК в 5 квинтиле), и нормальное САД (САД <4-го квинтиля); группа 3 — повышенное САД и избыточная МТ. В группу сравнения включали мальчиков-подростков с нормальным САД и ИК: отношение шансов (ОШ) =1,0. За критический уровень статистической значимости принимали значение p<0,05. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (Версия 23.0 для Windows).

Таблица 3

Сравнительный анализ исследуемых показателей в группах лиц мужского пола, сформированных в зависимости от характера 32-летней динамики ДАД (M±SD)

| Переменные                              | ДАД        |             |           |               |              |           |
|-----------------------------------------|------------|-------------|-----------|---------------|--------------|-----------|
|                                         | 1 (n=11)   | 2 (n=7)     | 3 (n=20)  | 4 (n=25)      | 5 (n=227)    | P (ANOVA) |
| Показатели, оцененные в возрасте 12 лет |            |             |           |               |              |           |
| МТ, кг                                  | 41,4±8,0   | 35,4±3,4    | 40,7±10,1 | 39,3±6,1      | 40,3±7,3     | 0,516     |
| ДТ, см                                  | 150,0±5,9  | 148,0±4,9   | 150,6±7,4 | 151,7±5,6     | 151,0±6,1    | 0,775     |
| ИК, кг/м <sup>2</sup>                   | 18,5±3,7   | 16,1±0,8    | 17,7±2,9  | 17,0±2,0      | 17,6±2,4     | 0,304     |
| КСЖ, мм                                 | 10,6±9,6   | 5,0±0,9     | 7,8±5,2   | 6,1±3,1       | 7,9±5,6      | 0,128     |
| КСТ, мм                                 | 15,0±8,0   | 9,3±1,6     | 11,8±6,8  | 9,6±3,5       | 12,1±5,5     | 0,096     |
| КСЛ, мм                                 | 11,3±8,6   | 5,4±1,2     | 8,3±6,2   | 6,3±2,4*      | 7,6±4,8      | 0,034     |
| Пульс, уд./мин                          | 85±15      | 89±10       | 83±13     | 82±15         | 83±11        | 0,714     |
| Спорт, час/нед.                         | 1,3±2,1    | 4,3±4,1     | 2,4±3,6   | 2,8±2,6       | 2,3±3,2      | 0,423     |
| Показатели, оцененные в возрасте 43 лет |            |             |           |               |              |           |
| МТ, кг                                  | 100,5±16,9 | 80,1±16,0   | 96,9±21,4 | 81,2±14,0***§ | 89,0±15,2    | 0,001     |
| ДТ, см                                  | 177,5±6,0  | 179,6±3,7   | 179,1±6,7 | 181,0±5,3     | 179,4±6,0    | 0,593     |
| ИК, кг/м <sup>2</sup>                   | 32,0±6,1   | 24,8±4,5**  | 30,0±4,8  | 24,8±3,8***§§ | 27,6±4,4*‡   | 0,001     |
| КСЖ, мм                                 | 35,0±8,8   | 24,2±10,0   | 33,54±7,6 | 23,6±8,3***§§ | 30,3±9,3‡‡   | 0,001     |
| КСТ, мм                                 | 17,5±5,1   | 9,6±4,0     | 17,4±7,0  | 11,1±4,5§     | 14,3±6,9     | 0,003     |
| КСЛ, мм                                 | 34,5±10,4  | 19,0±10,2** | 30,1±7,6  | 19,7±8,2***§§ | 25,2±9,6***‡ | 0,001     |
| Пульс, уд./мин                          | 78±10      | 65±6*       | 79±11††   | 74±10         | 74±10        | 0,013     |

Примечание: попарное сравнение проведено с помощью t-теста с поправкой р-значений на множественность сравнений по методу Бонферрони: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  с первой группой, †† —  $p < 0,01$  со второй группой, §§ —  $p < 0,01$  с третьей группой, ‡ —  $p < 0,05$  с четвертой группой, ‡‡ —  $p < 0,01$  с пятой группой.

## Результаты

Низкий охват наблюдаемой популяции при последнем обследовании поставил вопрос: насколько полученные результаты можно переносить на всю популяцию.

Для оценки репрезентативности обследованной выборки лиц мужского пола на седьмом этапе проспективного когортного исследования сравнивали две группы (прошедшие и не прошедшие седьмое обследование) по исходным показателям, полученным во время первоначального обследования репрезентативной популяционной выборки мальчиков в возрасте 12 лет. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в средних значениях большинства исходных показателей, за исключением ДАД [11]. У прошедших седьмое обследование исходные значения ДАД были ниже, чем у их сверстников, не участвовавших в этом обследовании. Несмотря на низкий отклик, полученные данные позволяют расценивать обследованную выборку лиц мужского пола в возрасте 43 лет как представительную для исходной популяции по исследуемым показателям. При анализе возрастной динамики АГ отмечается некоторое снижение частоты АГ в возрасте 12-17 лет, затем она постоянно увеличивается, достигая почти 40% в 43 года. В последнем случае ~15% обследованных находятся на адекватном лечении. В таблице 1 дана оценка воспроизводимости исходных квинтилей рангов АД.

Через 32 года в 5-м квинтиле (наиболее высокие значения САД и ДАД) остается менее четверти обследованных. Наиболее часто по САД в 5-й квинтиль переходит из 4-го квинтиля, а по ДАД — из 3-го и 4-го. Из 1-го в 5-й квинтиль попадает каждый десятый по САД и каждый пятый по ДАД. Анализ факторов, связанных с трекингом и детрекингом различных уровней АД, представлен в таблицах 2 и 3.

Трекинг наиболее высоких уровней САД у мальчиков-подростков тесно связан с более высокими исходными показателями МТ, ИК и ожирения (толщина кожных складок), а также с более низкими темпами увеличения САД и ДТ в подростковом возрасте по сравнению с трекингом нормальных и низких уровней САД.

Детрекинг высоких уровней САД в направлении низких значений у мальчиков-подростков отчетливо связан с исходно (в возрасте 12 лет) меньшим ожирением, более высокими показателями физической активности и более низкими темпами учащения пульса, увеличения САД, МТ, ИК и КСЛ в возрасте 17-43 лет по сравнению с трекингом высоких и нормальных уровней САД.

Детрекинг низких уровней САД в направлении высоких значений у мальчиков-подростков сопряжен с более высокими темпами увеличения ДТ в подростковом возрасте и более высокими темпами повышения САД, учащения пульса и увеличения избыточной МТ в возрасте 17-43 лет

Таблица 4

Оценки риска (ОШ) развития АГ во взрослом возрасте (43 года)  
в группах мальчиков-подростков 12-17 лет с повышенным САД и ИМТ

| Возраст | Группа                         | ОШ (95% ДИ)     | p     |
|---------|--------------------------------|-----------------|-------|
| 12 лет  | Повышенное САД и нормальная МТ | 2,7 (0,9; 8,1)  | 0,075 |
|         | ИМТ и нормальное САД           | 5,0 (1,7; 14,9) | 0,004 |
|         | ИМТ и повышенное САД           | 5,0 (1,6; 15,8) | 0,007 |
| 15 лет  | Повышенное САД и нормальная МТ | 2,6 (0,9; 7,6)  | 0,086 |
|         | ИМТ и нормальное САД           | 0,6 (0,08; 5,3) | 0,682 |
|         | ИМТ и повышенное САД           | 3,5 (1,1; 11,6) | 0,040 |
| 17 лет  | Повышенное САД и нормальная МТ | 2,2 (0,7; 7,1)  | 0,174 |
|         | ИМТ и нормальное САД           | 0,5 (0,06; 4,0) | 0,500 |
|         | ИМТ и повышенное САД           | 4,5 (1,5; 13,9) | 0,008 |

Примечание: группа сравнения — мальчики-подростки с нормальным САД и нормальной МТ (ОШ=1,0). ДИ — доверительный интервал.

по сравнению с трекингом низких и нормальных уровней.

Трекинг наиболее высоких уровней ДАД у мальчиков-подростков тесно связан с более высокими темпами повышения ДАД в подростковом и взрослом возрастах, а также более высокими темпами увеличения МТ, ИМТ (ИК) и жирового отложения на туловище (толщина КСЛ) в возрасте 17-43 лет по сравнению с трекингом нормальных и низких уровней ДАД.

Детрекинг высоких уровней ДАД в направлении низких значений у мальчиков-подростков отчетливо связан с исходно (в возрасте 12 лет) меньшим жировым отложением на туловище (толщина КСЛ) и более низкими темпами увеличения ДАД, МТ, ИК и жирового отложения на туловище.

Детрекинг низких уровней ДАД в направлении высоких значений у мальчиков-подростков сопряжен с более высокими темпами увеличения ДАД, МТ, ИК и ожирения.

Относительный риск (ОР) развития АГ во взрослом состоянии оценивался в группах мальчиков-подростков 12 лет, 15 лет и 17 лет с повышенным САД, ИМТ, включая ожирение, и их сочетанием в сравнении с группой сверстников без указанных ФР. Оценки ОР, выраженные ОШ, показывают (таблица 4), что у мальчиков-подростков 12 лет с повышенным САД и нормальной МТ риск развития АГ во взрослой жизни (в возрасте 43 лет) был в 2,7 раза выше по сравнению с их сверстниками с нормальным АД и нормальной МТ. Однако в связи со статистической недостоверностью ОШ ( $p=0,075$ ) нет полной уверенности в том, что повышенное САД у них как самостоятельный ФР увеличивает шансы возникновения АГ в зрелом возрасте. Вероятность стать гипертониками у мальчиков-подростков с избыточной МТ, включая ожирение, и нормальным САД в 5 раз выше, чем у сверстников с нормальной МТ и нормальным САД. В случае сочетания повышенного САД с ИМТ, включая ожирение, риск появления АГ во взрослом возрасте

остается таким же, как у мальчиков с ИМТ и нормальным САД по сравнению с их сверстниками, имевшими нормальные показатели АД и ИК. Таким образом, ИМТ, включая ожирение, у мальчиков-подростков 12 лет вносит определяющий вклад в ОР развития АГ во взрослом возрасте.

Оценки ОР, выраженные ОШ, у мальчиков-подростков 15 лет с повышенным САД и нормальной МТ показывают, что риск развития у них АГ во взрослой жизни (в возрасте 43 лет) в 2,6 раза выше по сравнению с их сверстниками с нормальным АД и нормальной МТ. Однако в связи со статистической недостоверностью ОШ ( $p=0,086$ ) также нет полной уверенности в том, что повышенное САД у них как самостоятельный ФР увеличивает вероятность возникновения АГ в зрелом возрасте. Вероятность стать гипертониками у мальчиков-подростков с ИМТ, включая ожирение, и нормальным САД не отличается от их сверстников с нормальной МТ и нормальным САД. В случае сочетания повышенного САД с ИМТ, включая ожирение, риск появления АГ во взрослом возрасте в 3,5 раза выше по сравнению с их сверстниками, имевшими нормальные показатели АД и ИК. Следовательно, сочетание повышенного САД с ИМТ, включая ожирение, у мальчиков-подростков 15 лет существенно увеличивает шанс развития АГ во взрослом возрасте. Еще больше он увеличивался в 17 лет.

Между исходным уровнем САД и уровнем САД при последующих измерениях имела место отчетливая корреляция, снижающаяся при увеличении срока наблюдения. В отношении ДАД статистически достоверная связь исчезает в 32 года. При оценке корреляции Пирсона с 15 лет связь сохраняется при всем сроке наблюдения.

## Обсуждение

Проведено уникальное 32-летнее проспективное наблюдение школьников с исходным возрастом 12 лет. Как известно, в РФ в рамках диспансериза-

ции проводится регулярное измерение АД, для врачей созданы и ими используются рекомендации по выявлению, лечению и профилактике АГ у детей и подростков [8]. Для диагностики ГБ необходимо повторное измерение АД у лиц с его повышением. Однако, как уже было упомянуто [7], отсутствуют информация о том, как скажется скрининг при ГБ на развитие ССЗ во взрослом состоянии. Даже в настоящем исследовании относительно молодой возраст позволяет говорить о развитии только АГ. За время наблюдения произошло заметное уменьшение размера первоначальной популяции. Окончательно удалось обследовать лишь треть исходной выборки. Однако сравнительный анализ исходных показателей у лиц, пришедших и не пришедших на обследование, выявил статистически значимые различия только по ДАД, что позволяет судить о том, что полученные результаты отражают ситуацию во всей избранной популяции. Сравнительный анализ повышенного АД у обследованных мужчин 43 лет и мужчин 35-44 лет по программе ЭССЕ [12] показывает меньшее его распространение — 23,1% и 34,1%, соответственно, но при учете лиц, находящихся на адекватном лечении, частота ГБ достигает ~40%. Причины такого различия требуют дальнейшего изучения. Показано, что повышенное АД, выявленное при первичном исследовании, в значительном числе случаев остается и во взрослом состоянии. Очень трудно сравнивать полученные результаты с данными других исследований, поскольку сроки наблюдения и возраст заметно различаются. В 20-летнем исследовании, проведенном по близкой программе, большее число наблюдаемых сохранило повышенное АД — почти половина по САД и треть по ДАД [13].

Полученные результаты о связи трекинга верхних значений АД с более высокими показателями ИМТ, показателями ожирения и более низкой физической активностью по сравнению с лицами, у которых наблюдался детрекинг высоких значений АД, подтверждают результаты десятилетнего наблюдения за этой же популяцией [14]. Обращает на себя внимание оценка ОР в отношении связи исходно повышенного САД и МТ в отношении повышенного САД в 43 года. При оценке их с данными в 12 лет в прогнозе повышенного уровня имеет значение ИМТ при нивелировании повышенного уровня САД. Однако если анализировать ОР с 15 лет, то наибольшее прогностическое, статистически достоверное значение имеет сочетание САД с ИМТ.

В проспективной репрезентативной выборке школьников США показано, что риск развития АГ во взрослом состоянии был наибольшим у лиц с ИМТ и прибавивших вес за время наблюдения. При снижении веса риск не отличался от риска у лиц, исходно имевших нормальный вес [5]. Установленная корреляционная связь между повторными измерениями и ее усиление у более старших школьников и уменьшение при увеличении срока наблюдения отмечалась и другими авторами [4, 15].

## Заключение

Таким образом, на основании 32-летнего проспективного наблюдения за динамикой различных уровней АД с исходным возрастом 12 лет можно сделать следующие выводы:

Из числа мужчин, которые в возрасте 12 лет по уровню САД находились в верхних 20% (5-й квинтиль) кривой распределения АД, по прошествии 32 лет почти четверть оставались в том же квинтильном ранге. На стабильность повышенного АД влияли более высокие показатели МТ и кожных складок.

Сочетание повышенного САД с ИМТ у подростков 13 лет увеличивает риск развития АГ в возрасте 43 лет в той же степени, что и изолированное повышение МТ, что свидетельствует о снижении роли в развитии АГ исходных показателей АД при сохраняющейся роли МТ. Однако риск развития АГ при исходном возрасте 15 лет был достоверно выше при сочетании ИМТ с АГ.

Показано, что для профилактики АГ уже в детском и подростковом возрастах необходимо брать под пристальное наблюдение лиц с повышенным АД и ИМТ, причем активные профилактические мероприятия начинать до 20 лет. Перспективным в плане профилактики является контроль за МТ и рационализация физической активности.

Ограничение исследования: низкий отклик при последнем исследовании требует осторожности при оценке полученных результатов.

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

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность в.н.с. Зволинской Е. Ю. и лаборанту-исследователю Студенцовой И. В. за помощь в обследовании популяции.

## Литература

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and controls: a systematic analysis of population based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
2. WHO.Int><http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> accessed 18.04.2016.
3. Boytsov SA, Balanova UA, 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.
4. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood. A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-80. Epub 2008 Jun 16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366.
5. Suglia SF, Clark CJ, Garry-Webb TL. Adolescent Obesity, Change in Weight Status and Hypertension. Racial/Ethnic Variations. *Hypertension*. 2013;61:290-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00214.
6. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension*. 2013;62(2):247-54. Epub 2013 Jul 15. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00831.
7. Thompson M, Dana T, Bougatso C, et al. Screening for Hypertension in Children and Adolescents to Prevent cardiovascular disease. *Pediatrics*. 2013;131:issue 3. Epub 2013 Feb 25. doi:10.1542/peds.2012-3523.
8. Diagnostics and treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. National clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(4),(Suppl.1):1-32. (In Russ.) Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(4),(Приложение 1):1-32.
9. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. National clinical guidelines. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Systematic hypertension*. 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 гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5-26.
10. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3. doi:10.1136/bmj.320.7244.1240 (Published 06 May 2000).
11. Aleksandrov AA, Zvolinskaya EYu, Pugoeva KhS, Ivanova EI. Thirty-two-year dynamics and prognostic significance of baseline levels of systemic pressure in teenage boys. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):63-71. (In Russ.) Александров А.А., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С., Иванова Е.И. Тридцатидвухлетняя динамика и прогностическая значимость исходных уровней артериального давления у мальчиков-подростков. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):63-71. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-63-71.
12. Muromtseva GA, Kontsevaya AA, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;3(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЭ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;3(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
13. Klumbitne J, Sileikine L, Milasauskiene Z. The relation of childhood hypertension to adult blood pressure longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *J Hypertension*. 2000;18:531-8.
14. Rozanov VB, Aleksandrov AA, Shugaeva EN, et al. The results of prospective study for the evaluation of tracking and detacking of arterial pressure in adolescent boys. *Medical business*. 2006;3:47-54. (In Russ.) Розанов В.Б., Александров А.А., Шугаева Е.Н. и др. Результаты проспективного исследования для оценки трекинга и детрекинга артериального давления у мальчиков-подростков. *Лечебное дело*. 2006;3:47-54.
15. Toschke AM, Kohl L, Mansmann U, von Kries R. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta paediatr*. 2010;99(1):24-9. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01544.x.

# Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С., Нагирняк О. А.

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

**Цель.** Оценить комплекс факторов риска, ассоциированных с возникновением неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде наблюдения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) с многососудистым поражением (МП) коронарного русла.

**Материал и методы.** В исследование в рамках проспективного, одноцентрового регистра были включены пациенты с ОКС $\downarrow$ ST и МП коронарного русла. В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации были сформированы три группы исследования: поэтапное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ), первый этап ЧКВ и второй этап КШ. Под неблагоприятными кардиоваскулярными событиями понимали смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, клинически значимое кровотечение по шкале BARC, повторная незапланированная реваскуляризация целевого сосуда.

**Результаты.** По результатам анализа группами факторов, увеличивающими вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, стали такие, как: (1) клинико-демографические: пожилой возраст, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, мультифокальный атеросклероз, хроническая почечная недостаточность; (2) коронарные и хирургические: поражение ствола левой коронарной артерии, высокая выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX Score, высокие показатели хирургического риска по шкале EuroScore II, выбранная стратегия реваскуля-

ризации; (3) преобладание низкого и промежуточного риска по шкале GRACE по сравнению с высоким риском.

**Заключение.** Полученные результаты подтвердили высокую прогностическую значимость клинико-демографических и коронарных факторов для развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Важной находкой настоящего исследования стал факт, свидетельствующий о том, что в условиях кардиохирургической клиники, располагающей возможностью выполнения эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда в режиме 24/7, наличие промежуточного и низкого риска по шкале GRACE у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при МП является фактором развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий вследствие задержки реваскуляризации в отсутствие высокого риска.

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

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):19–25  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-19-25>

Поступила 15/05-2017

Принята к публикации 23/04-2018

## Main predictors of in-hospital adverse outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with multivessel disease

Neverova Yu. N., Tarasov R. S., Nagirnyak O. A.

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

**Aim.** To evaluate the range of risk factors associated with adverse cardiovascular events onset in hospital period of follow-up in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) with multivessel disease (MD).

**Material and methods.** To the study, under the framework of prospective, single-center registry, the NSTEMI and MD patients were included. Depending on the strategy of revascularization, three groups were selected: staged PCI, coronary bypass (CBG) and PCI as the first with CBG as the second stage. As adverse cardiovascular events, the following were taken: death, myocardial infarction, stroke or transient cerebral ischemia, clinically significant bleeding by BARC, repeat non-scheduled revascularization of target vessel.

**Results.** Analysis revealed the groups of factors increasing the probability of adverse cardiovascular events. Those are: (1) clinical and demographic — older age, diabetes, postinfarction cardiosclerosis, multifocal atherosclerosis, chronic renal failure; (2) coronary and surgical — left main stem lesion, severe atherosclerosis by SYNTAX Score, high surgical risk by EuroScore II, revascularization strategy; (3) predominance of low or moderate risk by GRACE comparing with high risk.

**Conclusion.** The results have confirmed high predictional significance of clinical and demography and coronary factors for development of adverse cardiovascular diseases. A significant finding of the study was the fact that in a hospital with surgery and endovascular treatment

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

Тел.: +7 (923) 517-53-06

e-mail: yuli4cka.n@yandex.ru

[Неверова Ю. Н. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0001-7016-0518, Тарасов Р. С. — д. м. н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Нагирняк О. А. — к. м. н., врач, кардиолог отделения интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4361-9853].

available 24/7, the intermediate and low GRACE risk in NSTEMI and MI is a factor of adverse cardiovascular events development due to revascularization delays if the risk is not high.

**Key words:** non-ST elevation acute coronary syndrome, multivessel disease, percutaneous coronary intervention, coronary bypass grafting, revascularization strategy, adverse outcomes factors.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):19–25  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-19-25>

Neverova Yu. N. ORCID: 0000-0001-7016-0518, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Nagirnyak O. A. ORCID: 0000-0002-4361-9853.

АГ — артериальная гипертензия, ГО — госпитальные осложнения, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, МП — многососудистое поражение, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС $\uparrow$ ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС $\downarrow$ ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, EuroScore II — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, SYNTAX Score — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

## Введение

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) остается распространенной формой ОКС, заболеваемость и летальность при котором сохраняются на высоком уровне, а отдаленные результаты лечения сопоставимы с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST). По данным регистров известно, что госпитальная летальность пациентов с ОКС $\uparrow$ ST по сравнению с ОКС $\downarrow$ ST выше — 7% и 3,5%, соответственно, но через 6 мес. данные становятся сопоставимыми — 12% и 13%, соответственно. Такие исходы связаны с тем, что пациенты с ОКС $\downarrow$ ST зачастую имеют выраженный коморбидный фон, значительное количество факторов риска, а многие аспекты реваскуляризации для них, в отличие от пациентов с ОКС $\uparrow$ ST, детально неопределенны. Для больных с ОКС $\uparrow$ ST абсолютно приоритетной стратегией реваскуляризации является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в минимально короткий временной интервал, тогда как наличие ОКС $\downarrow$ ST предполагает более широкий спектр возможных стратегий реваскуляризации и сроков их реализации [1].

Пациенты с ОКС $\downarrow$ ST и многососудистым поражением (МП) коронарного русла представляют особую сложность в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации. В этой когорте более чем у половины пациентов встречается поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), сахарный диабет (СД) и другие факторы, которые создают предпосылки к тому, что для значительной доли пациентов коронарное шунтирование (КШ) может быть оптимальной опцией реваскуляризации [2–4]. Большинство исследований показывают, что женский пол и ряд сопутствующих состояний, таких как СД, мультифокальный атеросклероз (МФА) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) увеличивают частоту осложнений при ОКС $\downarrow$ ST [5–7].

Выбор метода и сроков реваскуляризации миокарда при ОКС $\downarrow$ ST будет зависеть от многих факто-

ров, в т.ч. от результата стратификации риска по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), состояния пациента, факторов риска, коморбидного фона, выраженности поражения коронарных артерий. Приоритетной стратегией реваскуляризации для пациентов с ОКС является ЧКВ, которое выполняется в клинической практике большинству пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, имеющим МП коронарных артерий. Результаты рандомизированных исследований показали безопасность и эффективность ЧКВ при правильном выборе пациентов для процедуры: с низким и средним ангиографическим риском [7]. Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования и оценка фракционного резерва кровотока позволяет не только оценить значимость поражения коронарного русла, когда необходимо доказать гемодинамическую значимость стеноза, но и достичь оптимальной аппозиции стента, что снижает риск тромбоза стента и рестенозов в будущем [8].

Тем не менее, в значительном количестве случаев, с учетом выраженности коронарного атеросклероза, наилучшей стратегией реваскуляризации может быть КШ (изолированное или как компонент поэтапной реваскуляризации). Четкие международные рекомендации по данному вопросу отсутствуют [9].

Таким образом, учитывая вариабельность клинического статуса пациентов с ОКС $\downarrow$ ST и выраженность поражения коронарного русла, неопределенность в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации, сроков ее выполнения, анализ факторов неблагоприятного прогноза является важной задачей, решение которой может улучшить результаты лечения этой сложной группы пациентов. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление предикторов, связанных с возникновением основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде наблюдения для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при МП.

Таблица 1

## Общая клинико-демографическая характеристика пациентов

| Общая группа пациентов с ОКС↓ST и МП (n=400) |              |                  |
|----------------------------------------------|--------------|------------------|
| Показатели                                   | n            | %                |
| Средний возраст, лет                         | 63,5 (55-77) |                  |
| Мужской пол                                  | 267          | 69,71            |
| ФВ ЛЖ, %                                     |              | 56,8±9,2 (52-63) |
| Среднее значение по шкале GRACE, баллы       | 138,6±28,24  |                  |
| GRACE ≥140, баллы                            | 205          | 53,52            |
| Среднее значение по шкале SYNTAX, баллы      | 25,77±12,64  |                  |
| Поражение СтЛКА ≥50%                         | 70           | 18,27            |
| ХПН                                          | 22           | 5,74             |
| СД                                           | 87           | 22,71            |
| ПИКС                                         | 90           | 23,49            |
| МФА                                          | 120          | 31,33            |
| Резидуальные явления ОНМК                    | 30           | 7,83             |

## Материал и методы

В исследование (одноцентровый, проспективный регистр) были включены пациенты с ОКС↓ST и МП, поступавшие в Кузбасский кардиологический центр в 2012-2016гг. Под МП коронарного русла понимали наличие стенозов (≥70%) в ≥ 2 крупных (≥2,5 мм) эпикардиальных коронарных артериях или их ветвях. Критериями исключения явились следующие: выраженная острая сердечная недостаточность (Killip III-IV), предшествующие КШ и/или ЧКВ, наличие тяжелой сопутствующей патологии, лимитирующей выживаемость больных.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации пациенты были разделены на три группы: поэтапное ЧКВ (ЧКВ-ЧКВ) выполнено 160 (40%) пациентам, КШ — 150 (37,5%), первый этап ЧКВ и второй этап КШ (ЧКВ-КШ) реализован 90 (22,5%) пациентам. Каждая из групп пациентов оценивалась с использованием трех прогностических шкал. Для стратификации риска неблагоприятного исхода и показаний к активной инвазивной тактике при ОКС применялась шкала GRACE (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx>). Для оценки ангиографических показателей пациента: степени выраженности коронарного атеросклероза, морфологии поражения) применялась шкала SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) — различали три градации: низкая (≤22 баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая (≥33 баллов) ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). Риск фатального исхода при хирургических операциях позволяла оценить шкала EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), в которой определение вероятности смертельного исхода основывается не только на простом суммировании факторов риска, но и на логистическом анализе ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)).

Под госпитальными осложнениями (ГО) или неблагоприятными кардиоваскулярными событиями в исследовании рассматривали такие, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения

(ОНМК)/транзиторная ишемическая атака, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium), повторная незапланированная реваскуляризация целевого сосуда.

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

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Относительный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий был рассчитан с использованием показателя отношения шансов (ОШ). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statisticafor Windows 6.0 (Stat Soft Inc., США).

## Результаты

Исследуемая группа пациентов с ОКС↓ST и МП (n=400) характеризовалась высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий: среднее значение по шкале GRACE — 138,6±28,24 баллов. Около половины пациентов (53,52%) имели показатель GRACE ≥140 баллов, соответствующий высокому риску и требующий реализации активной инвазивной стратегии реваскуляризации в первые сутки от начала заболевания. Гемодинамически значимый СтЛКА диагностирован у 18,27% пациентов. Такие факторы риска, как СД, встречались у 20% больных, признаки МФА были выявлены почти в трети случаев, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) — у четверти. Средняя продолжительность индексной госпитализации составила 15,7±4,3 сут. (от 10 до 35 сут.) (таблица 1).

Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по частоте распространения СД и ХПН. Группа КШ в сравнении с группами ЧКВ-КШ

Таблица 2

Сравнительная клинико-демографическая характеристика исследуемых подгрупп

| Подгруппы/показатели                                                                                                | ЧКВ-ЧКВ (1) (n=160) | ЧКВ-КШ (2) (n=90) | КШ (3) (n=150) | p                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------|
| Средний возраст, лет                                                                                                | 62 (55;68)          | 63 (54,5;66,75)   | 63 (57;68)     | p>0,05                                                 |
| Мужской пол, n (%)                                                                                                  | 117 (73,12)         | 39 (43,33)        | 111 (74)       | p>0,05                                                 |
| ФВ ЛЖ, %                                                                                                            | 62 (53;64)          | 56,5 (52;62)      | 56 (51;62)     | p=0,004<br>p(1-2)=0,69<br>p(1-3)=0,024<br>p(2-3)=0,068 |
| Поражение СтЛКА ≥50%, n (%)                                                                                         | 33 (20,62)          | 3 (3,33)          | 34 (22,66)     | p(1-2)=0,08<br>p(1-3)=0,01<br>p(2-3)=0,03              |
| ХПН, n (%)                                                                                                          | 13 (8,12)           | 3 (3,33)          | 6 (4)          | p(1-2)=0,07<br>p(1-3)=0,09<br>p(2-3)=0,08              |
| СД, n (%)                                                                                                           | 57 (35,62)          | 8 (8,88)          | 22 (14,66)     | p(1-2)=0,6<br>p(1-3)=0,5<br>p(2-3)=0,07                |
| ПИКС, n (%)                                                                                                         | 67 (41,87)          | 4 (4,44)          | 19 (12,66)     | p(1-2)=0,4<br>p(1-3)=0,8<br>p(2-3)=0,3                 |
| МФА, n (%)                                                                                                          | 70 (43,75)          | 13 (14,44)        | 37 (24,66)     | p(1-2)=0,03<br>p(1-3)=0,05<br>p(2-3)=0,07              |
| Резидуальные явления ОНМК, n (%)                                                                                    | 18 (11,25)          | 3 (3,33)          | 9 (6)          | p(1-2)=0,1<br>p(1-3)=0,04<br>p(2-3)=0,08               |
| SYNTAX, баллы                                                                                                       | 20,9±10,6           | 27,1±11,2         | 30,1±9,5       | 25,77±12,64                                            |
| Остаточный (резидуальный) SYNTAX, после первого или единственного этапа реваскуляризации, баллы                     | 17,2±9,8            | 19,6±6,3          | 0              | p<0,00001                                              |
| Интервал времени между этапами реваскуляризации, сут.                                                               | 33,1±5,4            | 15,6±3,8          | 18,3±7,2       | p(1-2)=0,4<br>p(1-3)=0,4<br>p(2-3)=0,3                 |
| GRACE, баллы                                                                                                        | 138,1±25,7          | 119,6±27,43       | 125,3±24,56    | p<0,00001                                              |
| Сроки выполнения 1-го этапа вмешательства (ЧКВ или КШ) от момента поступления в зависимости от трех градаций GRACE: |                     |                   |                |                                                        |
| <108 баллов                                                                                                         | 4,6±7,8             | 4,6±7,8           | 12,5±6,2       | p<0,055                                                |
| 109-140 баллов                                                                                                      | 3,1±2,3             | 3,1±2,3           | 7,4±2,3        | p<0,001                                                |
| >140 баллов                                                                                                         | 1,1±1,9             | 1,1±1,9           | 4,3±5,2        | p<0,001                                                |
| EuroScore II, баллы                                                                                                 | 4±2,29              | 3,47±2,01         | 4,32±2,13      | p=0,055                                                |
| Смерть, n (%)                                                                                                       | 20 (12,5)           | 1 (1,11)          | 2 (1,33)       | p(1-2)=0,8<br>p(1-3)=0,2<br>p(2-3)=0,5                 |
| Геморрагические осложнения по BARC, тип 3-5, n (%)                                                                  | 3 (1,87)            | 9 (10)            | 8 (5,33)       | p(1-2)=0,0001<br>p(1-3)=0,00002<br>p(2-3)=0,003        |
| ИМ, n (%)                                                                                                           | 18 (11,25)          | 2 (2,22)          | 1 (0,66)       | p(1-2)=0,4<br>p(1-3)=0,2<br>p(2-3)=0,1                 |

и ЧКВ-ЧКВ характеризовалась большим количеством пациентов мужского пола, более старшим возрастом, а также высокой частотой поражения СтЛКА (≥50%). В этой группе пациенты отличались наименьшими значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тем не менее, показатели глобальной сократительной способности миокарда в группах находились на удовлетворительных уровнях.

Средний временной интервал между этапами реваскуляризации в группах находился в диапазоне 30 сут. (таблица 2).

Наиболее значимо по средним показателям шкалы GRACE отличалась группа ЧКВ-ЧКВ, что свидетельствует о высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов этой группы и, соответственно выполнения ревас-

Таблица 3

Основные предикторы неблагоприятных исходов в зависимости от наличия или отсутствия ГО

| Факторы                                         | Группа с осложнениями<br>(n=68) | Группа без осложнений<br>(n=332) | p      | ОШ   | ДИ        |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------|------|-----------|
| Пол мужской, n (%)                              | 49 (84,5)                       | 218 (67,1)                       | 0,46   | -    | -         |
| Возраст, лет                                    | 63 (57;70)                      | 62 (56;67)                       | 0,07   | 1,04 | 1,001-1,8 |
| ФВ ЛЖ, %                                        | 53,5 (45;62)                    | 59 (53;63)                       | 0,001  | 0,9  | 0,92-0,97 |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                          | 5 (7,4)                         | 25 (7,5)                         | 0,9    | -    | -         |
| СД, n (%)                                       | 19 (32,7)                       | 68 (20,9)                        | 0,002  | 1,5  | 0,80-2,62 |
| ПИКС, n (%)                                     | 17 (29,3)                       | 73 (22,5)                        | 0,004  | 1,3  | 0,70-2,38 |
| Тактика, n (%)                                  |                                 |                                  |        |      | -         |
| ЧКВ — ЧКВ                                       | 27 (46,5)                       | 133 (40,9)                       | 0,0001 |      |           |
| ЧКВ — КШ                                        | 6 (10,3)                        | 84 (25,8)                        | 0,005  |      |           |
| КШ                                              | 25 (43,1)                       | 125 (38,5)                       | 0,005  |      |           |
| МФА, n (%)                                      | 28 (41,2)                       | 92 (28,6)                        | 0,04   | 1,8  | 1,06-3,13 |
| Шкала GRACE                                     | 133 (108,5;145)                 | 140 (111;147)                    | 0,0054 |      |           |
| Шкала Syntax                                    | 29,5 (21;35)                    | 21 (15;29)                       | 0,0001 | 1,6  | 1,45-2,78 |
| ХПН, n (%)                                      | 6 (10,3)                        | 16 (4,9)                         | 0,001  | 2,0  | 0,76-5,48 |
| Остаточный SYNTAX после реваскуляризации, баллы | 22,3 (20;32)                    | 17,6 (12;23)                     | 0,005  | 1,3  | 1,28-3,33 |
| Пожилой возраст, n (%)                          | 45 (66,2)                       | 197 (59,3)                       | 0,003  | 1,3  | 0,76-2,27 |
| EuroScore II аддитивный                         | 5 (3;7)                         | 4 (3;5)                          | 0,005  | 1,29 | 1,14-1,46 |
| EuroScore II логистический                      | 3,51 (1,83;8,13)                | 2,64 (1,88;4,1)                  | 0,005  | 1,8  | 0,92-4,51 |
| Градация шкалы GRACE                            |                                 |                                  |        |      |           |
| <108 баллов                                     | 16 (23,5)                       | 72 (21,8)                        | 0,005  | 0,56 | 0,89-1,57 |
| 109-140 баллов                                  | 22 (32,4)                       | 87 (26,4)                        | 0,048  | 0,98 | 1,12-3,74 |
| >140 баллов                                     | 30 (44,1)                       | 171 (51,8)                       | 0,005  | 1,3  | 0,43-0,98 |
| Градация шкалы SYNTAX Score                     |                                 |                                  |        |      |           |
| ≤22 баллов                                      | 20 (29,9)                       | 182 (54,8)                       | 0,001  | 0,55 | 0,24-0,65 |
| 23-32 баллов                                    | 20 (29,9)                       | 95 (28,6)                        |        | 0,89 | 0,40-0,75 |
| ≥33 баллов, n (%)                               | 27 (40,2)                       | 55 (16,6)                        | 0,0001 | 1,1  | 0,33-1,01 |
| Поражение СтЛКА, n (%)                          | 24 (41,4)                       | 46 (14,1)                        | 0,001  | 2,8  | 1,48-5,13 |

куляризации в кратчайшие сроки. Группы ЧКВ-КШ и КШ имели максимальные значения выраженности коронарного атеросклероза (SYNTAX) и хирургического риска (EuroScore II), риск по GRACE среди этих пациентов можно считать умеренным (промежуточным).

Основные предикторы неблагоприятных исходов и, соответственно, наличие или отсутствие ГО (таблица 3) определяют ряд клинико-демографических, коронарных и прогностических факторов, включающих пожилой возраст, СД, ПИКС, МФА, ХПН, исходный и остаточный после реваскуляризации SYNTAX, поражение СтЛКА, EuroScore II, шкалу GRACE.

Анализ полученных результатов показал, что пациенты, имеющие высокий балл по шкале GRACE (>140 баллов), получают реваскуляризацию в кратчайшие сроки, а именно: ЧКВ выполнялось в среднем в течение  $1,1 \pm 1,9$  сут., КШ, как правило, откладывалось, но, тем не менее, выполнялось в среднем в течение  $4,3 \pm 5,2$  сут. При низком риске по шкале GRACE <108 баллов, соответственно, реваскуляризация откладывалась на более длительный срок: для ЧКВ на  $4,6 \pm 7,8$  сут., для КШ

на  $12,5 \pm 6,2$  сут., а при промежуточном риске по шкале GRACE (109-140 баллов) эти сроки для ЧКВ-ЧКВ составляют  $3,1 \pm 2,3$  сут., а КШ —  $7,4 \pm 2,3$  сут.

## Обсуждение

Известно, что ряд клинических показателей, таких как артериальная гипертензия (АГ), СД, ОНМК/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, дисфункции ЛЖ ухудшают не только госпитальный, но и отдаленный прогнозы [10-12]. Полученные в настоящем исследовании данные оказались в значительной степени сопоставимы с данными литературы. Так, пожилой возраст пациентов повышал риск развития ГО в 1,3 раза, наличие СД в 1,5 раза, МФА в 1,8 раза, а ХПН в 2 раза. Следует учитывать, что возраст остается важным и не модифицируемым предиктором осложнений, при этом в дальнейшем возрастной ценз пациентов будет только расти, приводя к увеличению среднего возраста пациентов, подвергающихся ЧКВ или КШ [13, 14].

Было доказано [2], что возраст, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная

болезнь легких, дисфункция ЛЖ и МФА были общими предикторами смертности от всех причин. СД, ПИКС и риск по шкале Syntax Score были независимыми предикторами смертности от всех причин в группе ЧКВ, но не в группе КШ. В группе КШ возраст был единственным фактором риска развития ИМ. При этом, дисфункция ЛЖ, АГ, МФА являются факторами риска развития ОНМК в послеоперационном периоде. С другой стороны, в группе ЧКВ неполная реваскуляризация и ПИКС были факторами риска развития ИМ в последующем. Хронические заболевания почек достоверно коррелируют с частотой развития ИМ или ОНМК в группе КШ и с неполной реваскуляризацией, ПИКС — в группе ЧКВ [13].

Выполненные к настоящему времени рандомизированные исследования, сравнивающие ЧКВ и КШ при МП, включая пациентов с незащищенным СтЛКА, испытывают недостаток статистической мощности из-за количества пациентов. Представленное исследование показало, что к имеющимся клиническим факторам риска у пациентов добавляется тяжелое поражение коронарного русла с частым вовлечением СтЛКА, а это не только утяжеляет клинический статус пациента, но и нередко требует активной тактики с выполнением операции КШ. Кроме того, установлено, что поражение СтЛКА влияет на риск развития ГО, повышая его в 2,8 раза. Это не противоречит данным литературы, т.к. в исследовании PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease) были оценены долгосрочные результаты после ЧКВ и КШ для этой группы пациентов в зависимости от тяжести поражения. Основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события в течение 5 лет наблюдались у 28,3% пациентов в группе ЧКВ и у 23,0% в группе КШ — отношение шансов (ОШ) 1,23; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01 до 1,55 ( $p=0,045$ ). Это различие в основном обусловлено более высокой частотой повторной реваскуляризации, в группе ЧКВ — ОШ: 1,85; 95% ДИ: от 1,38 до 2,47 ( $p<0,001$ ). У больных с изолированным поражением СтЛКА или СтЛКА + 1 сосуд, ЧКВ связано с более низкой смертностью от всех причин по сравнению с КШ [15].

Несмотря на то, что наибольшее количество ГО было отмечено в группе КШ (47,5%), это было связано с тем, что одной из конечных точек проведенного исследования считалось наличие геморрагических осложнений  $\geq 3$  степени по шкале BARC, что может повышать риск других неблагоприятных кардиоваскулярных событий. А частота геморрагических осложнений в группе КШ была максимальной, что обусловлено травматичностью операции, срочностью ее выполнения и гипоагрегацией на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой или двойной

антитромбоцитарной терапии. Следует отметить, что не было отмечено ни одного фатального кровотечения, связанного с операцией КШ, а частота ремедиастинотомией в данной группе не превысила 5,33% (таблица 2). Пациенты этой группы изначально имели сложный клинический статус, выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX с вовлечением СтЛКА, и высокие значения шкалы EuroScore II. Таким образом, операцию КШ можно рассматривать как фактор увеличивающий вероятность кровотечения, связанного с операцией при ОКС $\downarrow$ ST, но не как фактор госпитальных неблагоприятных исходов.

Важной находкой выполненного исследования стало то, что пациенты, имеющие промежуточный и низкий риск по шкале GRACE, в большей степени ассоциировались с развитием ГО, в сравнении с пациентами высокого риска по данной шкале. Вероятно, это связано с тем, что пациенты, имеющие высокий балл по шкале, получали реваскуляризацию в кратчайшие сроки: ЧКВ в течение  $1,1\pm 1,9$  сут., КШ в течение  $4,3\pm 5,2$  сут. Зачастую, отсрочка операции КШ была связана с необходимостью более детального обследования пациентов, там, где это было возможным, нормализацией показателей агрегации тромбоцитов при отмене двойной антитромбоцитарной терапии, а также сложностью в организации экстренной хирургической службы в режиме 24/7. При промежуточном и низком риске по шкале GRACE реваскуляризация откладывалась на еще более длительный срок —  $4,6\pm 7,8$  и  $12,5\pm 6,2$  сут. для ЧКВ и КШ, и для промежуточного риска ЧКВ —  $3,1\pm 2,3$  сут., а КШ —  $7,4\pm 2,3$  сут., соответственно.

Таким образом, независимо от стратификации риска по шкале GRACE, при наличии ряда клинических и анатомо-ангиографических факторов, указанных выше, пациенты с ОКС $\downarrow$ ST и МП требуют выполнения реваскуляризации в объеме ЧКВ или КШ в кратчайшие сроки, сопоставимые с таковыми со сроками реваскуляризации в группе высокого риска — ЧКВ в течение  $1,1\pm 1,9$  сут., КШ в течение  $4,3\pm 5,2$  сут.

Кроме того, значимым результатом представленного исследования, не нашедшим отражения в литературе, стало то, что у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST после выполнения первого этапа реваскуляризации в виде ЧКВ, сохраняется выраженное поражение коронарного русла, о чем свидетельствует значение резидуального (остаточного) SYNTAX Score. Эта находка подчеркивает прогностическую значимость резидуального SYNTAX для развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде у пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при МП коронарного русла, и свидетельствует о важности выполнения максимально полной реваскуляризации миокарда в течение индексной госпитализации.

Таким образом, проведенный в настоящем исследовании комплексный анализ клинико-демографических факторов риска, прогностических шкал и анатомо-ангиографических коронарных параметров, не только позволил подтвердить основные неблагоприятные предикторы ГО для пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при МП, но и выявить ранее не описанные факторы, включающие парадоксально низкое значение риска по шкале GRACE, и роль резидуальной выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX.

## Заключение

Пациенты с ОКС $\downarrow$ ST, имеющие МП коронарного русла, являются разнородной когортой больных, сочетающих целый комплекс клинических и анатомо-ангиографических факторов неблагоприятного госпитального прогноза. Риск неблагоприятного исхода для таких пациентов может быть в значительной степени связан не только с исходным тяжелым клиническим статусом больных, но и с недостаточным количеством данных о факторах неблагоприятного прогноза и неопределенностью современных рекомендаций по реваскуляризации миокарда для данной группы пациентов. Полученные в настоящем исследовании результаты

позволили расширить знания в данном вопросе. Ключевой находкой проведенного исследования стало то, что пациенты с ОКС $\downarrow$ ST, имеющие низкий и промежуточный риск по шкале GRACE, имеют парадоксально более высокий риск ГО в сравнении с пациентами высокого риска. Это может быть связано с необходимостью стратификации риска для пациентов не только при помощи шкалы GRACE, но и с учетом целого ряда других факторов, включающих коронарные анатомо-ангиографические параметры. Другим важным результатом исследования стало выявление прогностической роли в данной когорте пациентов такого мало изученного показателя, как резидуальная (остаточная) выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX Score. Что свидетельствует не просто о необходимости выполнения ранней реваскуляризации миокарда всем пациентам с ОКС $\downarrow$ ST независимо от стратификации риска по шкале GRACE, но и о максимально полной реваскуляризации, в т.ч. с использованием операции КШ.

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

## Литература

1. Yeh RW, Sidney S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(23):2155-65. doi:10.1056/NEJMoa0908610.
2. Chang M, Lee CW, Ahn JM. Predictors of long-term outcomes after bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;1:90(2):177-85. doi:10.1002/ccd.26927.
3. Gnavi R, Rusconi R. Gender, socioeconomic position, revascularization procedures and mortality in patients presenting with STEMI and NSTEMI in the era of primary PCI. Differences or inequities? *Int J Cardiol*. 2014;176(3):724-30. doi:10.1016.
4. Fukui T, Tabata M. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with left main disease: single-center results of multidisciplinary decision making. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(5):301-7. doi:10.1007/s11748.
5. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):518-25. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001970.
6. Sargin M, Tatlisu MA, Mete MT. Stent versus bypass: The reasons and risk factors for early readmission to hospital after myocardial revascularization. *North Clin Istanb*. 2016;3(1):27-33. doi:10.14744/nci.2016.43434.
7. Zheng Z, Xu B, Zhang H, Guan C. Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Interventions in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):1102-11. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.039.
8. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen MH. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(2):1105-09. doi:10.1186/s12933-015-0323-z.
9. Collet CJ-Ph, Mueller Ch, Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;36:1-72. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
10. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Patients With Unprotected Left Main Disease. *JACC*. 2016;68(10):999-1009. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.024.
11. Pereg D, Fefer P, Samuel M. Long-term Follow-up of Coronary Artery Bypass Patients With Preoperative and New Postoperative Native Coronary Artery Chronic Total Occlusion. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1326-31. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.015.
12. Ueki C, Miyata H, Motomura N. Previous Percutaneous Coronary Intervention Does Not Increase Adverse Events After Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017;pii:S0003-4975(16)31477-1. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.028. [Epub ahead of print].
13. Bundhun PK, Pursun M, Teeluck AR. Adverse Cardiovascular Outcomes associated with Coronary Artery Bypass Surgery and Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus Eluting Stents: A Meta-Analysis. *SciRep*. 2016;6:35869. doi:10.1038/srep35869.
14. Luthra S, Leiva Juárez MM. Percutaneous Intervention Before Coronary Artery Bypass Surgery Does Not Unfavorably Impact Survival: A Single-Center Propensity-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(6):1911-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.07.046.
15. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC: Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):419-27. doi:10.1016/j.jcin.2010.01.012.

# Влияние табакокурения на клиническую эффективность годичной реабилитационной программы после острого инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца трудоспособного возраста

Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Новикова Н. К.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины”

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

**Цель.** Изучение эффективности годичной программы физических тренировок (ФТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), в зависимости от статуса курения.

**Материал и методы.** В исследование включены мужчины ( $n=338$ ) после ОИМ не ранее 3 нед. от события. В зависимости от статуса курения и участия в ФТ пациенты рандомизированы в 4 группы: больные, вовлеченные в ФТ, — 1 группа ( $n=84$ ) курящие и 2 группа ( $n=85$ ) некурящие, 3 группа — больные без ФТ ( $n=85$ ) курящие и 4 группа ( $n=84$ ) — некурящие. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию. Применялись ФТ в режиме средней интенсивности (50–60% от выполненной мощности при нагрузочной пробе) 3 раза в нед. в течение 1 года.

**Результаты.** После ФТ у курящих ( $n=41$ ) и некурящих ( $n=85$ ) больных увеличилась длительность нагрузки на 30,3% ( $p<0,001$ ) и на 28,4% ( $p<0,001$ ) и ее мощность на 31,2% ( $p<0,001$ ) и на 30,8% ( $p<0,001$ ) на фоне повышения на 3,8% ( $p<0,01$ ) экономичности физической работы, но только у курящих. Без ФТ только у некурящих выявлялось некоторое увеличение длительности нагрузки на 10,1% ( $p<0,01$ ) и ее мощности на 11,1% ( $p<0,05$ ), но в меньшей степени, а у курящих пациентов, напротив, показатель экономичности выполненной работы снижался на 13,3% ( $p<0,05$ ). Это сочеталось с уменьшением размеров сердца и повышением фракции выброса левого желудочка у курящих и в большей степени у некурящих; при отсутствии ФТ изменений не было, за исключением некоторого (на 1,9%) ( $p<0,05$ )

роста фракции выброса левого желудочка у некурящих. Только на фоне ФТ в равной степени у курящих и некурящих пациентов снижались уровни атерогенных липидов крови и повышался холестерин липопротеидов высокой плотности. После 1 года ФТ развитие всех случаев сердечно-сосудистых осложнений достоверно уменьшилось у курящих на 44,8% ( $p<0,05$ ) и некурящих на 50,9% ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Длительные (годичные) ФТ средней интенсивности как у курящих, так и некурящих больных, перенесших ОИМ, обеспечивают стабильное течение заболевания, уменьшают развитие сердечно-сосудистых осложнений и улучшают качество жизни пациента. Однако фактор “курения” снижает реабилитационный потенциал пациента и препятствует достижению лучших результатов при кардиореабилитации.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, кардиореабилитация, физические тренировки, курение.

**Конфликт интересов:** работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России (№ гос. регистрации: 115072340037).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):26–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-26-33>

Поступила 05/05-2018

Принята к публикации 25/05-2018

## Influence of tobacco smoking on clinical efficacy of a 1-year rehabilitation programme for myocardial infarction patients of economically active age

Bubnova M. G., Aronov D. M., Novikova N. K.

National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** Evaluation of the efficacy of 1-year exercise based program (EP) in coronary heart disease (CHD) patients of economically active age after acute myocardial infarction (MI), depending on smoking status.

**Material and methods.** To the study, males included ( $n=338$ ) after MI (not later than 3 weeks from the event). Four groups shaped by randomization: EP patients smokers (group 1,  $n=84$ ), EP non-smokers (group 2,  $n=85$ ); no EP smokers (group 3,  $n=85$ ) and no EP non-smokers (group 4,  $n=84$ ). All patients received standard medication treatment. The EP were added, of moderate intensity (50–60% from the load in exercise test) 3 times a week during 1 year.

**Results.** After EP in smokers ( $n=41$ ) and non-smokers ( $n=85$ ) there was an increase of load duration by 30,3% ( $p<0,001$ ) and by 28,4% ( $p<0,001$ ),

and its intensity by 31,2% ( $p<0,001$ ) and 30,8% ( $p<0,001$ ), with 3,8% ( $p<0,01$ ) increase of economicity of physical work, but only in smokers. With no EP only in non-smokers there was slight increase of exercise duration by 10,1% ( $p<0,01$ ) and its intensity by 11,1% ( $p<0,05$ ), but milder, and in smokers, in contrary, the economicity parameter declined by 13,3% ( $p<0,05$ ). This was linked with the heart size enlargement and the left ventricle ejection fraction increase in smokers and non-smokers; in the absence of EP there were no changes, just slight (by 1,9%) ( $p<0,05$ ) increase of the left ventricle ejection fraction in non-smokers. Only at EP, with similar grade in smokers and non-smokers there was decrease of atherogenic lipids levels and high density cholesterol increase. In 1 year of EP, all cases of cardiovascular adverse events

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

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Аронов Д. М. — д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Новикова Н. К. — к.п.н., с.н.с. лаборатории кардиологической реабилитации, ORCID: 0000-0001-8412-4155].

significantly decreased in smokers by 44,8% ( $p<0,05$ ) and in non-smokers by 50,9% ( $p<0,05$ ).

**Conclusion.** Long term (1 year) EP of moderate intensity, in both smokers and non-smokers MI patients lead to stable disease course, decrease the rate of cardiovascular complications and improve patients life quality. However the “smoking factor” decreases rehabilitational potential of patient and interferes with better results achievement in cardiorehabilitation.

**Key words:** acute myocardial infarction, cardiorehabilitation, exercise training, smoking.

**Conflicts of Interest:** supported by the State Assignment to the Institution (№ 115072340037).

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):26–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-26-33>

Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Novikova N. K. ORCID: 0000-0001-8412-4155.

АД — артериальное давление, ВН — временная нетрудоспособность, ДА — двигательная активность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, НГТ — нитроглицерин, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ФРС — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ХСЛ — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения — острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильная стенокардия, занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения индустриальных стран мира, в т.ч. в России [1]. К 2020г по последствиям инвалидизации ИБС может выйти на первое место. У больного, перенесшего ОИМ, особое место в восстановлении функции сердца занимает кардиореабилитация, представляющая собой трехэтапный многокомпонентный процесс с участием мультидисциплинарной бригады. У пациентов, перенесших ОИМ и не вовлекаемых в кардиореабилитацию, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высоким [2].

Большинство пациентов, перенесших ОИМ, имеет дополнительные факторы риска (ФР). По данным мета-анализа, с включением 14 клинических исследований, у 85% пациентов, госпитализированных с ОИМ, присутствовал хотя бы один ФР [3]. Курение — хорошо известный ФР развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС [4, 5]. У пациентов, продолжающих курить после успешной коронарной реваскуляризации, риск смерти или развития ОИМ практически в 2 раза выше, чем у некурящих и на 25% выше вероятность повторных чрескожных коронарных вмешательств [6]. Повышенный риск дестабилизации ИБС (развитие активной ишемии миокарда) связывают с негативным прокоагуляционным и вазоконстрикторным влиянием курения [5].

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической эффективности длительной (годовой) программы кардиореабилитации с включением систематических физических тренировок (ФТ) у больных ИБС трудоспособного возраста, перенесших ОИМ в зависимости от статуса курения.

## Материал и методы

В исследование включали мужчин ( $n=338$ ) трудоспособного возраста, перенесших ОИМ (при лечении ОИМ

не использовали чрескожные коронарные вмешательства), с отсутствием общепринятых показаний для проведения ФТ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с тяжелой и неконтролируемой артериальной гипертонией, страдающих сахарным диабетом средней и тяжелой степени. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, было одобрено этическим комитетом.

В исследование включали как курящих ( $n=168$ ), так и некурящих пациентов ( $n=170$ ). К курящим относили тех, кто курил на момент проведения исследования или бросил курить <1 года назад. В зависимости от статуса курения больные рандомизировались в четыре группы:

— 1 группа *основная “О”* ( $n=84$ ), в которой курящих больных включали в программу систематических ФТ на фоне стандартной терапии (группа “О” курение+/ФТ+);

— 2 группа *основная “О”* ( $n=85$ ), в которой некурящие больные включались в программу систематических ФТ на фоне стандартной терапии (группа “О” курение-/ФТ+);

— 3 группа *контрольная “К”* ( $n=84$ ), в которой курящие больные получали стандартную терапию и выписывались по месту жительства под наблюдение кардиолога (группа “К” курение+/ФТ-);

— 4 группа *контрольная “К”* ( $n=85$ ), в которой некурящие больные получали стандартную терапию и выписывались по месту жительства под наблюдение кардиолога (группа “К” курение-/ФТ-).

Программа физической реабилитации включала систематические ФТ, назначаемые не ранее 3 нед. от начала ОИМ. Программа состояла из комплекса гимнастических упражнений, контролируемых ФТ умеренной интенсивности (50–60% от выполненной мощности при нагрузочном тесте) на велотренажере по методике, разработанной Ароновым Д. М. Занятия были групповыми (до 10–12 человек), продолжительностью до 60 мин и проводились 3 раза в нед. в течение 1 года. Срок наблюдения за больными составил 12 мес. Эффективность лечебного воздействия оценивалась по результатам клинико-инструментальных исследований.

*Клиническое обследование* больных включало: сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений

Таблица 1

## Исходная характеристика групп

| Показатели, М±SD или %                  | “О” группа (ФТ+)              |                               | “К” (ФТ-)                     |                               |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                         | 1 группа “курение +”,<br>n=84 | 2 группа “курение —”,<br>n=85 | 3 группа “курение +”,<br>n=84 | 4 группа “курение —”,<br>n=85 |
| Возраст, лет                            | 49,8±6,6                      | 52,4±6,9*                     | 48,7±6,8                      | 54,2±6,7*                     |
| ХСН, %                                  | 41,5                          | 43,5                          | 44,2                          | 39,7                          |
| АГ, %                                   | 43,9                          | 60                            | 48,8                          | 53,4                          |
| Сахарный диабет 2 типа, %               | 2,4                           | 7,1                           | 2,3                           | 4,1                           |
| ЧСС, уд./мин в покое                    | 71±12                         | 72±12                         | 73±11                         | 73±12                         |
| САД, мм рт.ст.                          | 128±19                        | 128±17                        | 118±14                        | 126±19                        |
| ДАД, мм рт.ст.                          | 82±10                         | 82±11                         | 82±10                         | 80±9                          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                  | 27,1±3,4                      | 27,7±3,0                      | 27,9±3,9                      | 27,9±3,6                      |
| Количество приступов стенокардии в нед. | 3,2±1,3                       | 3,1±0,9                       | 3,7±1,5                       | 3,6±1,3                       |

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; \* —  $p < 0,05$  — достоверность изменений между группами.

(ЧСС); антропометрическое обследование с определением индекса массы тела (ИМТ) в кг/м<sup>2</sup>.

*Инструментальное обследование* включало: регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое по стандартной методике с регистрацией общепринятых 12 отведений; проведение велоэргометрической пробы на велоэргометре “Schiller SDS 200” по непрерывно, ступенеобразно возрастающей методике при скорости педалирования 60 оборотов в мин, начальная мощность физической нагрузки (ФН) — 25 Вт с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин до достижения клинических или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки (ВОЗ, 1973, Аронов Д. М., 1995) или субмаксимальной ЧСС (Andersen KL, 1971). Анализировались длительность (t; в мин) и достигнутая мощность ФН (W; в Вт), суммарный объем выполненной физической работы (А, кДж), скорость прироста ЧСС на ФН, экономичность выполненной работы при ФН по ЧСС (в Вт/уд.). Выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике с определением: максимального поперечного размера левого предсердия (ЛП), конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Симпсона); проводилось суточное мониторирование ЭКГ в течение 24 ч по общепринятой методике.

*Лабораторное тестирование* состояло из определения (в ммоль/л) уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на автоанализаторе “Mars” (Корея) ферментативными диагностическими наборами. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald WT, et al. (1972).

Пациентов анкетировали по опроснику двигательной активности (ДА) ОДА23+ (разработан в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, Патент на изобретение № 2485895, от 27 июня 2013г) [7] и анкете качества жизни (по Аронову Д. М., 1982). Оценка осуществлялась по балльным шкалам. Анализировались дневники пациента, в которых фиксировались количество приступов стенокардии и прием нитроглицерина (НТГ) для их купирования.

*Статистическую обработку результатов* проводили с использованием стандартных методов вариационной

статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute. USA). Результаты представлены в виде средних арифметических значений (М) и средних квадратичных отклонений (SD). Достоверность различий оценивали с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия  $\chi^2$ . Различия, при которых  $p < 0,05$ , рассматривали как статистически значимые.

## Результаты

Некурящие пациенты (группы 2 и 4) по возрасту были достоверно старше курящих больных (1 и 3 групп) (таблица 1). Практически каждый второй пациент имел признаки хронической сердечной недостаточности I-II функциональных классов по NYHA. После ОИМ у пациентов сохранялись приступы стенокардии. Уровни АД находились в пределах целевых значений (<140/90 мм рт.ст.) и сохранялись таковыми в течение всего периода наблюдения. Исходно больные имели избыточный вес или ожирение I степени. Под влиянием ФТ отмечалось небольшое снижение ИМТ: у курящих на 3,3% ( $p < 0,05$ ) и некурящих на 2,9% ( $p < 0,05$ ) против отсутствия его динамики в контрольных группах.

*Показатели физической работоспособности (ФРС).* Под влиянием ФТ у курящих и некурящих в равной степени увеличились показатели ФРС: соответственно, длительность ФН с 11,2±3,0 до 14,6±3,4 мин ( $p < 0,001$ ) и с 10,9±3,2 до 14,0±3,7 мин ( $p < 0,001$ ), мощность ФН с 93±28 до 122±30 Вт ( $p < 0,001$ ) и с 91±27 до 119±32 Вт ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1). В результате достоверно увеличился общий объем выполненной физической работы. Повышение экономичности выполнения ФН под влиянием ФТ наблюдалось только у некурящих больных на 3,8% ( $p < 0,01$ ) против отсутствия динамики у курящих (рисунок 2). Под влиянием ФТ у куря-

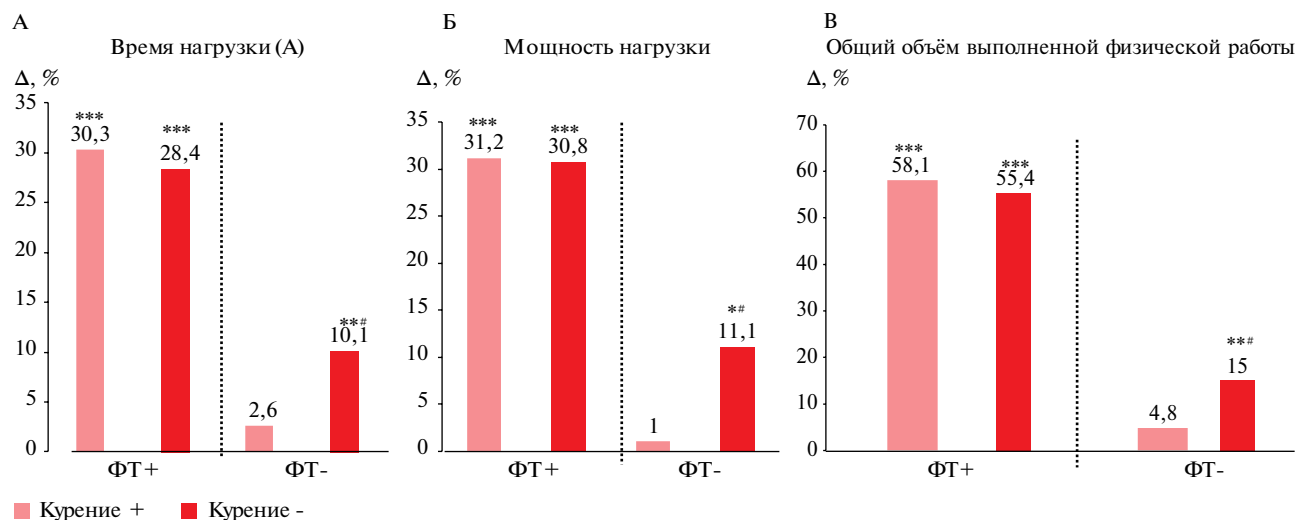


Рис. 1 (А, Б, В) Изменения показателей ФРС (графики А, Б, В) через 1 год регулярных ФТ и наблюдения у курящих и некурящих пациентов, перенесших ОИМ.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — относительно исходного значения внутри каждой группы, # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — сравнение между курящими и некурящими в пределах “О” (ФТ+) и “К” (ФТ-) групп.

щих и некурящих больных в ответ на ФН достоверно уменьшалась скорость прироста ЧСС.

У некурящих больных, не вовлеченных в ФТ, также отмечено некоторое повышение ФРС: длительности ФН с  $10,9 \pm 3,4$  до  $12,0 \pm 3,7$  мин ( $p < 0,01$ ), ее мощности с  $89 \pm 27$  до  $99 \pm 32$  Вт ( $p < 0,05$ ) и общего объема физической работы с  $41,2 \pm 22,7$  до  $47,4 \pm 26,2$  Дж ( $p < 0,01$ ) (рисунок 1). Но степень этого повышения достоверно меньше, чем у некурящих тренировавшихся больных. У курящих и не вовлеченных в ФТ больных через 1 год после ОИМ не было каких-либо благоприятных изменений в параметрах ФРС, напротив, достоверно снижался показатель экономичности выполняемой работы (рисунок 1, 2).

Для оценки ежедневной ДА больных в работе использовался опросник ОДА23+, разработанный в отделе. При набранной сумме баллов 62–84 — ежедневная ДА оценивалась как умеренная и при сумме баллов 39–61 как низкая. Исходно курящие больные, рандомизированные в группы ФТ или контроля, имели ниже уровень ежедневной ДА при сравнении с некурящими обеих групп (таблица 2). Под влиянием регулярных ФТ уровень ДА повышался как у курящих на 22,2% ( $p < 0,001$ ), так и некурящих на 19,4% ( $p < 0,01$ ). У курящих и некурящих пациентов групп контроля уровень ДА не изменялся. После ФТ больные проходили пешком в день большее расстояние: курящие на 1,2 км ( $p < 0,01$ ) и некурящие на 1,0 км ( $p < 0,05$ ), в противоположность этому, при отсутствии ФТ меньшее расстояние на 0,5 км ( $p < 0,05$ ) и 0,3 км ( $p < 0,05$ ), соответственно (таблица 2).

**Показатели ЭхоКГ.** Исходно между группами не было различий в объемных показателях сердца

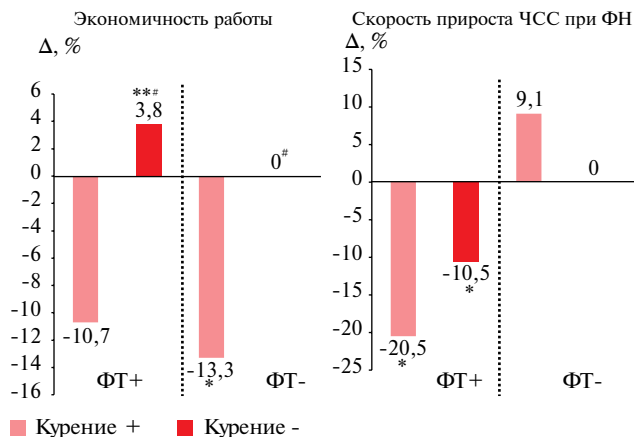


Рис. 2 Изменения показателей экономичности физической работы и скорости прироста ЧСС в ответ на ФН через 1 год регулярных ФТ или наблюдения у курящих и некурящих пациентов, перенесших ОИМ.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — относительно исходного значения внутри каждой группы, # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — сравнение между курящими и некурящими в пределах “О” (ФТ+) и “К” (ФТ-) групп.

и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Через год ФТ достоверно и в одинаковой степени уменьшился КСР ЛЖ у курящих больных на 2,6% ( $p < 0,001$ ) и некурящих на 7,9% ( $p < 0,001$ ) и увеличилась ФВ ЛЖ на 6,7% ( $p < 0,001$ ) и 9,5% ( $p < 0,001$ ), соответственно. При отсутствии ФТ только у некурящих больных через год после ОИМ наблюдалось достоверное уменьшение КДР на 2,1% ( $p < 0,01$ ) и размера ЛП на 2,5% ( $p < 0,05$ ). У нетренировавшихся больных повышение ФВ ЛЖ на 1,9% ( $p < 0,05$ ) наблюдалось только у некурящих, а у нетренировавшихся курящих больных положительной динамики не было.

Таблица 2

Динамика ежедневной ДА больных через 1 год ФТ  
или наблюдения у курящих и некурящих больных после перенесенного ОИМ

| Показатели,<br>M±SD                            | Статус<br>курения | Исходно             |                     |                         | Через 1 год         |                     |                         |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
|                                                |                   | “О” группа<br>(ФТ+) | “К” группа<br>(ФТ-) | р<br>сравнение<br>м/гр. | “О” группа<br>(ФТ+) | “К” группа<br>(ФТ-) | р<br>сравнение<br>м/гр. |
| ДА, баллы                                      | Курение +         | 54±12               | 47±10               | нд                      | 66±13***            | 47±24               | <0,05                   |
|                                                | Курение –         | 62±12               | 56±11               | нд                      | 74±14**             | 57±21               | <0,05                   |
| Р — сравнение между “курение+”<br>и “курение-” |                   | <0,05               | <0,05               |                         | 0,05                | 0,05                |                         |
| Ходьба пешком,<br>км в день                    | Курение +         | 3,5±3,0             | 3,6±2,2             | нд                      | 4,7±2,3**           | 3,1±1,5*            | <0,02                   |
|                                                | Курение –         | 4,5±2,8             | 4,2±2,4             | нд                      | 5,5±2,3*            | 3,9±2,7*            | <0,05                   |

Примечание: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,01$ , \*\*\* —  $p<0,001$  при сравнении внутри группы, нд — недостоверно, м/гр. — между группами.

Таблица 3

Динамика количества приступов стенокардии и приема НТГ в неделю,  
показателя качества жизни через 1 год ФТ или наблюдения у курящих  
и некурящих больных после перенесенного ОИМ

| Показатели, M±SD                           | Статус<br>курения | Исходно             |                     |                         | Через 1 год         |                     |                         |
|--------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
|                                            |                   | “О” группа<br>(ФТ+) | “К” группа<br>(ФТ-) | р<br>сравнение<br>м/гр. | “О” группа<br>(ФТ+) | “К” группа<br>(ФТ-) | р<br>сравнение<br>м/гр. |
| Количество приступов<br>стенокардии в нед. | Курение +         | 3,2±1,3             | 3,7±1,5             | нд                      | 2,2±0,4*            | 4,0±1,1             | <0,05                   |
|                                            | Курение –         | 3,1±0,9             | 3,6±1,3             | нд                      | 1,3±0,6***          | 3,6±1,3             | <0,05                   |
| Количество таблеток НТГ<br>в нед.          | Курение +         | 2,2±0,5             | 3,8±1,8             | нд                      | 1,0±0,3***          | 4,6±1,6             | <0,01                   |
|                                            | Курение –         | 2,8±0,9             | 2,2±0,9             | нд                      | 1,2±0,4***          | 2,5±1,2             | <0,05                   |
| Качество жизни, баллы                      | Курение +         | -7,4±5,0            | -6,1±3,6            | нд                      | -3,9±4,3***         | -5,8±3,9            | <0,05                   |
|                                            | Курение –         | -7,3±4,6            | -6,1±4,5            | нд                      | -5,0±4,3***         | -6,0±4,7            | нд                      |

Примечание: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,01$ , \*\*\* —  $p<0,001$  при сравнении внутри группы, нд — недостоверно, м/гр. — между группами.

**Показатели транспорта липидов.** У курящих и некурящих больных через год ФТ наблюдались сдвиги антиатерогенной направленности в системе транспорта липидов крови без достоверных различий между группами: соответственно, снижение ОХС на 7,3% ( $p<0,05$ ) и 8,8% ( $p<0,01$ ), ХС ЛНП на 9,8% ( $p<0,05$ ) и 10,5% ( $p<0,05$ ), а также повышение ХС ЛВП на 22% ( $p<0,01$ ) и 20% ( $p<0,01$ ). В результате достоверно снижался индекс атерогенности крови — отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП у некурящих на 20% ( $p<0,05$ ) и у курящих на 18,2% ( $p<0,05$ ).

При отсутствии годичных ФТ у курящих и некурящих больных не было положительных сдвигов в уровнях липидов, напротив, у курящих обнаружен рост содержания в крови ТГ на 12,5% ( $p<0,05$ ) против его достоверного снижения на 18,8% ( $p<0,05$ ) у тренировавшихся курящих больных.

**Клиническое состояние и исходы заболевания.** Под влиянием годичных ФТ у больных независимо от статуса курения по данным опроса достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в нед.: у курящих на 31,3% ( $p<0,05$ ), некурящих

на 58% ( $p<0,001$ ) (таблица 3). Это сочеталось со снижением приема количества таблеток НТГ у курящих на 54,5% ( $p<0,001$ ) и некурящих на 60,7% ( $p<0,001$ ). У не тренировавшихся больных независимо от статуса курения количество регистрируемых приступов стенокардии и принятых таблеток НТГ не изменилось. На фоне ФТ улучшались показатели качества жизни: общий балл увеличился у курящих на 47,3% ( $p<0,001$ ) и некурящих на 31,5% ( $p<0,001$ ) (таблица 3). При отсутствии ФТ показатели качества жизни не изменялись.

Количество всех ССО, развившихся за год, включая внезапную смерть, повторный ОИМ, инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, составляло в группе тренировавшихся курящих больных — 10 (24,4%) и тренировавшихся некурящих — 7 (8,2%). При отсутствии ФТ у курящих в течение года было зафиксировано 19 (44,2%) ССО и у некурящих — 12 (16,7%). Под воздействием программы физической реабилитации у больных в течение года после ОИМ развитие всех ССО достоверно уменьшилось в группе курящих на 44,8% ( $p<0,05$ ) и группе некурящих на 50,9% ( $p<0,05$ ).

Обращает внимание факт сокращения общего количества дней временной нетрудоспособности (ВН) в течение года под воздействием ФТ. Их общее количество составило у курящих больных — 119 дней (при перерасчете на 1 пациента — 3,1 дня) и некурящих больных — 66 дней (при перерасчете на 1 пациента — 0,9 дней), т.е. при отсутствии курения дней ВН было меньше на 53 дня или на 2,2 дня при перерасчете на 1 пациента ( $p < 0,05$ ). Больные, не вовлеченные в программу физической реабилитации, чаще не работали: курящие 269 дней (при перерасчете на 1 пациента — 5,1 дней) и некурящие 119 дней (при перерасчете на 1 пациента — 3,5 дней), но и здесь меньше дней ВН было у некурящих на 1,6 дня при перерасчете на 1 пациента ( $p < 0,05$ ). При вовлечении после ОИМ в программу физической реабилитации курящих пациентов количество дней ВН при перерасчете на 1 пациента сократилось на 2 дня ( $p < 0,05$ ) по сравнению с не тренировавшимися курящими, а некурящих — на 2,6 дня ( $p < 0,05$ ) относительно некурящих без ФТ.

## Обсуждение

В представленном исследовании курящие пациенты, перенесшие в своей жизни первый ОИМ, по возрасту были достоверно старше, чем некурящие (разница составляла 4 года), что подтверждает доказанный факт более ранней манифестации ИБС и ее осложнений при курении [8]. Известно, что негативное влияние курения проявляется на каждой стадии формирования атеромы и ее тромботических осложнений [5]. У курящих преобладают атеромы с крупным липидным ядром и тонкой фиброзной крышкой, склонной к разрыву. Это связывают с доказанной способностью курения вызывать эпизоды коронарной вазоконстрикции и дисфункцию эндотелия, усиливать окислительный стресс, стимулировать провоспалительный эффект в атероме и сосуде. При курении серьезно нарушается гомеостаз сосудистой стенки, повышается вязкость крови и концентрация фибриногена, усиливается агрегация тромбоцитов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи курения и атеросклероза, полностью не изучены, т.к. это комплексный процесс с вовлечением клеток разного типа и разных компонентов (их >400) табачного дыма [9].

Выполненное исследование наглядно демонстрирует положительные результаты вовлечения больных после ОИМ в программу физической реабилитации, и, особенно, пациентов, продолжающих курить или недавно отказавшихся от этой привычки: улучшаются контроль кардиоваскулярных ФР, клиническое течение заболевания и качество жизни. Регулярные ФТ, выполняемые

в аэробных условиях, в равной степени у курящих и некурящих больных, достоверно снижали ИМТ, повышали ФРС и ежедневную ДА, вели к уменьшению размеров ЛЖ и повышению ФВ ЛЖ миокарда, провоцировали снижение уровня атерогенных липидов: ОХС и ТГ, и ХС ЛНП на фоне заметного повышения до 20-22% концентрации ХС ЛВП.

Положительный эффект от систематических ФТ у некурящих пациентов в отличие от курящих был более комплексным и дополнительно сопровождался: (1) повышением показателя экономичности физической работы, что отражало меньший расход кислорода при выполнении возросшей ФН и свидетельствовало об улучшении функционирования кардиореспираторной системы; у курящих этот показатель не изменялся; (2) более заметным предупреждением структурного ремоделирования сердца после ОИМ — достоверным уменьшением размеров сердца (КДР ЛЖ) и ростом сократительной способности миокарда (ФВ ЛП). При отсутствии ФТ в течение года после ОИМ только у некурящих больных отмечалось некоторое повышение показателей ФРС и ФВ ЛЖ, но достоверно в меньшей степени, чем у некурящих тренировавшихся больных. У курящих больных при отсутствии ФТ, напротив, показатель экономичности выполнения физической работы снижался, что указывало на необходимость больших затрат кислорода для сохранения прежнего уровня ФРС.

Известно, что окись углерода, содержащаяся в табачном дыме, обладает сродством к гемоглобину с образованием недиссоциирующего соединения — карбоксигемоглобина, содержание которого в крови у курящих достигает 7-10%, что существенно сокращает резервы кислорода для миокарда [9]. Курение имеет негативные последствия для кислородного баланса миокарда как за счет увеличения потребности миокарда в кислороде: у длительно курящих даже в покое потребление кислорода увеличивается до 18% по сравнению с некурящими, так и снижения его доставки. При ИБС, когда значение любых резервных и компенсаторных механизмов чрезвычайно возрастает, снижение поступление кислорода из крови за счет связывания гемоглобина угарным газом становится весьма ощутимым. При курении ухудшается дыхательная функция вследствие прямого повреждающего воздействия на бронхо-легочную систему и опосредовано через другие нелегочные механизмы, например, через скелетную мускулатуру [9]. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют отрицательное влияние курения на морфологические, метаболические, биоэнергетические и функциональные изменения в мышцах [10, 11].

У не тренировавшихся больных независимо от статуса курения не наблюдалось благоприятного

повышения уровня ежедневной ДА и позитивных изменений в липидном спектре крови, напротив, у курящих даже отмечался рост уровня ТГ в крови. Известно, что курение повышает концентрацию неэстефицированных жирных кислот, избыток которых стимулирует синтез атерогенных липопротеидов очень низкой плотности — основных переносчиков эндогенных ТГ [5].

После годичных ФТ количество приступов стенокардии уменьшилось, в большей степени у некурящих: разница между группами “курение-” и “курение+” составила 26,8%, улучшились показатели качества жизни в равной степени у курящих и некурящих, снизилась число ССО в большей степени у некурящих, сократились дни ВН на 2,2 дня больше при расчете на 1 некурящего пациента относительно курящего. При отсутствии ФТ независимо от статуса курения позитивных сдвигов в показателях качества жизни пациентов, клиническом течении заболевания (развитии ССО и дней ВН) не выявлялось. При этом у не тренировавшихся и курящих пациентов при сравнении с таковыми, но некурящими в течение года регистрировалось больше ССО — 44,2% vs 16,7% и дней ВН — при перерасчете на 1 пациента 5,1 дней vs 3,5 дней.

Согласно современным рекомендациям прекращение курения — обязательное условие ведения больных, перенесших ОИМ [12]. Консультации больного по отказу от курения во время его госпитализации и дополнительные контакты в течение мес после выписки увеличивают на 65% вероятность отказа от курения ( $p < 0,05$ ) [12]. В Российских клинических рекомендациях “ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика” (2014) определено, что “курящие больные ОИМ должны быть консультированы и включены в программы по отказу от курения (доказательность: класс I, уровень A) [12]. При этом лечебные учреждения, оказывающие помощь больным ОИМ, должны иметь разработанные протоколы по отказу от курения (доказательность: класс I, уровень C). У пациента, выжившего после ОИМ, следует использовать разные методы воздействия для отказа от курения и привлекать к этому членов его семьи.

Установлено, что курение — один из главных факторов низкой приверженности мужчин и женщин с ИБС программам кардиореабилитации —

4,41; 95% доверительный интервал 1,25-15,62 ( $p = 0,02$ ) [13]. В ранее выполненной российской многоцентровой программе в реальной клинической практике ПЕРСПЕКТИВА (Профилактика сЕРдечно-Сосудистого риска у ПациЕнтов с ишемичесКОЙ болезнью сердца, аТеросклерозом и гИперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеВАемости и смертности в Российской Федерации) показано, что из 2768 пациентов со стенокардией, из них 41,4% перенесли ОИМ, курили 18,5% (в среднем  $17,24 \pm 0,63$  сигарет в день) [14]. Рекомендацию “прекратить курить” получили лишь 28,8% пациентов; из них 11,5% в устной форме врач просто сказал, что необходимо отказаться от курения, к психотерапевту было направлено 3,8% пациентов, какой-либо препарат рекомендовали 5,2% пациентов, но они его не принимали. Вовлечение больных ИБС в программы кардиореабилитации по данным исследования EUROASPIRE III survey (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) повышало на 73% риск отказа от курения и приводило к прекращению курения 52,8% пациентов [15].

## Заключение

Выполненное клиническое, рандомизированное исследование в параллельных группах показало возможности кардиореабилитации, основанной на годичных систематических ФТ умеренной интенсивности, заметно улучшать клиническое течение болезни, качество жизни пациентов, и предупреждать развитие серьезных ССО после ОИМ независимо от статуса курения. В то же время продемонстрировано, что “курение” следует рассматривать как фактор, снижающий реабилитационный потенциал пациента после ОИМ и препятствующий достижению лучших результатов при кардиореабилитации. Это определяет приоритетность профилактических и реабилитационных действий врача по отказу пациента, перенесшего ОИМ, от этой “вредней привычки”.

**Конфликт интересов:** работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России (№ гос. регистрации: 115072340037).

## Литература

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx628.
2. 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;36:1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
3. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi: 10.1001/jama.290.7.898.
4. Weintraub WS, Klein LW, Seelaus PA, et al. Importance of total life consumption of cigarettes as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1985;55:669-72.
5. Gambardella J, Sardu C, Sacra C, Santulli G. Quit smoking to outsmart atherogenesis: Molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2017;257:242-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.016.
6. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336:755-61. doi:10.1056/NEJM199703133361103.
7. Krasnitskiy VB, Aronov DM, Dzhanhotov SO. Study of physical activity in the patients with ischemic heart disease by special questionnaire "QPHA-23+". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;8:90-7. (In Russ.) Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности "ОДА-23+". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;8:90-7.
8. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 1999;144:403-8. PII: S0021-9150(98)00326-8.
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *JACC*. 2004;43:1731-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047.
10. Barreiro E, Puerto-Nevado L, Puig-Vilanova E, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;182(1):9-17. doi:10.1016/j.resp.2012.02.001.
11. Rinaldi M, Maes K, De Vleeschauwer S, et al. Long-term nose-only cigarette smoke exposure induces emphysema and mild skeletal muscle dysfunction in mice. *Dis Model Mech* 2012;5(3):333-41. doi:10.1242/dmm.008508.
12. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Russian clinical guidelines "Acute ST-segment elevation myocardial infarction: rehabilitation and secondary prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(117):1-52. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика". Российский кардиологический журнал. 2015;1(117):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-01-6-52.
13. Bustamante MJ, Valentino G, Krämer V, et al. Patient Adherence to a Cardiovascular rehabilitation program: what factors are involved? *intern j clin med*. 2015;6:605-14. doi:10.4236/ijcm.2015.69081.
14. Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the study investigators). Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;6:47-56. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование "ПЕРСПЕКТИВА" (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;6:47-56.
15. Prugger Ch, Wellmann J, Heidrich J, et al. on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among Patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J*. 2014;35:590-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx538.

## Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста

Ершова А. И.<sup>1</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Александрова Е. Л.<sup>2</sup>, Лищенко Н. Е.<sup>2</sup>, Новикова А. С.<sup>2</sup>, Хорошилова О. В.<sup>2</sup>, Шутепова Е. А.<sup>2</sup>, Белова О. А.<sup>2</sup>, Балахонова Т. В.<sup>3</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины"

Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ОБУЗ "Кардиологический диспансер" Минздрава России. Иваново; <sup>3</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Выявление ассоциации между степенью выраженности атеросклероза сонных артерий и сердечно-сосудистыми событиями в популяции лиц преимущественно среднего возраста.

**Материал и методы.** В исследование вошли 1100 чел., участников исследования АТЕРОГЕН-Иваново (субисследования ЭССЕ-Иваново), в возрасте 40-67 лет. Все исследуемые прошли дуплексное сканирование сонных артерий (Samsung Medison MySono U6) с определением количества атеросклеротических бляшек (АСБ), максимального стеноза и суммарного стеноза и расчетом полуспецифических квинтилей. С помощью регрессионной модели Кокса был оценен риск наступления комбинированной конечной точки: смерть от любой причины, инфаркт миокарда, новый случай ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризация любого сосудистого бассейна. Медиана наблюдения — 3,8 года.

**Результаты.** АСБ были выявлены у 74,5% мужчин и 58,0% женщин. У мужчин атеросклероз был более выраженным, чем у женщин: максимальный стеноз составил 27 (0-34)% у мужчин vs 22 (0-58)% у женщин ( $p=0,000$ ), суммарный стеноз — 48 (0-90)% vs 22 (0-31)% ( $p=0,000$ ) и количество бляшек — 2 (0-3) vs 1(0-2) ( $p=0,000$ ). Было зарегистрировано 24 документально подтвержденных конечных точек. 23 из 24 конечных точек произошли у лиц, у которых хотя бы один из исследуемых ультразвуковых маркеров соответствовал

квинтилю  $\geq 3$ . Регрессионный анализ показал, что если хотя бы один из ультразвуковых маркеров достиг квинтиля  $\geq 3$  (например, максимальный стеноз  $\geq 25\%$  у мужчин), то риск развития событий, вошедших в комбинированную конечную точку, увеличивается в 8,5 раз — 95% ДИ 1,12-64,76 ( $p=0,039$ ). В то же время ишемическая болезнь сердца в анамнезе увеличивает риск в 4,05 раза — 95% ДИ 1,46-11,21 ( $p=0,007$ ), острое нарушение мозгового кровообращения в 3,49 раз — 95% ДИ 1,19-10,23 ( $p=0,023$ ). Доля мужчин с АСБ и стенозом  $<25\%$  составила 15%.

**Заключение.** Наличие АСБ в сонных артериях в 8,5 раз увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, при этом для 15% мужчин в популяции с АСБ в сонных артериях, сужающими просвет на  $<25\%$ , требуется уточнение сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, ультразвуковые маркеры, стеноз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34–39  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-34-39>

Поступила 03/07-2018

Принята к публикации 20/08-2018

## Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population

Ershova A. I.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Deev A. D.<sup>1</sup>, Aleksandrova E. L.<sup>2</sup>, Lishchenko N. E.<sup>2</sup>, Novikova A. S.<sup>2</sup>, Khoroshilova O. V.<sup>2</sup>, Shutemova E. A.<sup>2</sup>, Belova O. A.<sup>2</sup>, Balakhonova T. V.<sup>3</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Cardiological Dispensary of the Ministry of Health. Ivanovo; <sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To reveal the associations of carotid arteries atherosclerosis severity and cardiovascular events in mostly middle aged population.

**Material and methods.** In the study, 1100 persons participated of the ATHEROGEN-Ivanovo trial (substudy of ESSE-RF), age 40-67 y.o. All

participants underwent duplex scan of carotid arteries (Samsung Medison MySono U6) with assessment of the number of atherosclerotic plaques (AP), maximum stenosis and total stenosis with calculation of gender-specific quintiles. With the Cox regression model, risk was

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

Тел.: +7 (916) 559-85-36

e-mail: alersh@mail.ru

[Ершова А. И. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Александрова Е. Л. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7057-8447, Лищенко Н. Е. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5168-7007, Новикова А. С. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0034-6557, Хорошилова О. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-0487-7697, Шутепова Е. А. — д.м.н., профессор, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5324-3570, Белова О. А. — главный врач, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

estimated for combinatory endpoint including all-cause death, myocardial infarction, novel onset of coronary heart disease, stroke, any area revascularization. Median follow-up 3,8 years.

**Results.** The AP were found in 74,5% males and 58,0% females. In males atherosclerosis was more severe: maximum stenosis 27 (0-34)% in males vs 22 (0-58)% in females ( $p<0,001$ ), total stenosis — 48 (0-90)% vs 22 (0-31)% ( $p<0,001$ ) and plaques number — 2 (0-3) vs 1 (0-2) ( $p=0,000$ ). There were 24 endpoints documented. 23 of 24 endpoints occurred in persons with at least any ultrasound marker value within quintile  $\geq 3$ . Regression showed that if at least one ultrasound marker should have reached the quintile  $\geq 3$  (e.g., maximum stenosis  $\geq 25\%$  in men), than the risk of events from combinational endpoint would increase 8,5 times — 95% CI 1,12-64,76 ( $p=0,039$ ). Also, coronary heart disease increases the risk 4,05 times — 95% CI 1,46-11,21 ( $p=0,007$ ), acute stroke 3,49 times — 95% CI 1,19-10,23 ( $p=0,023$ ). The number of males with AP  $<25\%$  was 15%.

**Conclusion.** The presence of AP in carotid arteries does 8,5 times increase the risk of cardiovascular events, and for 15% of males in population with AP in carotid arteries that narrow the lumen  $<25\%$ , it is needed to clarify the risk.

**Key words:** atherosclerotic plaque, carotid arteries, ultrasound markers, stenosis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):34–39  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-34-39>

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Aleksandrova E. L. ORCID: 000-0001-7057-8447, Lishchenko N. E. ORCID: 0000-0001-5168-7007, Novikova A. S. ORCID: 0000-0003-0034-6557, Khoroshilova O. V. ORCID: 0000-0003-0487-7697, Shutemova E. A. ORCID: 0000-0002-5324-3570, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СС — сердечно-сосудистый(-ые), ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование.

## Введение

Более половины всех сердечно-сосудистых (СС) событий происходит среди лиц, соответствующих низкому или умеренному СС риску, определяемому с помощью широко используемых прогностических моделей: SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), Фремингемская шкала, в основе которых лежит оценка традиционных факторов риска [1]. При этом большинству СС событий предшествует субклинический атеросклероз, диагностика которого позволяет улучшить стратификацию риска [2].

Интерес к субклиническому атеросклерозу сонных артерий особенно вырос в 2000-х годах, когда такой ультразвуковой маркер, как толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), являясь маркером раннего атеросклероза, показал себя как независимый предиктор развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [3]. Но с накоплением данных стало понятно, что ТИМ не несет в себе существенно новую, прогностическую ценность по сравнению, например, с Фремингемской шкалой оценки риска, являющейся высоковоспроизводимой в отличие от ТИМ [4]. Одновременно с этим накапливаются данные о прогностической роли атеросклеротической бляшки (АСБ). В исследовании больных с семейной гиперхолестеринемией, для которых характерно раннее развитие атеросклеротического процесса, было показано, что именно ультразвуковые маркеры, характеризующие АСБ сонных артерий: количество АСБ, их суммарная высота, степень стеноза артерий, более информативны для оценки СС риска, чем ТИМ [5]. Согласно мета-анализу проспективных исследований [6] (2012), ультразвуковые параметры, характеризующие АСБ сонных

артерий, точнее прогнозируют развитие ишемической болезни сердца (ИБС). В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), с учетом данных об увеличенной ТИМ и наличии АСБ, 23% исследуемых были рестратифицированы из умеренного СС риска в низкий или высокий [7]. Согласно европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, наличие АСБ в сонных артериях рекомендуется учитывать при оценке СС риска [2]. Однако остается неясным, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

Цель — выявить ассоциации между степенью выраженности атеросклероза сонных артерий и СС событиями в популяции лиц преимущественно среднего возраста.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

АТЕРОГЕН-Иваново — субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний) — Иваново, набор участников которого осуществлялся в 2012г [8]. Цель АТЕРОГЕН-Иваново — изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в т.ч. с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов СС риска, в рамках когортного проспективного исследования. В течение 2013–2015гг участников ЭССЕ-Иваново в возрасте  $\geq 40$  лет приглашали для проведения ультразвукового исследования (УЗИ) сонных и бедренных артерий. В результате дуплексное сканирование артерий было выполнено 1100 лицам (83% популяционной выборки в возрасте 40–67 лет), которые составили выборку АТЕРОГЕН-Иваново для изучения ультразвуковых маркеров атеро-

склероза сонных и бедренных артерий. Ежегодно проводится сбор конечных точек. В настоящей статье представлены первые результаты анализа ассоциации ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий с наступлением конечных точек. Медиана периода наблюдения участников исследования от момента проведения УЗИ артерий составила 3,8 (3,2-4,0) года.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Информированное согласие на участие в исследовании пациенты подписывали на этапе проведения ЭССЕ-Иваново.

#### Клинические параметры

Для клинического описания участников исследования использованы данные, полученные во время анкетирования в рамках ЭССЕ-Иваново [9]: рост, вес, статус курения, лабораторные показатели крови: общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, глюкоза, липопротеид (а), креатинин, С-реактивный белок, фибриноген, а также факт наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

У лиц с диагнозом ИБС, согласно данным анкеты ЭССЕ верифицировали ИБС:

- у лиц с ИМ согласно положительному ответу на вопрос, переносили ли Вы ИМ;
- у лиц с ИБС согласно опроснику Роуза в анкете ЭССЕ.

Наличие в анамнезе ИМ, реваскуляризации или коронароангиографии с данными о значимой АСБ (со стенозом  $\geq 50\%$ ) верифицировали при наличии медицинской документации, подтверждающей вышеуказанные события и состояния. ИМ устанавливали в соответствии с третьим универсальным определением ИМ Европейского общества кардиологов (2012). Исследуемые без документально подтвержденных ИМ, реваскуляризации или наличия значимых АСБ в коронарных артериях были приглашены на визит для оценки предстеновой вероятности ИБС и далее, при необходимости, проведения тредмил-теста, стресс-эхокардиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий в соответствии с современными клиническими рекомендациям по диагностике ИБС [10].

СС риск оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями по профилактике СС заболеваний в клинической практике 2016г [2].

Факт наличия и общую продолжительность приема статинов оценивали в день проведения УЗИ артерий. Факт наличия терапии статинами устанавливали при приеме статинов  $>1$  мес. на момент визита или  $>3$  мес. в анамнезе.

#### УРВ сонных артерий

УЗИ каротидных артерий проводили три оператора в В-режиме линейным датчиком ультразвукового разрешения 5-12 МГц (Samsung Medison MySono U6). Все измерения выполняли в диастолу, что соответствует R-зубцу на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме.

АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда на  $>50\%$  по сравнению с окружающими участками

стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа на  $>1,5$  мм, выступающее в просвет сосуда [11]. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех АСБ определяли как количество АСБ в бассейне сонных артерий. Процент стеноза рассчитывали локально в поперечном сечении в области максимального сужения просвета АСБ по уменьшению диаметра сосуда согласно ECST (European Carotid Surgery Trial). Для анализа учитывали максимальное значение процента стеноза в бассейне сонных артерий и суммарный стеноз в бассейне сонных артерий, являющийся суммой процентов всех стенозов в соответствующем артериальном бассейне.

#### Конечные точки

Ежегодно осуществляли телефонный обзвон всех участников исследования с целью получения информации о произошедших в течение предыдущего года случаях ИМ, новых случаях постановки диагноза ИБС, ОНМК, проведении операции реваскуляризации в любом сосудистом бассейне. В случае смерти участника исследования опрашивали его родственников. В случае отсутствия прямого контакта с пациентом или его родственниками проводили запрос в территориальный фонд обязательного медицинского страхования для получения информации о жизненном статусе участника исследования. Если пациент жив, осуществляли контакт с участковым терапевтом поликлиники, к которой прикреплен пациент, а также делали запрос в стационары г. Иваново с целью получения информации о возможной госпитализации исследуемого за период наблюдения. Для верификации конечных точек, которую проводили эксперты из ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, запрашивали медицинскую документацию, подтверждающую клинические события. В этой работе оценивали комбинированную конечную точку, включающую смерть от любой причины, ИМ, новый случай ИБС, ОНМК, реваскуляризацию в любом сосудистом бассейне.

#### Статистическая обработка результатов

Для описательной статистической обработки полученных результатов использовали пакет программы Statistica 6.0. Рассматривали как статистически достоверное  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы (25-75 процентиля). Различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для изучения риска наступления комбинированной конечной точки в зависимости от ряда независимых предикторов использовали регрессионную модель Кокса с помощью пакета программного обеспечения SPSS 18.0 (SPSS Inc., США).

## Результаты

Медиана возраста участников исследования на момент проведения УЗИ составила 54 (48-60) года. Среди участников исследования наблюдалась большая доля лиц с избыточным весом или ожирением ( $\sim 80\%$ ), артериальной гипертензией (65,6%). ИБС была верифицирована только у 3,7% исследуемых. 28,2% участников исследования имели низкий СС риск, 54,8% — умеренный, 4,7% — высокий, 12,4% — очень высокий риск. Доля лиц, принимаю-

щих статины, составила 11,2%, однако медиана общей продолжительности приема статинов была только 6 мес. Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

АСБ были выявлены у 74,5% мужчин и 58,0% женщин. У мужчин атеросклероз был более выраженным, чем у женщин: максимальный стеноз составил 27% (0-34) у мужчин vs 22% (0-58) у женщин ( $p=0,000$ ), суммарный стеноз — 48% (0-90) vs 22% (0-31) ( $p=0,000$ ) и количество АСБ — 2 (0-3) vs 1 (0-2) ( $p=0,000$ ). В таблице 2 представлено распределение ультразвуковых маркеров по квинтилям в зависимости от пола.

Было зарегистрировано 24 документально подтвержденных конечных точки: 7 СС смертей, 3 смерти от других причин, 2 ИМ, 8 новых случаев ИБС, 1 ОНМК и 3 реваскуляризации. 23 из 24 конечных точек произошли у лиц, у которых хотя бы один из исследуемых ультразвуковых маркеров соответствовал квинтилю  $\geq 3$  (таблица 2).

При включении в регрессионную модель Кокса основных факторов риска, ранее перенесенных ИБС, ОНМК, а также отдельных квинтилей ультразвуковых маркеров ни один из ультразвуковых маркеров не показал значимого влияния на прогнозирование наступления конечной точки. Поэтому квинтили ультразвуковых маркеров были объединены. В результате в регрессионную модель вошли возраст, ИБС, ОНМК и любой из исследуемых ультразвуковых маркеров, соответствующих как минимум квинтилю 3 (таблица 3). В итоге было получено, что если хотя бы один из ультразвуковых маркеров на уровне квинтиля  $\geq 3$ , например, максимальный стеноз  $\geq 25\%$  у мужчин, то риск развития событий, вошедших в комбинированную конечную точку, увеличивается даже более значимо (в 8,5 раз), чем

при наличии в анамнезе ИБС или ОНМК, которые увеличивают риск в 4 и 3,5 раза, соответственно. Доля мужчин с АСБ и стенозом  $<25\%$  составила 15%.

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика участников исследования

|                                                     | n=1100           |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Возраст*, лет                                       | 54 (48-60)       |
| Мужской пол, n (%)                                  | 305 (27,7)       |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                | 29,0 (25,8-32,9) |
| Курение, n (%)                                      | 324 (29,5)       |
| Общий холестерин, ммоль/л                           | 5,69 (4,94-6,44) |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л  | 3,42 (2,58-4,22) |
| Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л | 1,41 (1,20-1,64) |
| Триглицериды, ммоль/л                               | 1,34 (0,96-1,91) |
| Глюкоза, ммоль/л                                    | 5,32 (5,01-5,77) |
| Липопротеид (а), мг/дл                              | 10,3 (5,0-27,0)  |
| С-реактивный белок, мг/л                            | 1,68 (0,80-3,60) |
| Фибриноген, г/л                                     | 4,2 (3,5-5,2)    |
| Креатинин, мкмоль/л                                 | 71 (67-78)       |
| Артериальная гипертензия, n (%)                     | 732 (65,6)       |
| ИБС, n (%)                                          | 41 (3,7)         |
| Низкий СС риск, n (%)                               | 310 (28,2)       |
| Умеренный СС риск, n (%)                            | 603 (54,8)       |
| Высокий СС риск, n (%)                              | 52 (4,7)         |
| Очень высокий СС риск, n (%)                        | 136 (12,4)       |
| Сахарный диабет, n (%)                              | 76 (6,9)         |
| ОНМК, n (%)                                         | 29 (2,6)         |
| Статины, n (%)                                      | 123 (11,2)       |
| Продолжительность приема статинов, мес.             | 6 (2-24)         |

Примечание: \* — возраст на момент проведения УЗИ.

**Таблица 2**  
Распределение ультразвуковых маркеров по квинтилям

|                        | Квинтиль 1 |     | Квинтиль 2 |     | Квинтиль 3 |      | Квинтиль 4 |       | Квинтиль 5 |        |
|------------------------|------------|-----|------------|-----|------------|------|------------|-------|------------|--------|
|                        | Муж        | Жен | Муж        | Жен | Муж        | Жен  | Муж        | Жен   | Муж        | Жен    |
| Максимальный стеноз, % | 0          | 0   | 0-24       | 0   | 25-30      | 0-26 | 31-35      | 27-33 | 36-100     | 34-77  |
| Суммарный стеноз, %    | 0          | 0   | 0-29       | 0   | 30-60      | 0-29 | 61-104     | 30-70 | 105-314    | 71-294 |
| Количество АСБ         | 0          | 0   | 0-1        | 0   | 1-2        | 0-1  | 2-3        | 1-2   | 3-6        | 2-6    |

**Таблица 3**  
Риск наступления комбинированной конечной точки

|                                                                  | ОР   | 95% ДИ     | p     |
|------------------------------------------------------------------|------|------------|-------|
| Возраст*                                                         | 1,11 | 1,02-1,20  | 0,011 |
| Курение                                                          | 2,51 | 0,90-7,02  | 0,080 |
| ИБС                                                              | 4,05 | 1,46-11,21 | 0,007 |
| ОНМК                                                             | 3,49 | 1,19-10,23 | 0,023 |
| Один из ультразвуковых маркеров на уровне квинтиля $\geq 3^{**}$ | 8,50 | 1,12-64,76 | 0,039 |

Примечание: \* — отражены показатели, влияющие на риск со статистической значимостью  $p < 0,1$ , \*\* — один из следующих ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий: максимальный стеноз, суммарный стеноз, количество АСБ. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

## Обсуждение

В представленном исследовании впервые в России показано, что определение в сонных артериях АСБ позволяет предсказывать повышенный риск развития СС событий. Более того, выявлено, что ультразвуковые маркеры АСБ обладают лучшей прогностической ценностью, чем факт перенесенного ранее СС события (ИБС или ОНМК). Согласно современным рекомендациям, наличие в анамнезе СС заболеваний атеросклеротического генеза предполагает обязательное назначение гиполипидемической терапии, следовательно, наличие АСБ в сонных артериях также должно являться основанием для назначения гиполипидемической терапии.

Связь наличия АСБ с СС событиями уже показана ранее в ряде крупных проспективных исследований и подтверждена в мета-анализе 11 популяционных исследований: KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study), Поттердамское исследование, MDCS (Malmo Diet and Cancer Study), CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study), CHS (Cardiovascular Health Study), Tromso (Tromsø Study), CCCC (Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study), NOMAS (Northern Manhattan Study), ARIC, MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [6], что и легло в основу европейских рекомендаций по профилактике СС заболеваний в клинической практике, в которых наличие АСБ в сонных артериях рекомендуется учитывать при оценке СС риска [2]. При этом логично предположить, что выявление единственной АСБ, сужающей просвет сосуда, например, на 20% в возрасте 40 и 60 лет, несет в себе различную прогностическую ценность.

В литературе есть единичные исследования, в которых показана зависимость увеличения СС риска от степени выраженности атеросклероза сонных артерий. В работе [12] (2008) увеличение суммарной высоты АСБ на 1,0 мм коррелировало с увеличением риска наличия коронарного атеросклероза на 36%. В другом проспективном исследовании лиц с ранним развитием каротидного атеросклероза, или перенесенным ранее инсультом, или транзиторной ишемической атакой показано, что при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему квартилю (1,19-6,73 см<sup>2</sup>), риск развития ИМ, инсульта или СС смерти в течение ближайших 2,5 лет увеличивался в 3,5 раза независимо от возраста, пола, уровней артериального давления, холестерина, гомоцистеина, курения, наличия сахарного диабета, гиполипидемической и антигипертензивной терапии [13]. Эти результаты были валидированы в исследовании Tromso на популяционной выборке в возрасте 55-74 лет. Было показано, что риск развития ИМ при суммарной площади АСБ,

соответствующей верхнему тертилю (>24,6 мм<sup>2</sup> для мужчин и >18,7 мм<sup>2</sup> для женщин), увеличивался в 1,56 и 3,59 раза у мужчин и женщин, соответственно [14].

В настоящем исследовании выраженность атеросклероза оценивалась с помощью трех ультразвуковых маркеров: количество АСБ, максимальный стеноз, суммарный стеноз, использование которых показало, что значимым является повышение ультразвуковых показателей до  $\geq 3$  квинтиля. При более подробном рассмотрении становится понятным, что, во-первых, достаточно оценивать только максимальный стеноз и количество АСБ, т.к. все пациенты, имеющие максимальный стеноз на уровне 3 квинтиля, имели также и суммарный стеноз, как минимум, на уровне 3 квинтиля, во-вторых, у мужчин значимым является наличие хотя бы одной АСБ со стенозом  $\geq 25\%$ , а у женщин любая АСБ прогностически неблагоприятна. В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц из 6562 чел. в возрасте 45-84 лет в течение 7,8 лет наибольшей прогностической силой обладал стеноз  $\geq 25\%$ , увеличивая риск развития СС событий в 1,65 раза (сравнение было с фактом наличия АСБ и увеличением ТИМ разной локализации) [15]. Отдельный анализ для лиц разного пола в исследовании не проводился. Таким образом, последние данные свидетельствуют о важности количественной оценки субклинического атеросклероза, которая, вероятно, улучшает прогностическую ценность ультразвуковых маркеров атеросклероза. Исследование, результаты которого представлены в этой статье, продолжается. Ожидают, что с увеличением периода наблюдения и количества конечных точек будут получены дополнительные данные о прогностической значимости пороговых значениях ультразвуковых маркеров атеросклероза.

## Заключение

Наличие АСБ в сонных артериях в 8,5 раз увеличивает риск СС событий, что, вероятно, должно являться дополнительным показанием для назначения гиполипидемической терапии. При этом для 15% мужчин с АСБ в сонных артериях, сужающими просвет на <25%, требуется уточнение СС риска. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что наличие АСБ в сонных артериях должно менять категорию СС риска в сторону более высокого, и, следовательно, требовать назначения гиполипидемической терапии с целью стабилизации АСБ и в итоге снижения СС риска.

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

## Литература

- Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):599-604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114.
- 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). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(3):417-22. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044. Epub 2011 Jun 30.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC*. 2010;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
- Meshkov AN, Boytsov SA, Ershova AI, et al. The ATHEROGEN-IVANOVO trial "Investigation of the specific features of the development and progression of ATHERO sclerosis at various sites, including those with a view to the GENetic and epigenetic cardiovascular risk factors — the ESSE-IVANOVO substudy" — design, bioinformation analysis algorithms, and exome sequencing results in pilot group patients. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;16(6):11-20. (In Russ.) Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО "Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-Иваново" — дизайн, алгоритмы биоинформационного анализа и результаты секвенирования экзонов пациентов пилотной группы. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):11-20.
- Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25-34.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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/ehf296.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol*. 2008;51(1):25-32. doi:10.1016/j.jjcc.2007.09.003.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38(11):2873-80. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
- Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.

## Изменение функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении пропafenоном

Подзолков В. И., Тарзимова А. И.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Оценить изменение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) при лечении пропafenоном (Пропанормом, ПРО. МЕД. ЦС Прага) в сравнении с терапией бисопрололом.

**Материал и методы.** В исследование включены 62 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте 45-63 лет (средний возраст 54,5±3,7 лет). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента I группы (основная) для сохранения синусового ритма (СР) принимали пропafenон (Пропанормом, ПРО. МЕД. ЦС Прага) в суточной дозе 450 мг, 30 больным II группы (группа сравнения) для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и длительности аритмии. Определение сосудодвигательной функции эндотелия и биохимических маркеров дисфункции эндотелия проводилось при включении больных в исследование и через 12 мес. терапии.

**Результаты.** Удержание СР при лечении пропafenоном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия — показатель эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии имел тенденцию к достоверному росту с 5,4±0,3% до 6,9±0,1% (p=0,01). У больных, получавших на протяжении 12 мес. пульсурежающую терапию бисопрололом, была выявлена отрицательная динамика этого показателя с 4,8±0,2% до 3,6±0,1% (p=0,003), что

характеризует ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при длительном персистировании ФП. Повторное исследование биохимических маркеров дисфункции эндотелия через 12 мес. лечения выявило повышение концентрации эндотелина в обеих группах. Значение коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда через 12 мес. наблюдения достоверно уменьшилось со 131±12 до 118±6 ЕД/дл (p<0,05) у больных, сохранивших СР при приеме пропafenона; и увеличилась с 135±11 ЕД/дл до 147±12 ЕД/дл у пациентов, принимавших бисопролол.

**Заключение.** У больных АГ с пароксизмальной формой ФП сохранение СР при лечении пропafenоном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшению уровня коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пропafenон, изменение функции эндотелия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):40–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-40-45>

Поступила 14/08-2018

Принята к публикации 17/08-2018

### Endothelial function changes in paroxysmal atrial fibrillation and treatment with propafenone

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the changes of endothelial function in arterial hypertension (AH) patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) in treatment with propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s.) in comparison with bisoprolol.

**Material and methods.** To the study, 62 AH patients included with paroxysmal AH, age 45-63 y.o. (mean age 54,5±3,7 y.o.). Patients were randomized to 2 groups: 32 of group 1 (main) for rhythm-control were taking propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a. s.) 450 mg daily, and 30 of group 2 (comparison) were taking bisoprolol for rate control. The groups were comparable by gender, age, severity of AH and duration of arrhythmia. Changes in endothelium vascular motion function and biochemical markers of endothelial dysfunction were assessed at inclusion and in 12 months of therapy.

**Results.** Sinus rhythm retention in propafenone group facilitated the improvement of vascular motion function of endothelium — endothelium dependent vasodilatation of brachial artery showed tendency to rise significantly from 5,4±0,3% to 6,9±0,1% (p=0,01). In patients taking

bisoprolol for pulse reduction during 12 months, there was negative tendency from 4,8±0,2% to 3,6±0,1% (p=0,003), that points on worsening of endothelial function with persistent AF. Repeat measurement of biochemical markers of endothelial dysfunction revealed that in 12 months there is raise of endothelin concentration in both groups. Value of the collagen-binding activeness of von Willebrand factor in 12 months significantly reduced from 131±12 to 118±6 U/dL (p<0,05) in those retaining sinus rhythm with propafenone, and increased from 135±11 U/dL to 147±12 U/dL in those with rate control by bisoprolol.

**Conclusion.** In AH patients with paroxysmal AF retention of sinus rhythm with propafenone facilitated the improvement of vascular motion function of endothelium and decrease of collagen binding activeness of von Willebrand factor.

**Key words:** atrial fibrillation, propafenone, endothelium function changes.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

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

Тел. +7 (495) 245-45-32

e-mail: tarzimanova@mail.ru

[Подзолков В. И. — профессор, д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзимова А. И. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9536-8307].

АГ — артериальная гипертензия, ДЭ — дисфункция эндотелия, ПА — плечевая артерия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭТ — эндотелин, WfI — фактор фон Виллебранда.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2% и продолжает увеличиваться [1]. На протяжении последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противоречивой эффективности и минимальными побочными эффектами. Несмотря на достижения в применении хирургических катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным.

В настоящее время значительно вырос интерес к изучению функции эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) способствует развитию синдрома раннего сосудистого старения, прогрессированию хронической сердечной недостаточности, увеличению тромбоэмболических осложнений [2]. В ряде исследований появилась информация о феномене острой и стойкой ДЭ [3, 4]. Воздействие на сосудистую стенку длительного повреждающего фактора: повышение артериального давления, атеросклеротическое поражение сосудистого русла, способствуют формированию стойкой ДЭ. При появлении острой ишемии миокарда, тяжелых интоксикациях может наблюдаться развитие острой ДЭ. Этот феномен был определен как “оглушение эндотелия”. Одной из причин развития острой ДЭ считают возникновение пароксизма ФП [5].

Развитие ДЭ во время пароксизма ФП можно объяснить пагубным влиянием аритмии. Появление даже непродолжительных приступов ФП с высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) индуцирует повреждение эндотелия и повышение уровня медиаторов воспаления [3].

Научные исследования, выполненные в последние годы, доказали, что восстановление и удержание синусового ритма (СР) способствует уменьшению ДЭ и снижению медиаторов воспаления, а длительное персистирование аритмии может еще больше усугублять ДЭ [4–6]. Однако до настоящего времени в литературе практически нет работ, посвященных изучению функции эндотелия при лечении антиаритмическими препаратами.

Цель исследования — оценить изменение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной формой ФП при лечении пропафеноном (Пропанормом, ПРО.

МЕД. ЦС Прага) в сравнении с терапией бисопрололом (Конкором).

## Материал и методы

В исследование включены 62 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте 45–63 лет (средний возраст  $54,5 \pm 3,7$  лет). Критериями исключения были: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента согласно требованию п. 4.6.1. Приказа № 136 (ОСТ 91500.14.0001–2002) Минздрава России, международным этическим требованиям Всемирной организации здравоохранения и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993). Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол № 05–10 от 15.07.2010г).

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы: 32 пациента I группы (основная) для сохранения СР принимали пропафенон в дозе 450 мг/сут., 30 больным II группы (группа сравнения) для контроля ЧЖС был назначен бисопролол. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и длительности существования аритмии. Среднее значение баллов по шкале 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) у пациентов I группы составило  $2,1 \pm 0,7$  баллов, у больных II группы —  $2,2 \pm 0,9$  баллов; по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) —  $1,7 \pm 0,4$  и  $1,8 \pm 0,3$  баллов, соответственно, различия были недостоверны. Новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этаксилат или ривароксабан) получали 16 (50%) больных I группы и 14 (47%) пациентов II группы. Измерение сосудодвигательной функции эндотелия и биохимических маркеров ДЭ проводилось при включении больных в исследование и через 12 мес. терапии.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методу Celermajer D. (1992) [6]. При отработке теста в качестве руководства применяли протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

| Клиническая характеристика            | I группа | II группа | p  |
|---------------------------------------|----------|-----------|----|
| Количество пациентов                  | 32       | 30        |    |
| Средний возраст, лет                  | 53,6±4,2 | 54,6±2,3  | Нд |
| Мужчины                               | 14 (44%) | 12 (40%)  | Нд |
| Женщины                               | 18 (56%) | 18 (60%)  |    |
| Длительность пароксизмальной ФП, годы | 2,3±1,2  | 2,4±1,5   | Нд |
| АГ:                                   |          |           | Нд |
| 1 степень                             | 3 (9%)   | 3 (10%)   |    |
| 2 степень                             | 13 (41%) | 12 (40%)  |    |
| 3 степень                             | 16 (50%) | 15 (50%)  |    |

Примечание: Нд — недостаточно.

Таблица 2

## Исходные значения сосудодвигательной функции эндотелия в I и II группах

| Параметры                                 | I группа  | II группа | p  |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|----|
| Линейная скорость кровотока, см/сек       | 37,9±12,4 | 38,2±13,9 | Нд |
| Диаметр ПА до компрессии, мм              | 3,9±0,6   | 3,8±0,4   | Нд |
| Диаметр ПА на 60 сек после компрессии, мм | 4,1±0,5   | 4,1±0,4   | Нд |
| ЭЗВД, %                                   | 5,4±0,3   | 4,8±0,2   | Нд |

Примечание: Нд — недостаточно.

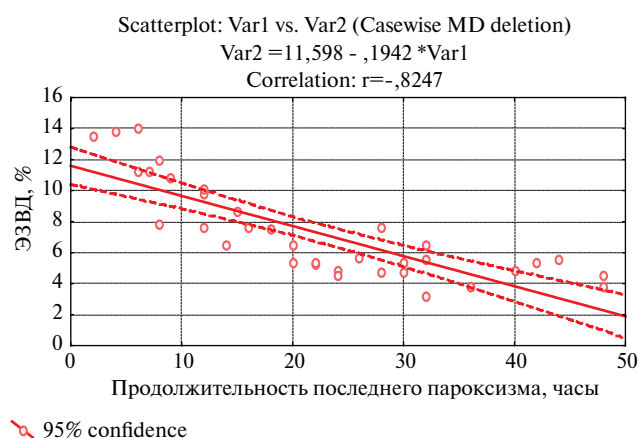


Рис. 1 Корреляционная связь между продолжительностью последнего пароксизма ФП и ЭЗВД ПА у больных АГ с пароксизмальной формой ФП.

Для определения уровня биохимических маркеров ДЭ всем больным, включенным в исследование, делали забор венозной крови. Исследование коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда (vWf) проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения коллаген-связывающей активности vWf в цитратной плазме (Technoclone, Австрия). Нормальная область значений показателя определялась в пределах 60-120 ЕД/дл. Для исследования уровня эндотелина (ЭТ) применялся иммуноферментный набор для количественного определения ЭТ (1-21) человека в ЭДТА-плазме (Technoclone, Австрия). Нормальными значениями считаются 0-1 фмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере, используя программы Statistica 8.0 и стандартные статистические методы обработки информации. Статистический анализ

проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ . Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U тест Манна-Уитни. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

## Результаты

При включении пациентов в исследование сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в первые несколько сут. после восстановления СР. Значение показателя эндотелий зависимой вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) было ниже нормы, и не имело достоверных различий в I и II группах (таблица 2).

При корреляционно-регрессионном анализе выявлена обратная зависимость между продолжительностью пароксизма ФП и ЭЗВД ПА ( $r = -0,8247$ ,  $p < 0,05$ ), что доказывает негативное влияние пароксизмов аритмии на состояние сосудодвигательной функции эндотелия (рисунок 1). У пациентов с продолжительными пароксизмами ФП (>24 ч) наблюдалось снижение ЭЗВД ПА <10%. У больных с короткими и непродолжительными эпизодами аритмии (<24 ч), показатели сосудодвигательной функции эндотелия имели нормальные значения.

При включении пациентов в исследование определялась концентрация коллаген-связывающей активности vWf и ЭТ в сыворотке крови в первые 3 сут. после восстановления СР, для купирования пароксизма ФП применялась фармакологиче-

# ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ  
пропафенона гидрохлорид

## ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ\*

Реклама. ЛС-001169 от 29.10.2011



- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях\*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами\*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
  - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое Национальное Российское исследование – 2005–2007
  - ПРОСТОР – многоцентровое Национальное Российское исследование – 2009–2012
- Отличается высоким европейским качеством и доступной ценой

\* Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий РКО, ВНОА, ESC, АНА

[www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

Уполномоченный представитель производителя в России:  
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1  
Тел./факс: (495) 679-07-03, e-mail: info@promedcs.ru

### NEW!

#### ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета  
2 мг/кг в/в в течение 10 минут,  
например: если вес пациента 70 кг,  
то ему необходимо 140 мг Пропанорма:  
1 ампула – 35 мг,  $140 \text{ мг} / 35 \text{ мг} = 4$  ампулы  
(для одного пациента).  
При необходимости через 90–120 минут  
препарат можно ввести повторно.  
Максимальная суточная доза 560 мг.

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

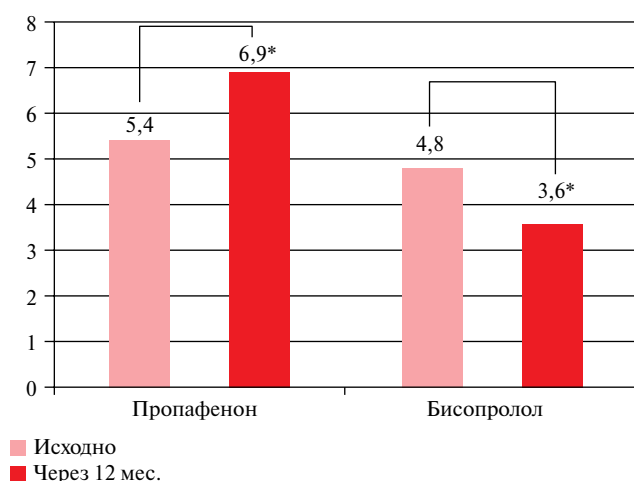


Рис. 2 Динамика ЭЗВД ПА при лечении пропафеноном и бисопрололом.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

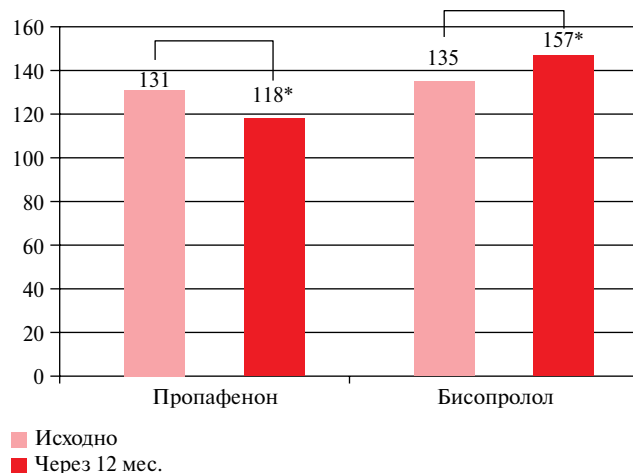


Рис. 3 Динамика коллаген-связывающей активности vWf при лечении пропафеноном и бисопрололом.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Исходные значения биохимических маркёров функции эндотелия у больных I и II групп

| Показатель                                 | I группа  | II группа | p  |
|--------------------------------------------|-----------|-----------|----|
| Коллаген-связывающая активность vWf, ЕД/дл | 131±12    | 135±13    | Нд |
| Эндотелин, фмоль/л                         | 0,83±0,29 | 0,86±0,26 | Нд |

Примечание: Нд — недостаточно.

ская кардиоверсия. Значение биохимических маркеров дисфункции представлено в таблице 3.

Концентрация ЭТ находилась в пределах нормальных значений и не имела различий между группами. Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf было повышенным как в I, так и во II группах. Для изучения взаимосвязи между частотой развития ФП и показателями протромботической ДЭ был проведен корреляционно-регрессионный анализ. Выявлена прямая сильная зависимость между частотой пароксизмов ФП в течение года и коллаген-связывающей активностью vWf:  $r = 0,59041$  ( $p < 0,05$ ). Полученная зависимость доказывает значение ФП в становлении и прогрессировании ДЭ. Увеличение частоты приступов аритмии предрасполагает к повреждению эндотелия, высвобождению протромбогенных факторов и активации компонентов свертывающей системы крови.

Частота возникновения пароксизмов ФП в группе пропафенона была достоверно ниже, чем в группе бисопролола, и составила 8 и 46 приступов за год, соответственно ( $p < 0,0001$ ), при этом у 4 (13%) пациентов II группы диагностирована длительно персистирующая форма ФП. Повторное обследование проводилось только пациентам, сохранившим СР.

При повторном обследовании пациентов через 12 мес. лечения было обнаружено, что показатель ЭЗВД ПА имел тенденцию к достоверному росту с  $5,4 \pm 0,3\%$  до  $6,9 \pm 0,1\%$  ( $p = 0,01$ ) в I группе, но досто-

верно уменьшился с  $4,8 \pm 0,2\%$  до  $3,6 \pm 0,1\%$  ( $p = 0,003$ ) во II группе (рисунок 2).

Удержание СР при лечении пропафеноном способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия у больных АГ с пароксизмальной формой ФП. У больных, получавших на протяжении 12 мес. пульсурежающую терапию бисопрололом, была выявлена отрицательная динамика ЭЗВД ПА, что характеризует ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при длительном персистировании ФП.

Повторное исследование биохимических маркеров ДЭ через 12 мес. лечения выявило повышение концентрации ЭТ как в I, так и во II группах больных. У пациентов, получавших пропафенон, значения ЭТ плазмы крови возросли с  $0,83 \pm 0,29$  до  $0,91 \pm 0,23$  фмоль/л, у больных, получавших бисопролол, с  $0,86 \pm 0,26$  до  $0,92 \pm 0,3$  фмоль/л, соответственно, изменения были недостоверны.

Значение коллаген-связывающей активности vWf через 12 мес. наблюдения достоверно уменьшилось со  $131 \pm 12$  до  $118 \pm 6$  ЕД/дл ( $p < 0,05$ ) у больных, сохранивших СР при приеме пропафенона и увеличилась со  $135 \pm 11$  ЕД/дл до  $147 \pm 12$  ЕД/дл у пациентов, принимавших бисопролол ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3).

Удержание СР при приеме пропафенона у больных АГ с пароксизмальной формой ФП способствовало уменьшению активности протромбоген-

ного фактора ДЭ, при этом применение пульсурежающей терапии бисопрололом при сохраняющейся ФП приводило к повышению коллаген-связывающей активности vWf.

## Обсуждение

Несмотря на то, что стратегия удержания СР является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее, врачи в большинстве случаев стараются выбрать тактику контроля СР [7]. Основная цель медикаментозной тактики контроля СР в лечении пациентов с ФП — уменьшение яркой клинической симптоматики, возникающей во время пароксизмов аритмии. Проведенные многоцентровые клинические исследования последних лет доказывают, что длительное сохранение СР позволяет улучшить не только качество жизни пациентов, но и их прогноз, снижая риск тромбоэмболических осложнений [7, 8].

В представленном исследовании была продемонстрирована позитивная роль стратегии сохранения СР при приеме пропafenона на состояние функции эндотелия. Вероятно, в момент наступления пароксизма ФП возникает острая ДЭ, сопровождающаяся выбросом большого количества протромбогенных факторов. Если пароксизмы возникают часто, и длительность их увеличивается, ДЭ постепенно переходит из острой в хроническую. Длительное сохранение СР позволяет улучшить сосудодвигательную функцию эндотелия и снизить активность протромбогенного фактора.

Значение аритмии в появлении ДЭ было доказано в исследовании [9]. Авторы показали, что возникновение ФП после процедуры радиочастотной абляции сопровождалось изменением сосудодвигательной функции эндотелия. Аналогичные результаты были получены в работе [10]. При изучении функция сосудодвигательной функции эндотелия

было обнаружено, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдалось значимое снижение ЭЗВД ПА при сравнении с больными без нарушений сердечного ритма.

Повышение коллаген-связывающей активности vWf является индикатором повреждения эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В работе Ammash N, et al. было показана взаимосвязь между концентрацией коллаген-связывающей активности vWf и появлением спонтанного эхо-контрастирования в ушке левого предсердия у пациентов с ФП. При обследовании 414 пациентов с ФП было обнаружено, что повышением коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови достоверно увеличивало риск развития тромбов в ушке левого предсердия [11].

Результаты настоящего исследования доказывают, что длительное сохранение СР при приеме пропafenона способствует снижению коллаген-связывающей активности vWf, а тактика контроля ЧЖС при персистировании аритмии увеличивает активность протромбогенного фактора. Можно предположить, что длительное назначение антиаритмической терапии, которая эффективно удерживает СР, улучшает функцию эндотелия и способствует снижению риска тромбоэмболических осложнений.

## Заключение

Таким образом, у больных АГ с пароксизмальной формой ФП сохранение СР при лечении пропafenоном (Пропанормом) способствовало улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшению уровня коллаген-связывающей активности vWf.

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

## Литература

1. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2013;61(18):1935-44. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.001.
2. Kaireviciute D, Lip G, Balakrishnan B, et al. Intracardiac expression of markers of endothelial damage / dysfunction, inflammation, thrombosis, and tissue remodeling, and the development of postoperative atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2011;9:2345-52. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04523.x.
3. Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction. Circulation. 2007;115:85-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
4. Komej J, Apostolakis S, Bollmann A, et al. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. Can J Cardiol. 2013;29(10):1181-93. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.016.
5. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, et al. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentration in atrial fibrillation patients. Europace. 2013;15(11):1562-6. doi:10.1093/europace/eut121.
6. Celermajer D. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5.
7. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jack Evicuis C, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2012;172:997-1004. doi:10.1001/archinternmed.2012.2266.
8. Camm A, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy. J R Coll Physicians Edinb. 2012;42(18):23-34. doi:10.4997/JRCPE.2012.S03.
9. Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, et al. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. Int J Cardiol. 2013;168(2):1280-5. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.006.
10. Freestone B, Chong A, Nuttall S, et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. Thromb Res. 2008;122(1):85-90. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.008.
11. Ammash N, Konik E, McBane R, et al. Left atrial blood stasis and von Willebrand factor — ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(11):2760-6. doi:10.1161/ATVBAHA.111.232991.

# Предикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Томск, Россия

**Цель.** Определить частоту и выявить предикторы отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

**Материал и методы.** Частота комбинированной конечной точки исследования, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения (МАСCE — Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) была оценена у 151 пациента через 6 лет после выборочного ЧКВ путем анализа медицинской документации и телефонного интервью.

**Результаты.** Через 6 лет после плановых ЧКВ смерть от сердечно-сосудистых причин была зарегистрирована у 10,6% пациентов, острый коронарный синдром развился у 34,4%, острое нарушение мозгового кровообращения — у 6,6%. В целом МАСCE отмечены у 40,4% пациентов. Предикторами МАСCE в отдаленный период были хроническая болезнь почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек, исходный уровень С-реактивного белка >5,5 мг/л. Рестенозы ранее установленных стентов увеличивали риск развития МАСCE в 8,09 раза, хроническая обструктивная болезнь легких — в 3,4 раза, фибрилляция предсердий — в 2,84 раза, отяго-

щенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям — в 2,94 раза, очень высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии ( $\geq 11$  баллов по шкале R. Mehran) — в 2,15 раза.

**Заключение.** Определение предикторов отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после плановых ЧКВ позволяет на основе использования простых клинических характеристик выделять группы больных с высоким остаточным риском, которые требуют своевременного применения более активных стратегий вторичной профилактики при последующем наблюдении.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, чрескожные коронарные вмешательства, отдаленные результаты.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):46–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-46-52>

Поступила 17/11-2017

Принята к публикации 13/04-2018

## Predictors of long term adverse events after scheduled endovascular coronary interventions

Vershinina E. O., Repin A. N.

SRI of Cardiology “Tomsk National Research Medical Center of RAS”. Tomsk, Russia

**Aim.** To evaluate the rate and reveal the predictors of long term adverse cardiovascular events after scheduled percutaneous coronary interventions (PCI).

**Material and methods.** The rate of combination endpoint (MACCE — Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) was assessed in 151 patient in 6 years after selective PCI by medical data analysis and phone based interview.

**Results.** In 6 years after scheduled PCI the mortality from cardiovascular events was in 10,6% patients, acute coronary syndrome developed in 34,4%, stroke in 6,6%. In general MACCE were noted in 40,4%. The predictors of MACCE in long term period were chronic kidney disease, contrast-induced kidney damage, baseline C-reactive protein >5,5 mg/mL. Restenoses of the previously placed stents increased the risk of MACCE 8,09 times, chronic obstructive pulmonary disease — 3,4 times, atrial fibrillation — 2,84 times, heredity by cardiovascular diseases — 2,94 times, and the very high risk of contrast-induced nephropathy ( $\geq 11$  points by Mehran) — 2,15 times.

**Conclusion.** Assessment for the predictors of long term adverse cardiovascular events in patients after scheduled PCI makes it, based on simple clinical characteristics, to select the groups of patients with residual risk that require on-time application of more active secondary prevention strategies with further follow-up.

**Key words:** coronary heart disease, stable angina, percutaneous interventions, long term results.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):46–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-46-52>

Vershinina E. O. ORCID: 0000-0002-2665-9108, Repin A. N. ORCID: 0000-0001-7123-0645.

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — Area Under the Curve, MACCE — Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events.

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

Тел.: +7 (382) 256-58-31

e-mail: [oliver@cardio-tomsk.ru](mailto:oliver@cardio-tomsk.ru)

[Вершинина Е. О.\* — к.м.н., н.с. отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, ORCID: 0000-0002-2665-9108, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, ORCID: 0000-0001-7123-0645].

## Введение

Оптимальная вторичная профилактика атеросклероза была определена уже несколько лет назад. В дополнение к коррекции факторов риска, а также образа жизни, руководства рекомендуют “базисную” терапию, сочетающую антитромбоцитарные препараты,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и статины [1]. Это краеугольный камень лечения, удовлетворяющий потребностям подавляющего большинства пациентов, но такой подход оставляет мало возможностей для индивидуального лечения отдельных пациентов. В последние годы универсальный базисный подход во вторичной профилактике постепенно заменяется индивидуально подобранным лечением, особенно в отношении антитромботической и липидснижающей терапии.

Остается нерешенным вопрос: какая агрессивная вторичная профилактика должна применяться и для каких групп пациентов? Интенсификация вторичной профилактической терапии возможна ценой увеличения терапевтического риска или высокой стоимости лечения, поэтому необходимо обоснование тщательного отбора пациентов с высоким остаточным риском неблагоприятных исходов и низким риском осложнений лечения. Этой цели отвечает изучение отдаленных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда и без нее.

Опубликованы результаты довольно большого количества исследований, посвященных поиску факторов риска основных неблагоприятных исходов после чрескожной или хирургической коронарной реваскуляризации [2]. Однако выборки пациентов в этих исследованиях неоднородны, включают пациентов с разными формами ИБС: острый коронарный синдром (ОКС) и стабильную стенокардию, которые требуют различных подходов в тактике лечения. Если при ОКС чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) подтвердили свою роль как наиболее успешный метод лечения, улучшающий прогноз, то при стабильной ИБС показания к реваскуляризации миокарда в настоящее время ограничены группой пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Проблемы остаточного послеоперационного риска в этой популяции больных изучены в меньшей степени.

Цель исследования: выявить предикторы отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и определить их частоту.

## Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование, последовательно включившее 151 пациента со стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ в отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

НИИ кардиологии в 2009–2011 гг. Используемыми стентами преимущественно были стенты с лекарственным покрытием (СЛП) — 81%. Из них СЛП 1-й генерации составили 20,6%, 2-й генерации — 53,9%, 3-ей генерации — 6,5%.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путем анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной комбинированной конечной точкой исследования было большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, включавшее смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Для его сокращенного обозначения использовали английскую аббревиатуру MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events). Пациенты были распределены в 2 группы (с MACCE и без него). Риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) оценивался по шкале R. Mehran [3].

При статистической обработке результатов использовали программы SPSS 17, R и STATISTICA 10. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка, а также методом визуализации гистограмм. Гипотезу об однородности генеральных дисперсий проверяли с помощью теста Левена. Количественные данные представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение,  $\min$  — минимальное абсолютное значение показателя,  $\max$  — максимальное абсолютное значение показателя, или  $Me$  ( $Q1$ – $Q3$ ), где  $Me$  — медиана,  $Q1$  и  $Q3$  — нижний и верхний квартили.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении двух независимых групп — критерий Стьюдента или Манна-Уитни; для сравнения двух зависимых выборок — критерии знаков и Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов (ОШ). Для независимых групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона; если имелись ячейки с ожидаемой частотой  $<5$ , то применяли двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц  $2 \times 2$ ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали однофакторный регрессионный анализ, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

## Результаты

Эндоваскулярное вмешательство не удалось выполнить 6 (4%) пациентам. Таким образом, ангиографический успех в группе составил 96%. Согласно данным многочисленных отчетов, частота ангиографического успеха ЧКВ в настоящее время составляет 82–98% [4].

Таблица 1

Исходная клинико-anamnestическая характеристика больных в зависимости от развития МАССЕ

|                                                         | Пациенты без МАССЕ, n=90 | Пациенты с МАССЕ, n=61 | p      |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------|
| Мужчины, %                                              | 87,8                     | 83,6                   | 0,63   |
| Возраст, годы, М±SD                                     | 58±8,3                   | 58,4±7,3               | 0,94   |
| Индекс массы тела, М±SD                                 | 29,2±4,3                 | 29,9±5,6               | 0,63   |
| Артериальная гипертензия, %                             | 86,5                     | 91,8                   | 0,43   |
| Сахарный диабет, %                                      | 17,78                    | 19,7                   | 0,77   |
| ОНМК в анамнезе, %                                      | 0                        | 14,7                   | 0,0002 |
| ФП, %                                                   | 7,8                      | 23                     | 0,016  |
| Заболевания почек (включая диабетическую нефропатию), % | 32,2                     | 45,9                   | 0,089  |
| ХОБЛ, %                                                 | 4,4                      | 16,4                   | 0,02   |
| Курение, %                                              | 76,7                     | 73,8                   | 0,69   |
| Отягощенная наследственность по ССЗ, %                  | 24,4                     | 50,8                   | 0,0009 |
| Постинфарктный кардиосклероз, %                         | 74,4                     | 78,7                   | 0,55   |
| Стаж ИБС, годы, М±SD                                    | 4,3±5,9                  | 5,17±5,6               | 0,06   |
| ФК хронической сердечной недостаточности исходно, %     |                          |                        | 0,18   |
| 1 ФК                                                    | 38,9                     | 36,1                   |        |
| 2 ФК                                                    | 60                       | 57,4                   |        |
| 3 ФК                                                    | 1,1                      | 6,56                   |        |
| Предшествующая реваскуляризация миокарда, %             | 27,8                     | 23/37,7                | 0,20   |
| Мультифокальный атеросклероз, %                         | 17,8                     | 32,8                   | 0,034  |
| СРБ исходно, мг/л, Ме (Q1-Q3)                           | 5 (4-7)                  | 6 (5-11,5)             | 0,034  |
| Фракция выброса левого желудочка (В), %, Ме (Q1-Q3)     | 62 (56-65)               | 61 (52-66)             | 0,32   |
| Сумма баллов по шкале R. Mehran, Ме (Q1-Q3)             | 10 (7,5-12)              | 9 (6-11)               | 0,30   |

Примечание: ФК — функциональный класс.

Выживаемость в исследуемой группе больных через 6 лет после индексного ЧКВ составила 86,1%. Смерть от сердечно-сосудистых событий была зарегистрирована у 16 (10,6%) пациентов, ОКС развился у 52 (34,4%) пациентов, ОНМК — у 10 (6,6%) больных. Таким образом, в целом МАССЕ произошли у 61 (40,4%) пациента.

Для выявления факторов, способствующих развитию МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения, выполнено сравнение исходных клинико-anamnestических характеристик пациентов, выраженности поражения коронарных артерий, объема произведенных вмешательств, их осложнений в зависимости от развития МАССЕ. Клинико-anamnestическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Пациенты, у которых развились МАССЕ, исходно достоверно чаще страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — 16,4% vs 4,4% ( $p=0,02$ ), мультифокальным атеросклерозом — 32,8% vs 17,8% ( $p=0,034$ ), имели ОНМК в анамнезе — 14,7% vs 0% ( $p=0,0002$ ), у них исходно чаще была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП) — 23% vs 7,8% ( $p=0,016$ ), а также была отягощена наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) — 50,8% vs 24,4% ( $p=0,0009$ ). Они имели более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) перед ЧКВ — 6 (5-11,5) vs 5 (4-7) мг/л ( $p=0,034$ ).

Сопутствующее медикаментозное лечение во время и после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда — частота назначения и дозы антиагрегантов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов Са, статинов, антиаритмических, сахароснижающих и других препаратов, статистически значимо не различалось между группами.

Группы исходно не различались по степени поражения коронарного русла, выполненным вмешательствам и их осложнениям (таблица 2), но пациенты с МАССЕ достоверно чаще имели рестенозы ранее установленных стентов — 8,2% vs 1,1% ( $p=0,04$ ).

Далее был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи развития МАССЕ с различными предикторными переменными, связанными с характеристиками пациентов, выполненными вмешательствами и их осложнениями, указанными в таблицах 1 и 2.

Было выяснено, что наличие исходно у пациента коморбидной патологии неблагоприятно влияет на частоту развития МАССЕ после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (таблица 3). Наличие ХОБЛ увеличивает риск развития МАССЕ в 3,4 раз — отношение шансов (ОШ)=3,4; доверительный интервал (ДИ) (1,1-10,5) ( $p=0,026$ ), ФП в 2,84 раза — ОШ=2,84; ДИ (1,1-7,34) ( $p=0,027$ ), наследственная предрасположенность к ССЗ в 2,94

Таблица 2

Характеристика поражения коронарных артерий,  
выполненных эндоваскулярных вмешательств и их осложнения

| Показатели                                                                                                           | Пациенты без МАССЕ,<br>n=90 | Пациенты с МАССЕ,<br>n=61 | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|
| Количество пораженных сосудистых бассейнов исходно, %                                                                |                             |                           | 0,38  |
| 1                                                                                                                    | 33,3                        | 27,9                      |       |
| 2                                                                                                                    | 36,7                        | 31,15                     |       |
| 3                                                                                                                    | 30                          | 41                        |       |
| Рестенозы ранее установленных стентов, %                                                                             | 1,1                         | 8,2                       | 0,04  |
| Стентирование ствола левой коронарной артерии, %                                                                     | 2,22                        | 3,28                      | 1,00  |
| Стентирование передней нисходящей артерии, %                                                                         | 47,8                        | 45,9                      | 0,87  |
| Стентирование огибающей артерии, %                                                                                   | 33,3                        | 34,4                      | 0,89  |
| Стентирование правой коронарной артерии, %                                                                           | 38,9                        | 41                        | 0,80  |
| Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии, %                                                   | 15,6                        | 14,75                     | 0,92  |
| Количество установленных стентов на одного пациента, M±SD (min-max)                                                  | 1,54±0,88 (0-4)             | 1,51±0,87 (0-5)           | 0,71  |
| Диаметр стента, мм, M±SD                                                                                             | 3,1±0,28                    | 3,05±0,16                 | 0,067 |
| Длина стента, мм, M±SD                                                                                               | 32,8±16,6                   | 28,8±14                   | 0,15  |
| СЛП, % (от кол-ва установленных стентов в группе)                                                                    | 82,7                        | 79,4                      | 0,53  |
| Объем контраста/Скорость клубочковой фильтрации, Me (Q1-Q3)                                                          | 2,7 (2,3-3,8)               | 2,6 (2,03-3,37)           | 0,55  |
| Технические осложнения вмешательства (диссекция интимы, пересечение боковых ветвей, острая окклюзия стента и др.), % | 13,3                        | 8,2                       | 0,43  |
| Любые клинические осложнения, кроме технических (нарушения ритма, гипотония, аллергические реакции и др.), %         | 27,8                        | 34,4                      | 0,38  |
| КИ-ОПП, %                                                                                                            | 15,2                        | 16                        | 0,95  |

Таблица 3

Предикторы развития МАСЕ в отдаленный период после ЧКВ  
по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

| Переменные                                              | ОШ   | 95% ДИ      | p     |
|---------------------------------------------------------|------|-------------|-------|
| Исходное наличие рестенозов ранее установленных стентов | 8,09 | 0,92-71, 09 | 0,027 |
| ХОБЛ                                                    | 3,40 | 1,1-10,5    | 0,026 |
| Наследственная предрасположенность к ССЗ                | 2,94 | 1,48-5,86   | 0,002 |
| ФП                                                      | 2,84 | 1,1-7,34    | 0,027 |
| ≥11 баллов по R. Mehran                                 | 2,15 | 0,995-4,632 | 0,049 |

раза — ОШ =2,94; ДИ (1,48-5,86) (p=0,002). Риск развития КИН, рассчитанный по шкале R. Mehran, также имеет предсказательное значение для МАССЕ. Так, набранное число баллов по шкале R. Mehran ≥11 (очень высокий риск КИН) увеличивает риск развития МАССЕ в 2,15 раза — ОШ =2,15; ДИ (1,0-4,6) (p=0,049). Однако самый высокий риск развития МАССЕ после плановой ЧКВ дает наличие у пациента рестенозов ранее установленных стентов — ОШ =8,09; ДИ (0,92-71,09) (p=0,027).

Связь количественных переменных (возраст, индекс массы тела, СРБ, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, постпрандиальный и тощаковый уровни глюкозы, гликозилированный гемоглобин, фракция выброса левого желудочка, индекс массы миокарда, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс, конечный систолический индекс, конечный диастолический индекс, индекс

сферичности, толерантность к физической нагрузке и др.), а также ряда качественных переменных (сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, характеристики поражения коронарного русла, характеристики и осложнения вмешательств) с МАССЕ в последующем была проверена также построением ROC-кривых. Наиболее значимым предиктором МАССЕ в отдаленный период при удовлетворительном качестве модели оказался уровень СРБ >5,5 мг/л — площадь под кривой (AUC — Area Under the Curve) =0,643; ДИ (0,529-0,757) (p=0,021) с чувствительностью 63,9% и специфичностью 56,1%.

С помощью кривых Каплана-Мейера по данным семилетнего наблюдения оценили влияние >20 различных клинических, анамнестических и процедурных переменных на развитие МАССЕ. Статистически значимыми предикторами развития

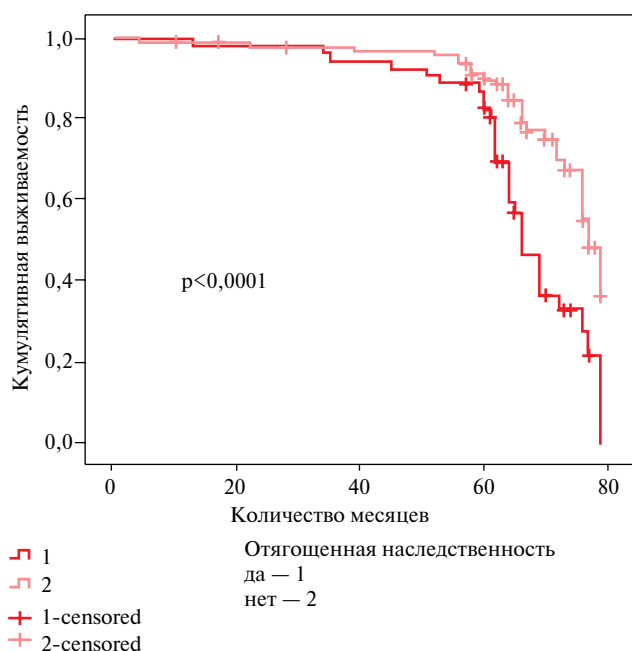


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без МАССЕ после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия или отсутствия наследственной предрасположенности к ССЗ.

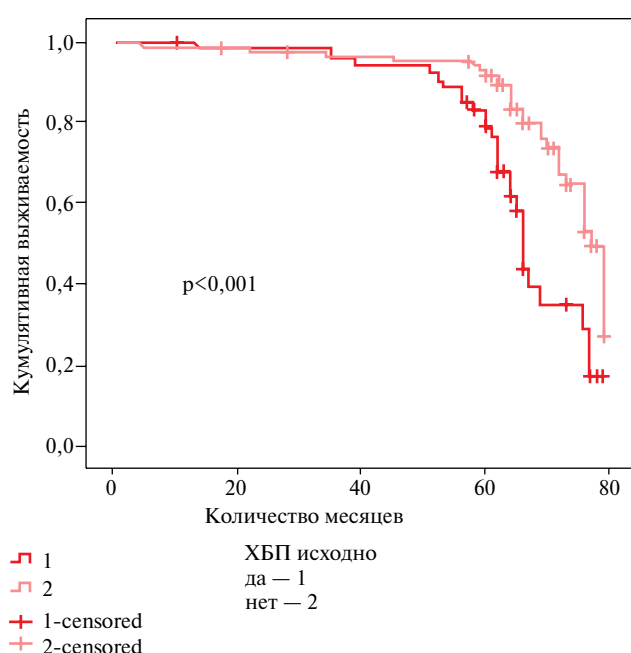


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без МАССЕ после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ХБП у пациента.

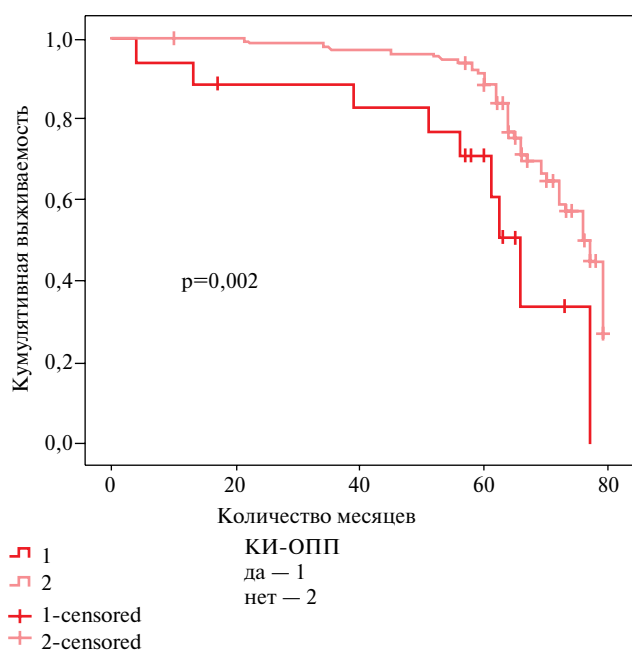


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без МАССЕ в зависимости от развития КИ-ОПП после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

МАССЕ по данным построения кривых Каплана-Мейера оказались наличие наследственной предрасположенности к ССЗ, исходной хронической болезни почек (ХБП) и развитие контраст-индуци-

рованного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) (рисунки 1-3).

## Обсуждение

После эндоваскулярной реваскуляризации миокарда самая высокая частота МАССЕ наблюдается в первые мес после вмешательства. В течение года процессы заживления в целевом сегменте артерии после имплантации СЛП заканчиваются, но в игру вступают многие другие факторы либо индивидуально, либо в комбинации, тем самым изменяя остаточный риск. Этими факторами являются возраст, пол, диабет, дисфункция левого желудочка и рецидивирующий инфаркт, сопутствующий периферический атеросклероз или инсульт [5-7]. В дополнение к этим клиническим факторам, другие параметры также играют роль предикторов, например, почечная недостаточность, биологические маркеры, генетические факторы, симптомы, выявленные при визуализации, такие как степень поражения сосудов и, наконец, качество вторичной профилактической терапии [8, 9].

Одним из наиболее сильных предикторов МАССЕ в представленном исследовании было наличие рестенозов ранее установленных стентов. Известно об устойчивом риске рестеноза после 1 года с ангиографическими доказательствами продолжения увеличения потери позднего света в течение 5 лет [10]. Риск позднего рестеноза объясняется, по меньшей мере частично, задержкой в исцелении

и феноменом неоатеросклероза в стенте, что подтверждается исследованиями патоморфологов и внутрикоронарной визуализацией [11]. В какой степени эти патологические механизмы могут сохраняться и закрепляться, чтобы влиять на частоту очень поздних сердечно-сосудистых событий (>5 лет) до сих пор остается практически неизвестным. Исследование оптической когерентной томографии у 88 пациентов через 5 лет после вмешательства показало, что заживление артериального сегмента после стентирования было почти полным, при этом остатки сегментов стентов, оставшихся непокрытыми (1,3%) или покрытыми эндотелием неадекватно (1,0%), а также неоатеросклеротические бляшки (т.е. атеросклеротические поражения, простирающиеся на >1 мм внутри неоинтимальной ткани) не были редкой находкой (15,9% поражений), что указывает на гипотетический источник последующих событий [12].

Продленное наблюдение в течение 10 лет свидетельствует о том, что реваскуляризация целевого сегмента в этот период все еще происходит, но при гораздо более низкой частоте, ~0,7% в год, что соответствует 64% (95% ДИ 38-79%) по сравнению с периодом 1-5 лет независимо от возраста. Потенциальное объяснение этого факта может быть связано с долгосрочным приемом препаратов, таких как статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые могут не только способствовать предотвращению де-ново-повреждений, но и ограничивать появление клинически значимого неоатеросклероза, одной из наиболее вероятных причин поздних событий [13]. Эти данные означают, что сердечно-сосудистая смертность в этот период в большей степени становится зависимой от иных факторов, которые требуют изучения.

Представленные результаты согласуются с результатами [14], которые показали, что после коррективки по возрасту и полу СРБ 1-2,9 мг/л (ОШ =1,13), СРБ 3-9,9 мг/л (ОШ =1,81), СРБ ≥10 мг/л (ОШ =2,19), а также высокая глюкоза натощак ≥126 мг/дл (ОШ =1,81), являются предикторами повышенного риска смерти от ССЗ. Однако если в их модель как предиктор сердечно-сосудистой смертности входила ХБП: минимальная протеинурия (ОШ =2,27) и протеинурия (ОШ =4,70), то, согласно настоящему исследованию, значимым предиктором МАССЕ, включающим оценку исходной функции почек, при однофакторном регрессионном анализе являлся очень высокий риск развития КИН, рассчитанный по шкале R. Mehran: ≥11 баллов; ОШ =2,15; ДИ (0,995-4,632) (p=0,049). Риск КИН, определяемый у пациентов со стабильной ИБС перед ЧКВ, является интегральным показателем исходного клинического статуса, включающим в себя сопутствующий сахарный диабет, функцио-

нальное состояние сердца, почек, а также объем введенного контрастного средства. Косвенно важность оценки риска КИН по R. Mehran для прогнозирования отдаленных МАССЕ подтверждает тот факт, что КИН имеет серьезные последствия, которые связаны с более высокими показателями госпитальной, годовой и 5-летней летальности [15]. Обращает внимание, что кривые Каплана-Мейера, построенные в зависимости от развития КИ-ОПП, разошлись уже через 4 мес. после вмешательства, а при наличии или отсутствии исходной ХБП — только через 4 года. Эти данные подчеркивают высокое прогностическое значение не только исходно имеющейся у пациента ХБП, но и острого повреждения почек во время проведения процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

В патогенезе ИБС и инфаркта миокарда, наряду с генами, ассоциированными с артериальной гипертензией и тромбофилией (гены ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем, а также гены системы свертывания крови и фолатного обмена), важная роль принадлежит генам липопротеинов и их рецепторов, ассоциированных с атеросклеротическими нарушениями. Патологические полиморфизмы этих генов влияют на прогноз у пациентов с ИБС, в т.ч. перенесших реваскуляризацию миокарда. Генетическое тестирование больных ИБС в настоящее время рутинно не используется в клинической практике из-за большого числа механизмов, вовлекаемых в патофизиологические процессы сердечно-сосудистого континуума, малой доказательной базы, высокой стоимости определения генетических панелей для ССЗ. Однако наличие у пациентов наследственной предрасположенности к развитию ССЗ, определяемой как ранняя ИБС или внезапная смерть у ближайших родственников в возрасте <55 лет для мужского пола и <60 лет для женского пола, являясь фенотипическим отражением генетических нарушений, может служить важным маркером неблагоприятного отдаленного прогноза после ЧКВ — ОШ =2,94; ДИ (1,48-5,86) (p=0,002).

## Заключение

Через 6 лет после плановых ЧКВ МАССЕ отмечены у 40,4% пациентов. Предикторами МАССЕ в отдаленный период были ХБП, КИ-ОПП, исходный уровень СРБ >5,5 мг/л. Стенозы ранее установленных стентов увеличивали риск развития МАССЕ в 8,09 раза, ХОБЛ — в 3,4 раза, ФП — в 2,84 раза,отягощенная наследственность к ССЗ — в 2,94 раза, очень высокий риск развития КИН (≥11 баллов по шкале R. Mehran) — в 2,15 раза. Выявление предикторов отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после плановых ЧКВ позволяет на основе использования простых клинических характеристик выделять группы боль-

ных с высоким остаточным риском, требующих своевременного применения более активных стратегий последующего наблюдения.

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

## Литература

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
2. Grayson AD, Moore RK, Jackson M, et al. North West Quality Improvement Programme in Cardiac Interventions. Multivariate prediction of major adverse cardiac events after 9914 percutaneous coronary interventions in the north west of England. Heart. 2006;92:658-63. doi:10.1136/hrt.2005.066415.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. JACC. 2004; 44:1393-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.068.
4. Vershinina EO, Repin AN, Salnikova ES. Loading dose statin therapy in elective endovascular interventions on the coronary arteries. Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej. 2016;15(3):181-91. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н., Сальникова Е. С. Нагрузочные дозы статинов при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(3):181-91. doi:10.18087/rhj.2016.3.2181.
5. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. Eur Heart J. 2014;35:844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehf533. Epub 2013 Dec 17.
6. Vershinina EO, Repin AN, Ryabova TR. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of elective endovascular treatment of ischemic heart disease. The Siberian Medical Journal (Tomsk). 2014;29(3):87-93. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н., Рябова Т. Р. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2014;29(3):87-93.
7. Amarencio P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. Coronary artery disease and risk of major vascular events after cerebral infarction. Stroke. 2013;44:1505-11. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000142.
8. Wauters E, Carruthers KF, Buyschaert I, et al. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: The GRACE Genetics Study. Eur Heart J. 2013;34:993-1001. doi:10.1093/eurheartj/ehs389. Epub 2012 Nov 15.
9. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. Circ J. 2013;77:439-46. doi:10.1253/circj.CJ-11-1059.
10. Raber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. Circulation. 2011;123:2819-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762. Epub 2011 Jun 6.
11. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. Eur Heart J. 2015;36:2147-59. doi:10.1093/eurheartj/ehv205. Epub 2015 May 20.
12. Palhais N, Arroyo D, Lehmann S, et al. Ten-year clinical follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. Am Heart J. 2014;167:893-9. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.013.
13. Yamaji K, Raber L, Zanchin T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. Eur Heart J. 2016;37:3386-95. doi:10.1093/eurheartj/ehw343. Epub 2016 Aug 30.
14. Hu WS, Lee JH, Tsai MK, et al. A novel cardiovascular death prediction model for Chinese individuals: A prospective cohort study of 381,963 study participants. Atherosclerosis. 2017;264:19-28. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.016. Epub 2017 Jul 14.
15. Vershinina EO, Repin AN. Acute periprocedural kidney injury in elective percutaneous coronary interventions. Eurasian Heart J. 2017;3:114. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н. Острое перипроцедурное повреждение почек при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Евразийский кардиологический журнал. 2017;3:114.

# Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России

Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Конради А. О.<sup>2</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Шляхто Е. В.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup> от имени исследователей ЭССЕ-РФ<sup>#</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

В работе представлены результаты, полученные в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ и характеризующие факторы, ассоциированные с недостаточным контролем артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ).

**Цель.** Изучение факторов, ассоциированных с недостаточным контролем АД у российских мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет, больных АГ, по данным исследования ЭССЕ-РФ.

**Материал и методы.** Исследовались представительные выборки населения 13 регионов России, мужчины (n=5563) и женщины (n=9737) 25-64 лет, обследованные в 2012-2013 гг. Использована систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка. Отклик ~80%. Все обследуемые опрошены по стандартному вопроснику (социально-демографические, анамнестические данные, экономические условия жизни). Проводили расчет средних значений и стандартной ошибки (M±m), квантилей и ранговых статистик. Использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ, метод логистической регрессии, отношения шансов.

**Результаты.** Выявлены две группы пациентов, имеющих повышенное АД, принципиально различающиеся друг от друга. Первая группа — лица, у которых АД превышает уровни 140/90 мм рт.ст., но они не получают антигипертензивных лекарственных препаратов и вторая, пациенты которой активно лечатся, но не достигают целевых уровней АД. Первая группа включает в 2 раза больше мужчин, с факторами риска, но не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Только частота сердечных сокращений (ЧСС) и чрезмерное потребление алкоголя достоверно положительно ассоциируются с отсутствием лечения как у мужчин — ОШ=1,49 (p<0,001) и ОШ=1,47 (p<0,0001), соответственно, так и у женщин — ОШ=1,41 (p<0,003) и ОШ=1,62 (p<0,0001). Вторая группа характеризуется более высоким уровнем факторов риска, и полная модель множественной регрессии выявила положительные ассоциации высокой ЧСС, общего ожирения, высоких уровней триглицеридов и глюкозы с неэффективным лечением у мужчин, у женщин — повышенная ЧСС, общее ожирение.

**Заключение.** Необходимо использовать разные подходы для увеличения доли лиц, контролируемых АД. Широкое информирование населения об основных параметрах здорового образа жизни, в т.ч. о цифрах нормального АД тех лиц, которые не обращаются

к врачам. Увеличение охвата населения диспансерным наблюдением при АГ, при котором, в частности, регулируется прием медикаментов, способствует повышению эффективности приема антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** эффективность лечения, контроль артериальной гипертензии, артериальная гипертензия, факторы риска, факторы, ассоциированные с неэффективностью лечения, низкая приверженность лечению антигипертензивными препаратами, недостаточный охват лечением.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53–60  
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-53-60

\*Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: **Москва:** Жернакова Ю. В., Константинов В. В., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г., Суворова Е. И., Худяков М. Б., Ощепкова Е. В., **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Ротарь О. П., **Владивосток:** Кулакова Н. В., Невзорова В. А., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В., **Владикавказ:** Толпаров Г. В., **Вологда:** Ильин В. А., Шабунова А. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В., **Волгоград:** Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., **Воронеж:** Фурменко Г. И., Черных Т. М., Овсянникова В. В., Бондарцов Л. В., **Иваново:** Белова О. А., Романчук С. В., Назарова О. А., Шутемова О. А., **Кемерово:** Барбараш О. Л., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Мулерова Т. А., Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Черкасс Н. В., Табакаев М. В., Данильченко Я. В., **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Косинова А. А., Филоненко И. В., Байкова О. А., **Оренбург:** Либис Р. А., Лопина Е. А., Басырова И. Р., **Самара:** Дупляков Д. В., Гудкова С. А., Черепанова Н. А., **Томск:** Трубочева И. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н., **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.

Поступила 02/08-2018

Принята к публикации 10/08-2018

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

Тел.: +7 (916) 283-61-42

e-mail: jbalanova@gnicpm.ru

[Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Конради А. О. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Деев А. Д. — к. ф. -м. н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Имаева А. Э. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к. б. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Евстифеева С. Е. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Капустина А. В. — с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Шляхто Е. В. — д. м. н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## What factors do influence arterial hypertension control in Russia

Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Konradi A. O.<sup>2</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Deev A. D.<sup>1</sup>, Imaeva A. E.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup> on behalf of the study team ESSE-RF<sup>#</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health. Saint-Petersburg; <sup>3</sup>National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow, Russia

In the work, the results presented, gathered in the multicenter study ESSE-RF, and characterizing factors associated with insufficient control of blood pressure (BP) in arterial hypertension (AH) patients.

**Aim.** Evaluation of the factors associated with insufficient BP control in Russian males and females age 25-64 y.o., with AH, by the ESSE-RF data.

**Material and methods.** Representative selections were assessed of 13 regions of Russia, males (n=5563) and females (n=9737) 25-64 y.o., investigated in 2012-2013 y. Systematic stratified multistage random selection was applied. Response about 80%. All participants were surveyed with a standard questionnaire (demography, anamnesis, wealth). Mean values were calculated ( $M \pm m$ ), quintiles and ranges. Methods of analytical statistics were applied: dispersion-co variation, logistic regression, odds ratio.

**Results.** Two groups were revealed, with raised BP, that differ basically. Group one, those with BP higher than 140/90 mm Hg, not taking antihypertensive medication, and group two — those who take medications, but do not reach target BP. Group one consists of men almost 2 times more, with risk factors, but no cardiovascular diseases in anamnesis. Only the heart rate (HR) and alcohol overconsumption significantly positively correlate with the treatment absence in men — OR=1,49 ( $p < 0,001$ ) and OR=1,47 ( $p < 0,0001$ ), respectively, as in women — OR=1,41 ( $p < 0,003$ ) and OR=1,62 ( $p < 0,0001$ ). Group two is characterized by higher level of the risk factors, and complete model of logistic regression has revealed positive associations of high HR,

general obesity, high triglycerides and glucose with ineffective treatment in males; in females — high HR, general obesity.

**Conclusion.** It is necessary to apply various approaches to increase the number of persons with controlled BP. Broad informing on healthy lifestyle, incl. target BP levels in those who do not visit physician office. Screening in AH is necessary, esp. for antihypertensive medication intake control.

**Key words:** treatment efficacy, hypertension control, arterial hypertension, risk factors, treatment non-efficacy factors, low adherence, insufficient treatment coverage.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53–60  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-53-60>

Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации".

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире: высокая распространенность и плохой контроль приводят к инвалидности и смерти из-за развития осложнений: мозгового инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности [1-4].

Несмотря на снижение смертности в последние годы, Россия до сих пор занимает лидирующие позиции по этому показателю среди развитых западных стран. Общий коэффициент смертности на 1 тыс. в 2015г составлял в России 12,9, тогда как в Великобритании — 9,3, Финляндии — 9,5, США — 8,5, Канаде — 7,6 [5-7]. В немалой степени за это ответственны АГ и ее недостаточный контроль. Начиная с середины 1990-х распространенность АГ во взрослой популяции россиян составляла 40% и оставалась неизменной в течение 15 лет [8, 9]. Однако в 2013г этот показатель увеличился до 43% (47,3% среди мужчин и 39,6% среди женщин). В сравнении с другими развитыми странами Россия демонстрирует относительно высокий уровень артериального давления (АД) у лиц <65 лет [10].

Хорошо известно, что контроль АД снижает риск осложнений на популяционном уровне. В сравни-

тельно недавнем (2016) мета-анализе рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований показано, что снижение АД на 10 мм рт.ст. снижает риск инсульта на 27%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%, хронической сердечной недостаточности на 28% и смертность от всех причин на 17% [11]. Оценка контроля АД у больных уже находящихся на терапии более трудна. Остается спорным вопрос, связан ли риск сердечно-сосудистых событий исключительно с достижением целевого АД или на него влияют другие факторы. Знание этих факторов может способствовать улучшению контроля АД, поскольку несмотря на доступность лекарственных средств, эффективно снижающих уровень АД у большинства больных, целевых уровнях достигают едва ли 50% лиц с АГ даже в тех странах, где внедрены программы борьбы с этим заболеванием [12, 13].

Целью настоящего исследования является изучение факторов, ассоциированных с недостаточным контролем АД у российских мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет, больных АГ, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации).

## Материал и методы

Материалом для анализа послужили представительные выборки населения 13 регионов России, мужчины ( $n=8354$ ) и женщины ( $n=13534$ ) 25-64 лет, обследованные в 2012-2014 гг. в многоцентровом, эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ. Организация исследования ЭССЕ-РФ в регионах была возложена на ведущие научные и учебные учреждения с привлечением лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая, стратифицированная, многоступенчатая, случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша [14]. Подробно методика формирования выборки и предпосылки к исследованию были описаны ранее [10, 15]. Отклик составил ~80%. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом трех федеральных центров, их современные названия: ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, Москва, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России, Москва. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, экономических условиях жизни, поведенческих привычках, анамнестических данных. В анализ были включены: уровень образования по категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего; тип поселения: город или сельская местность. Поведенческие привычки включали определение статуса курения — никогда, бросил, курит сейчас, и статуса потребления алкоголя — высокое: потребление этанола  $>168$  г/нед. для мужчин и  $>84$  г/нед. для женщин; умеренное: 84-168 и 42-84 г/нед., соответственно.

Вопросник о наличии АГ включал: осведомленность пациента о наличии у него заболевания, прием антигипертензивных препаратов (АГП). АД измеряли на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялась пальпаторно на *a. radialis* за 60 сек. За высокие значения принимали ЧСС  $>80$  уд./мин. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом ~2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., или если больной принимал АГП. Согласно статусу АГ были выделены четыре категории:

- лица с нормальным АД (норма);
- лица с АГ, получающие АГП и достигшие целевых уровней АД (контроль АД);
- лица с АГ, не принимающие АГП;
- лица с АГ, принимающие АГП, но не достигающие целевого уровня АД (неэффективно леченные).

Рост и вес измерялись по стандартной методике, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как масса тела/рост<sup>2</sup>. Единица измерения —  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ожире-

ние классифицировали при ИМТ  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Абдоминальное ожирение (АО) оценивали по окружности талии  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см для женщин.

Во всех региональных центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин. при температуре  $+4^\circ \text{C}$ . Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше  $-20^\circ \text{C}$  до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Показатели липидного спектра, включая уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), а также уровень глюкозы натощак определяли на автоанализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы “Abbot Diagnostic” (США). Уровни ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, ХС ЛНП  $\geq 3,0$  ммоль/л, глюкозы  $\geq 7,0$  ммоль/л считались повышенными. ХС ЛВП  $<1,0$  (мужчины) и  $<1,2$  (женщины) ммоль/л рассматривались в качестве низких.

Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводили расчет средних значений и 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). Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

## Результаты

### Характеристика выборки

У 56,9% всех лиц с АГ АД не превышало 140/90 мм рт.ст. (не стандартизованные данные). Доля эффективно леченных больных АГ составила только 10% от всего населения, и была выше у женщин в сравнении с мужчинами (рисунок 1). Не при-

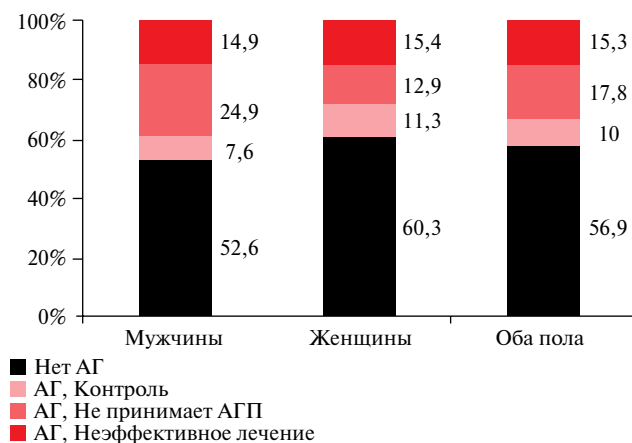


Рис. 1 Распределение населения по статусу АГ.

Таблица 1

## Исходная характеристика выборки по категориям статуса АГ

| Показатели                 | Среднее (SE) для непрерывных или n (%) для бинарных переменных |       |                     |       |            |       |                       |       |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|-----------------------|-------|
|                            | Нормальное АД                                                  |       | Эффективно леченные |       | Нелеченные |       | Неэффективное лечение |       |
|                            | Социально-демографические и поведенческие:                     |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Средний возраст, годы (SE) | 43,5                                                           | 0,01  | 43,7                | 0,04  | 43,7       | 0,03  | 44,6                  | 0,05  |
|                            | Образование, n (%)                                             |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Выше среднего              | 5695                                                           | 60,0  | 968                 | 10,2  | 1532       | 16,1  | 1300                  | 13,7  |
| Среднее                    | 5110                                                           | 44,8  | 1357                | 11,9  | 2292       | 20,1  | 2655                  | 23,3  |
| Ниже среднего              | 379                                                            | 39,1  | 125                 | 12,9  | 204        | 21,1  | 261                   | 26,9  |
|                            | Статус курения, n (%)                                          |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Никогда                    | 6979                                                           | 51,0  | 1636                | 12,0  | 2224       | 16,3  | 2845                  | 20,8  |
| Бросил(а)                  | 1896                                                           | 50,3  | 410                 | 10,9  | 756        | 20,0  | 709                   | 18,8  |
| Курит сейчас               | 2696                                                           | 56,0  | 413                 | 8,6   | 1048       | 21,8  | 659                   | 13,7  |
|                            | Статус потребления алкоголя, n (%)                             |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Никогда в течение года     | 2789                                                           | 20,9  | 739                 | 5,5   | 8650       | 64,9  | 1140                  | 8,6   |
| Редко или мало             | 7543                                                           | 54,7  | 1586                | 11,5  | 2228       | 16,1  | 2440                  | 17,7  |
| Умеренно                   | 693                                                            | 53,9  | 91                  | 7,1   | 322        | 25,0  | 180                   | 14,0  |
| Чрезмерно                  | 358                                                            | 51,2  | 45                  | 6,4   | 195        | 27,9  | 101                   | 14,4  |
|                            | Место жительства, n (%)                                        |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Город                      | 9231                                                           | 52,1  | 1989                | 11,2  | 3191       | 18,0  | 3298                  | 18,6  |
| Село                       | 1953                                                           | 46,7  | 471                 | 11,3  | 837        | 20,0  | 918                   | 22,0  |
|                            | Биологические параметры:                                       |       |                     |       |            |       |                       |       |
| САД, мм рт.ст. (SE)        | 121,2                                                          | 0,13  | 125,0               | 0,28  | 147,2      | 0,22  | 153,3                 | 0,23  |
| ДАД, мм рт.ст. (SE)        | 76,2                                                           | 0,09  | 78,8                | 0,18  | 90,9       | 0,14  | 92,4                  | 0,15  |
| ЧСС, уд./мин (SE)          | 71,8                                                           | 0,1   | 72,2                | 0,2   | 76,4       | 0,2   | 75,3                  | 0,2   |
| ИМТ, кг/м² (SE)            | 26,2                                                           | 0,06  | 28,9                | 0,12  | 28,7       | 0,09  | 30,5                  | 0,1   |
| Окружность талии, см (SE)  | 85,0                                                           | 0,14  | 91,9                | 0,29  | 91,0       | 0,23  | 95,6                  | 0,24  |
| ХС, ммоль/л (SE)           | 5,23                                                           | 0,01  | 5,32                | 0,03  | 5,5        | 0,02  | 5,4                   | 0,02  |
| ХС ЛВП, ммоль/л (SE)       | 1,41                                                           | 0,004 | 1,33                | 0,007 | 1,38       | 0,006 | 1,31                  | 0,006 |
| ТГ, ммоль/л (SE)           | 1,30                                                           | 0,011 | 1,59                | 0,023 | 1,58       | 0,018 | 1,77                  | 0,019 |
| Глюкоза, ммоль/л (SE)      | 5,07                                                           | 0,02  | 5,4                 | 0,03  | 5,3        | 0,03  | 5,7                   | 0,03  |
|                            | Анамнез заболеваний:                                           |       |                     |       |            |       |                       |       |
| Инфаркт миокарда, n (%)    | 81                                                             | 16,5  | 124                 | 25,3  | 63         | 12,9  | 222                   | 45,3  |
| ИБС, n (%)                 | 363                                                            | 15,8  | 533                 | 23,2  | 297        | 12,9  | 1101                  | 48,0  |
| Мозговой инсульт, n (%)    | 81                                                             | 17,4  | 106                 | 22,7  | 38         | 8,2   | 241                   | 51,7  |
| Астма, n (%)               | 286                                                            | 39,9  | 99                  | 13,8  | 125        | 17,5  | 206                   | 28,8  |
| Сахарный диабет, n (%)     | 155                                                            | 14,9  | 218                 | 20,9  | 140        | 13,4  | 530                   | 50,8  |

нимали препараты 17,6% лиц с повышенным АД и 15,5% — лечились не эффективно.

Из всех обследованных женщин 1810 (11,3%) адекватно контролировали свое АД, 1927 (12,9%) не лечились; 2836 (15,4%) лечились неэффективно и 6961 (60,4%) имели нормальное АД. Из 8354 мужчин 650 (7,6%) контролировали АД; 2101 (24,9%) не лечились, 1380 (14,9%) лечились неэффективно и 4223 (52,6%) имели нормальное АД. Таким образом, для обоих полов >69,6% тех, кто лечился — лечились неэффективно.

Социально-демографические, поведенческие, биологические характеристики и анамнез заболеваний обследованной популяции в зависимости от статуса АГ представлены в таблице 1. Средний возраст во всех категориях примерно одинаков и колеблется

от 43,5±0,01 лет у лиц с нормальным АД до 44,6±0,05 лет у неэффективно леченных ( $p<0,001$ ). Город и село также различаются по статусу АГ, только в категории лиц неэффективно леченных, все пациенты с повышенным АД были менее образованными по сравнению с нормотониками. Те, кто лечился неэффективно, имели более высокий ИМТ, более высокий уровень глюкозы, ХС и ТГ, по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД. Уровень ХС ЛВП у этих больных практически одинаков, однако лица с нормальным АД чаще курят.

Согласно определению статуса АГ, у лиц с АГ, неконтролирующих уровень АД, средние значения САД и ДАД, ожидаемо, были самыми высокими, наименьшими — у лиц без АГ и у тех, кто лечится эффективно.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с нелеченной АГ (отсутствием приема АГП)  
у мужчин и женщин: ОШ (95% доверительный интервал (ДИ))

| Фактор                          | ОШ    | 95% ДИ        | p      |
|---------------------------------|-------|---------------|--------|
| Мужчины                         |       |               |        |
| Чрезмерное потребление алкоголя | 1,494 | 1,105...2,019 | 0,009  |
| Повышенная ЧСС                  | 1,467 | 1,245...1,728 | 0,0001 |
| Низкий уровень образования      | 1,287 | 0,943...1,757 | 0,112  |
| Средний уровень образования     | 1,159 | 1,000...1,344 | 0,05   |
| Возраст                         | 0,964 | 0,958...0,971 | 0,0001 |
| Астма                           | 0,667 | 0,446...0,997 | 0,0485 |
| АО                              | 0,66  | 0,569...0,765 | 0,0001 |
| Сахарный диабет                 | 0,56  | 0,411...0,762 | 0,009  |
| Инфаркт миокарда                | 0,531 | 0,364...0,776 | 0,0001 |
| ИБС                             | 0,425 | 0,333...0,542 | 0,0001 |
| Мозговой инсульт                | 0,221 | 0,131...0,374 | 0,0001 |
| Женщины                         |       |               |        |
| Чрезмерное потребление алкоголя | 1,62  | 1,036...2,533 | 0,0343 |
| Повышенная ЧСС                  | 1,405 | 1,228...1,608 | 0,0001 |
| Возраст                         | 0,968 | 0,961...0,975 | 0,0001 |
| Средний уровень образования     | 0,853 | 0,753...0,967 | 0,013  |
| Высокий уровень ТГ              | 0,84  | 0,739...0,955 | 0,0001 |
| Бросившие курить                | 0,84  | 0,718...0,982 | 0,0284 |
| АО                              | 0,714 | 0,632...0,807 | 0,0001 |
| Низкий уровень образования      | 0,605 | 0,448...0,817 | 0,001  |
| ИБС                             | 0,511 | 0,422...0,619 | 0,0001 |
| Сахарный диабет                 | 0,401 | 0,305...0,527 | 0,0001 |
| Мозговой инсульт                | 0,294 | 0,181...0,478 | 0,0001 |

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с неэффективным лечением АГ  
среди принимающих АГП мужчин и женщин: ОШ (95% ДИ)

| Фактор                      | ОШ    | 95% ДИ        | p      |
|-----------------------------|-------|---------------|--------|
| Мужчины                     |       |               |        |
| Повышенная ЧСС              | 2,538 | 1,882...3,423 | 0,0001 |
| Высокий уровень глюкозы     | 1,55  | 1,043...2,303 | 0,0303 |
| Общее ожирение              | 1,548 | 1,239...1,934 | 0,0001 |
| Высокий уровень ТГ          | 1,526 | 1,215...916   | 0,0003 |
| Низкий уровень образования  | 1,524 | 0,694...1,309 | 0,1029 |
| Средний уровень образования | 1,384 | 1,110...1,725 | 0,0038 |
| Возраст                     | 1,061 | 1,049...1,074 | 0,0001 |
| Не употребляющие алкоголь   | 0,68  | 0,522; 0,886  | 0,0043 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 0,638 | 0,444; 0,917  | 0,0151 |
| Женщины                     |       |               |        |
| Повышенная ЧСС              | 1,902 | 1,608; 2,251  | 0,0001 |
| Общее ожирение              | 1,551 | 1,356; 1,774  | 0,0001 |
| Средний уровень образования | 1,299 | 1,129; 1,496  | 0,0003 |
| Высокий уровень ТГ          | 1,265 | 1,101; 1,453  | 0,0009 |
| Низкий уровень образования  | 1,204 | 0,894; 1,621  | 0,2214 |
| Возраст                     | 1,048 | 1,039; 1,057  | 0,0001 |

Следует отметить, что включенные в анализ заболевания реже определяли у лиц с нормальным АГ и у тех, кто не принимает лекарств. Напротив, профиль риска и заболеваний был весьма схож

в группах, принимающих АГП, независимо от эффективности.

Осведомленность о наличии АГ, а также контроль и лечение выше у женщин, чем у мужчин. Имея

это в виду, последующий анализ был выполнен отдельно для мужчин и женщин при стандартизации по возрасту, региону и другим факторам. В таблице 2 представлены те показатели, которые были отобраны и остались достоверными во множественной регрессии, и соответствовали статусу нелеченной АГ. Референсная группа — пациенты, получавшие АГП. Возраст отрицательно ассоциировался с частотой приема АГП у лиц обоего пола, т.е. молодые реже принимали лекарственные средства, и те, кто имел невысокий уровень образования, также чаще пренебрегали лечением.

Обращает на себя внимание отрицательная ассоциация между заболеваниями в анамнезе и отсутствием приема АГП, иными словами, для категории лиц с повышенным АД и не принимающих лекарственные средства в большей степени характерно отсутствие заболеваний, как АО, в особенности у мужчин. У женщин в этот список добавляют высокий уровень ТГ и курение в прошлом. Только два фактора: ЧСС и чрезмерное потребление алкоголя достоверно положительно ассоциируются с отсутствием эффекта АГП как у мужчин — отношение шансов (ОШ) = 1,49 ( $p < 0,001$ ) и ОШ = 1,47 ( $p < 0,0001$ ), соответственно, так и у женщин — ОШ = 1,41 ( $p < 0,003$ ) и ОШ = 1,62 ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

Полная модель множественной регрессии, представленная в таблице 3, содержит показатели, ассоциированные с неэффективным лечением. Для мужчин это положительно ассоциированные высокая ЧСС, общее ожирение, высокий уровень ТГ и глюкозы. Инфаркт миокарда в анамнезе и отсутствие употребления алкоголя повышают вероятность эффективного лечения. У женщин на эффективность лечения наиболее негативно влияют повышенная ЧСС, общее ожирение.

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что высокая распространенность АГ в РФ сопровождается весьма невысоким контролем АД. Из всех больных АГ, принимавших АГП, 70% не достигали уровня целевого АД. Целью исследования была оценка показателей, связанных с повышенным АД. Для этого все лица, у которых АД  $> 140/90$  мм рт.ст., были разделены на две категории: не принимающие АГП и неэффективно леченные. Анализ показал, что эти категории существенно различаются между собой, и требуют различного подхода.

Среди тех, кто не лечится, преобладают мужчины — 24% vs 13%, мужчины и женщины, соответственно; пациенты этой группы моложе и менее образованы. Ассоциации низкого образовательного ценза и недостаточного контроля АД достаточно известны, описаны ранее в отечественной и зарубежной литературе [16, 17].

Характеристика пациентов, не принимающих АГП, мужчин и женщин, включает также более частое чрезмерное потребление алкоголя. Как показали исследования 2012г и 2013г, превышение дозы потребления алкоголя ассоциируется с недостаточным контролем АД, поскольку употребляющие алкоголь недооценивают опасность АГ и важность лечения, реже посещают врача, считая себя здоровыми, поэтому неудивительно, что такие пациенты склонны отказываться от лечения [18, 19]. В данном случае надо отметить отрицательную социальную роль алкоголя в популяции. Известно, что потребление алкоголя имеет U-образную связь с сердечно-сосудистой и смертностью от всех причин. Наименьшая смертность регистрируется у людей с умеренным потреблением алкоголя. До сих пор есть сторонники и противники использования защитного эффекта умеренного потребления алкоголя в клинической практике, однако риск развития алкоголизма слишком высок. И для гипертоников, и также для других пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) текущий уровень доказательности рекомендует ограничивать потребление алкоголя [20]. Следует подчеркнуть, что социальные детерминанты оказывают достоверное воздействие на контроль АД, особенно у лиц, не принимающих лекарственные средства, и это нужно учитывать при формировании профилактических программ.

ЧСС практически единственный биологический показатель, который ассоциируется с отсутствием лечения. Положительные ассоциации ЧСС и АГ известны из многих исследований [21], поэтому данные ассоциации вполне понятны.

В модель факторов, отрицательно ассоциированных с отсутствием лечения, были отобраны некоторые заболевания и состояния, что свидетельствует о более низкой частоте этих заболеваний в данной группе. Для лиц обоего пола это ИБС, сахарный диабет, мозговой инсульт и АО. Выявлены некоторые различия в гендерных ассоциациях. У мужчин в модель был отобран инфаркт миокарда, который более распространен среди мужчин, и его наличие может влиять на прием препаратов. Таким образом, отсутствие или меньшая частота сопутствующих заболеваний у недостаточно информированных пациентов также может способствовать формированию неправильного отношения к повышенному уровню АД, недооценке этого состояния. Напротив, лица, имеющие заболевания, более часто принимают АГП. Свидетельства того, что при наличии анамнеза ССЗ пациенты лучше лечатся, были представлены в работах, выполненных на испанской и китайской популяциях [22, 23]. К сожалению, осознание тяжести состояния здоровья приводит к пациенту, когда число сопутствующих заболеваний становится критическим.

Отрицательные ассоциации с повышенным уровнем ТГ у женщин могут свидетельствовать о том, что отсутствие гипертриглицеридемии дает ощущение, что женщина “здорова”, особенно при отсутствии более распространенных среди них метаболических расстройств, так же как АО и курение в прошлом.

Вторая категория больных, выявленная в представленном исследовании, это больные с неэффективно леченной АГ. Больные этой группы существенно старше ( $p < 0,0001$ ), у них в 1,5 раза чаще наблюдается ожирение и повышенный уровень ТГ ( $p < 0,0009$ ).

Ожирение часто рассматривается как причина гипертонии, которая характеризуется повышенной реабсорбцией натрия и увеличением объема крови [24]. В исследовании ожирение высоко достоверно положительно связано с неэффективным лечением. Именно ожирение способствует высокой распространенности АГ в РФ в последние годы [25]. Аналогичные данные, полученные в Китае, показали, что избыточный вес и ожирение увеличивают риск АГ до 5 раз по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением [26]. В одномоментном исследовании тайских авторов помимо возраста и сопутствующего сахарного диабета, именно ожирение имеет выраженную ассоциацию с неконтролируемой АГ [27].

Гипертриглицеридемия и гипергликемия хорошо известны как факторы, формирующие метаболический синдром вместе с АГ. Сообщалось также об ассоциации между гипертриглицеридемией, высоким уровнем глюкозы, ожирением и АГ [28]. Метаболический синдром значительно снижает вероятность достижения целевых значений АД у пациентов с АГ.

Кроме того, больные второй категории характеризуются высокой частотой ЧСС, в 2 раза чаще, чем у тех, кто контролирует АД ( $p < 0,0001$ ). Учитывая, что ЧСС рассматривается как независимый фактор риска АГ и смертности от ССЗ, больные этой категории относятся к группе очень высокого риска [29, 30]. К сожалению, ЧСС до сих пор не стала обязательным маркером, который требует не только измерения, но и коррекции у больных АГ.

Итак, низкий контроль АД у больных АГ определяется в основном двумя причинами: полным отсутствием какого-то ни было лечения и неэффективностью лечения.

В первую категорию попадают, по-видимому, не чувствующие себя больными и менее осведомленные о последствиях высокого АД. Действи-

тельно, только половина осведомлена о наличии у них АГ [10]. Эта категория больных обычно остается за пределами внимания системы здравоохранения и медицинского надзора, что подтверждает настоятельную необходимость создания специальных образовательных программ для населения и увеличения охвата диспансеризацией. Согласны с авторами, которые показали, что гипертоническая популяция нуждается в большей информированности об опасностях этого заболевания [31].

Вторая категория — это те, кто лечится неэффективно. Эта группа пациентов, как правило, находится в поле зрения врача, и отражает выбор терапии, приверженность лечению и здоровому образу жизни и т.п., иными словами, отражает взаимодействие врача и больного.

## Заключение

Необходимо использовать различные подходы для увеличения доли лиц, контролируемых АД. Низкий контроль АГ в России тесно связан с модифицируемыми факторами риска, такими как потребление алкоголя, ожирение, высокий уровень ЧСС, гипергликемия. Воздействие на эти факторы риска на популяционном уровне является значимым ресурсом по увеличению контроля АГ в России. В целом, контроль этого заболевания — более широкая задача, отчасти выходящая за пределы работы врачебного сообщества. Широкое информирование населения об основных параметрах здорового образа жизни невозможно без привлечения средств массовой информации, способных донести основные показатели здоровья, в т.ч. цифры нормального АД, до тех лиц, которые не обращаются к врачам. Кроме того, должна существовать поддержка формирования приверженности здоровому образу жизни, который является еще одним резервом нормализации АД. Со стороны медицинского сообщества это, прежде всего, увеличение охвата населения диспансеризацией и профилактическими осмотрами, что позволит выявлять лиц с АГ, но не обращающихся к врачу. Следует усилить активность просветительской и информационной работы Центров медицинской профилактики, существующих в стране. Повышению эффективности приема АГП способствует диспансерное наблюдение лиц с АГ, при котором, в частности, регулируется прием препаратов.

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

## Литература

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2224–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.A.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet*. 2008;371(9623):1513–8. doi:10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
3. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, et al. High blood pressure and all-cause and cardiovascular disease mortalities in community-dwelling older adults. *Medicine*. 2015;94(47):e2160. doi: 10.1097/MD.0000000000002160.
4. Forouzanfar MH, Liu P, Roth G A, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
5. Demographic book of Russia. Statistical book. Rosstat, M 2017; 263p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. Росстат, М 2017; 263 с. ISBN 978-5-89476447-4.
6. Grigoriev P, Meslé F, Shkolnikov VM, et al. The recent mortality decline in Russia: Beginning of the cardiovascular revolution? *Population and Development review*. 2014;40(1):107–29. doi:10.1111/j.1728-4457.2014.00652.x.
7. Vishnevsky A, Andreev E, Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demographic Review*. 2016;3(1):6–34. (In Russ.) Вишневецкий А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3(1):6–34. doi:10.17323/demreview.v3i1.1761.
8. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003–2010 Federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9–13. (In Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13.
9. Shalnova SA, Deev AD, Vihireva OV, et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2001;2:3–7. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001;2:3–7.
10. Boytsov SA, Balanova YuA, Shal'nova 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 гипертония 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
11. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
12. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
13. Devkota S, Dhungana RR, Pandey AR, et al. Barriers to treatment and control of hypertension among hypertensive participants: a community-based cross-sectional mixed method study in municipalities of Kathmandu, Nepal. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2016;3:26. doi:10.3389/fcvm.2016.00026.
14. Kish L. Survey Sampling, New York: John Wiley and Sons, 1965.
15. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *J Profilakticheskaya meditsina*. 2013;6:25–34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25–34.
16. Jiang B, Hongmei LIU., Xiaojuan RU, et al. Hypertension detection, management, control and associated factors among residents accessing community health services in Beijing. *Scientific reports*. 2014;4:4845. doi:10.1038/srep04845.
17. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016;34(6):1208. doi:10.1097/HJH.0000000000000901.
18. Listerri-Caro JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, et al. Blood pressure control in hypertensive Spanish population attended in Primary Care setting. The PRESCAP 2010 study. *Medicina clinica*. 2012;139(15):653–61. doi:10.1016/j.medcli.2011.10.023.
19. Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Morales Torres RM, et al. Factors associated with knowledge and control of arterial hypertension in the Canary Islands. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012;65(3):234–40. doi:10.1016/J.REC.2011.09.023.
20. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2—therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(5):287–98. doi:10.1016/S0828-282X(09)70492-1.
21. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progress in cardiovascular diseases. 2009;52(1):6–10. doi:10.1016/J.PCAD.2009.05.003.
22. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P. Factors Associated With Uncontrolled Hypertension in Patients With and Without Cardiovascular Disease. *Rev. Española Cardiol. (English Ed. Elsevier Doyma)*. 2011;64(7):587–93. doi:10.1016/j.rec.2011.03.007.
23. Xu D, Chen W, Li X, et al. Factors associated with blood pressure control in hypertensive patients with coronary heart disease: evidence from the Chinese Cholesterol Education Program. *PloS one*. 2013;8(5):e63135. doi:10.1371/journal.pone.0063135.
24. Francischetti EA, Genellu VA. Obesity—hypertension: an ongoing pandemic. *International Journal of clinical practice*. 2007;61(2):269–80. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01262.x
25. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of cardiology*. 2018;(6):123–30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123–30. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
26. Tian S, Dong GH, Wang D, et al. Factors associated with prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban adults from 33 communities in China: the CHPSNE Study. *Hypertension Research*. 2011;34(10):1087. doi:10.1038/hr.2011.99.
27. Sakboonyarat B, Mungthin M. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among Thai patients with hypertension: A nationwide cross-sectional survey. *Rev. Epidemiol. Sante Publique. Elsevier Masson*. 2018;66:S310–1. doi:10.1016/J.RESPE.2018.05.194.
28. Journath G, Hellénus ML, Petersson U, et al. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;5(3):258–62. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f37a45.
29. Shal'nova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse Rate and Cardiovascular Mortality of Men and Women in Russia. The Results of Epidemiological Studies. "KARDIOLOGIJA" 2005;45(10):45–50. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45–50.
30. Palatini P. Heart rate as predictor of outcome. *Blood Press. Monit*. 2008;13(3):167–8. doi:10.1097/MBP.0b013e3282fd1694.
31. Babiker FA, Elkhaila LA, Moukhyer ME. Awareness of hypertension and factors associated with uncontrolled hypertension in Sudanese adults. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(6):208–12. doi:10.5830/CVJA-2013-035.

# Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ<sup>#</sup>

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

Характер питания и степень физической активности определяют уровень здоровья индивидуума и популяции в целом.

**Цель.** Изучить характер питания и пищевых привычек взрослого населения РФ на современном этапе.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (n=22258), из них 8519 мужчин и 13698 женщин из 13 регионов РФ. Характер питания оценивался по частоте потребления основных групп продуктов и наличия отдельных привычек пищевого поведения (досаливание, использование животных жиров в приготовлении). Количественную оценку потребления имели: красное мясо, рыба и морепродукты, птица, сырые овощи и фрукты.

**Результаты.** Ежедневно сырые овощи и фрукты присутствуют в рационе только у 59,7% россиян, среднее количество порций в день — 1,48±0,8. Отмечается высокое потребление молочных продуктов: 49,7% россиян ежедневно употребляют молоко, кефир, йогурт, 40,4% — сыр, 18,9% — творог и 20,6% — сметану и сливки. Мясо присутствует ежедневно у 42,9% населения. Рекомендуемый уровень потребления мяса в рамках рациона здорового питания, соблюдают только 40,2% россиян. Мясо птицы в ежедневном рационе уступает потреблению красного мяса и встречается только у 27,5%. Низкая частота потребления рыбы наблюдается у 34,9% населения. Соленья и маринады ежедневно потребляет каждый десятый россиянин (10,1%) и треть населения (32,4%) потребляет их не реже 1-2 раза в нед. Уровень ежедневного присутствия колбасных изделий в рационе высокий — 22,5%. Практически половина россиян (47,6%) включает сладости и кондитерские изделия в ежедневный рацион и 28,0% — потребляют их регулярно 1-2 раза в нед. Соблюдают ограниченный характер потребления в отношении сладостей

четверть населения (24,4%). Привычка досаливания уже приготовленного блюда имеет высокое распространение — 40,5%. Отмечено, что 72,5% населения используют сливочное масло для приготовления “утреннего” бутерброда. Потребление молочных продуктов высокой жирности составило в популяции — 74,0%. Используют только растительные масла в процессе приготовления пищи — 95,4% населения.

**Заключение.** В характере питания взрослой популяции РФ на современном этапе отмечены как позитивные, так и неблагоприятные в отношении развития социально-значимых заболеваний пищевые привычки.

**Ключевые слова:** характер питания, структура питания, пищевые привычки, потребление, пищевые продукты.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61–66  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-61-66>

\* Участники исследования ЭССЕ-РФ и соавторы статьи: **Москва:** Бойцов С. А., Жернакова Ю. В., **Санкт-Петербург:** Конради А. О., Ротарь О. П., **Владивосток:** Кулакова Н. В., Невзорова В. А., **Владикавказ:** Толпаров Г. В., **Вологда:** Шабунова А. А., **Волгоград:** Недогода С. В., **Воронеж:** Черных Т. М., **Иваново:** Белова О. А., **Кемерово:** Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., **Оренбург:** Либис Р. А., **Самара:** Дупляков Д. В., **Томск:** Трубачева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова Н. Н., **Тюмень:** Медведева И. В., Шалаев С. В.

Поступила 02/08-2018

Принята к публикации 13/08-2018

## Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study

Karamnova N. S., Shalnova S. A., Deev A. D., Tarasov V. I., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Drapkina O. M. on behalf of the the study team ESSE-RF<sup>#</sup>

National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Nutrition, in general, and physical activity do determine the level of health of an individual and population in general.

**Aim.** To evaluate the characteristics of nutrition and food-related behavior in adult population of Russia currently.

**Material and methods.** The study materials were representative selections of non-organized male and female inhabitants of 25-64 y.o. (n=22258, males 8519, females 13698) of 13 regions of Russia RF. Nutrition characteristics were evaluated by the rate of the main meal

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

Тел.: +7 (995) 997-76-50

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

[Карамнова Н. С.\* — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Тарасов В. И. — к.ф.-м.н., н.с. лаборатории медицинской биостатистики, ORCID: 0000-0003-3757-676X, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

types consumption and selected routines of food-related behavior (salt added, animal fats in cooking). Quantitative evaluation was done for: red meat, fish and seafoods, poultry, fresh vegetables and fruits.

**Results.** Every day the raw vegetables and fruits are added to the meals only in 59,7% of citizens, with the mean number of portions —  $1,48 \pm 0,8$ . High level of dairy food was noted: 49,7% do consume milk, yoghurt, sour milk every day, 40,4% — cheese, 18,9% — quark, 20,6% — sour creme and creme. The meat is added to diet in 42,9% of inhabitants. Recommended level of meat consumption as a healthy nutrition, do follow only 40,2% of participants. Poultry consumption level is at 27,5% — lower than meat. Low rate of fish consumption is found in 34,9%. Preserved with salt and vinegar products are consumed by 10,1% and a third of inhabitants (32,4%) does consume these not rarer than 1-2 times a week. The level of sausages consumption is high — at 22,5%. Almost a half of participants (47,6%) consume pastry and confectionery every day, and 28,0% — 1-2 times weekly. About a quarter, 24,4% do voluntarily decrease the rate of pastry consumption. Behavior of addition of salt to a prepared meal do have 40,5%. It was noted that 72,5% use butter for a "morning sandwich". High fat dairies consumption is about 74,0%. Only plant oils are in use for cooking in 95,4% of participants.

**Conclusion.** In the nutrition related behavior of adult population of Russia currently there are positive as well as negative components, from the perspective of socially significant diseases development.

**Key words:** nutrition characteristics, nutrition structure, food related behavior, consumption, grocery.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):61–66  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-61-66>

Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shalnova S. A. ORCID:0000-0003-2087-6483, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Tarasov V. I. ORCID: 0000-0003-3757-676X, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID:0000-0002-0240-3941, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЭСЦЕ-РФ — многоцентровое эпидемиологическое исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации", ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

В течение последних 50 лет составляющие образа жизни определены как изменяемые факторы, связанные с уровнем смертности в популяции. Несмотря на то, что вклад в показатели смертности вносят в основном болезни, поведенческие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), включая характер питания, являются важными показателями общественного здоровья. Разница ожидаемой продолжительности жизни между популяцией с низким профилем риска: здоровое питание, адекватная двигательная активность, отсутствие курения, и популяцией с высоким профилем риска: высокая распространенность курения, низкая физическая активность, нездоровое питание, составляет 10-15 лет [1].

Нездоровое питание и низкая физическая активность выделены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как основные факторы риска здоровья во всем мире [2]. Здоровое питание на протяжении всей жизни помогает избежать проблемы неполноценного рациона во всех его формах, а также предотвратить ряд ХНИЗ и состояний. Состав разнообразного, сбалансированного и здорового рациона определяется индивидуальными потребностями: пол, возраст, уровень физической активности, физиологическое состояние и др., культурного контекста, ассортимента местных продуктов и кулинарных традиций. Но основные принципы формирования здорового рациона питания остаются одинаковыми. Основу составляют рекомендованные для ежедневного потребления "рацион формирующие" продукты питания, объединенные в группы. Место в рационе здорового питания определено, исходя из протективных эффектов потребления данного продукта на основе доказательной медицины, прежде всего с позиции

профилактики социально-значимых заболеваний, вклада в популяционные показатели заболеваемости, инвалидности и смертности [2].

В современных документах и рекомендациях ВОЗ приоритетное место уделяется формированию здорового питания на всех уровнях: индивидуальном, групповом и популяционном. По многим нутриентам определены целевые уровни потребления с позиций профилактики ХНИЗ [3, 4].

При анализе значения характера питания для общественного здоровья и в качестве фактора, определяющего популяционный уровень здоровья, одним из оптимальных подходов является изучение частоты потребления пищевых продуктов или пищевых групп в соответствии с рекомендованным рационом здорового питания.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера питания и пищевых привычек взрослого населения на современном этапе.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет ( $n=22258$ , из них 8519 мужчин и 13698 женщин) из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Владивосток, Самара, Оренбург, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА), Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭСЦЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование было одобрено НЭК ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России — в настоящее время ФГБУ "Национальный медицинский исследователь-

ский центр профилактической медицины” Минздрава России, ФГБУ “РКНПК” Минздрава России — в настоящее время ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, ФГБУ “ФМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Более подробная информация о формировании выборки и протоколе исследования представлена в ранее опубликованной статье [5, 6]. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Питание оценивалось опросным методом с анализом частоты потребления основных групп продуктов и выявлением отдельных привычек пищевого поведения: досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед употреблением, использование животных жиров в процессе приготовления пищи и др. Частота потребления пищевых продуктов оценивалась с интервалами: “ежедневно”, “1-2 раза в нед.”, “1-2 раза в мес.”, “редко/не употребляю”. Количественную оценку потребления имели часть пищевых групп: красное мясо, рыба и морепродукты, птица, сырые овощи и фрукты. В этом анализе весовое количество 1 порции составляло: для мяса (говядина, свинина, баранина и др.) и птицы — 150 г, для рыбы и морепродуктов — 100 г, для овощей и фруктов — 100 г. К продуктам высокой жирности были отнесены жидкие формы молочных продуктов (молоко, кефир, йогурт) с содержанием жира >2,0 г, творог — с ≥9,0 г, сыр >18 г на 100 г продукции [7]. В качестве критериев оценки адекватности потребления использовались рекомендации экспертов ВОЗ [2].

Использованы методы описательной статистики. Статистическая обработка материала выполнена с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (Statistical Analysis System (США), версия 9.03). Для количественных показателей проводили

расчет средних значений, их среднеквадратических отклонений, стандартных ошибок, с применением SAS-процедур PROC MEANS и PROC UNIVARIATE. Для оценки значимости различных качественных показателей строились таблицы сопряженности с применением SAS-процедуры PROC FREQ. В качестве порогового уровня статистической значимости при применении любых статистических методов принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основу здорового питания, составляют продукты растительного происхождения — зерновые, овощи и фрукты, бобовые, и на эти группы продуктов отводится преимущественная по количеству часть ежедневного рациона. Однако результаты настоящего исследования показали, что потребление этих продуктов является недостаточно адекватным для взрослого населения. Данные о структуре потребления основных продуктов рациона и количестве ежедневных порций представлены на рисунке 1 и таблице 1, соответственно.

Таблица 1

Количество потребления отдельных продуктов, порций в день

|                             | Оба пола, n=22258 |       |             |
|-----------------------------|-------------------|-------|-------------|
|                             | Mean              | SD    | min-max     |
| Красное мясо                | 0,41              | 0,280 | 0,016-0,714 |
| Рыба                        | 0,20              | 0,191 | 0,016-0,714 |
| Птица                       | 0,33              | 0,247 | 0,016-0,714 |
| Фрукты и овощи в сыром виде | 1,48              | 0,816 | 0,049-2,143 |

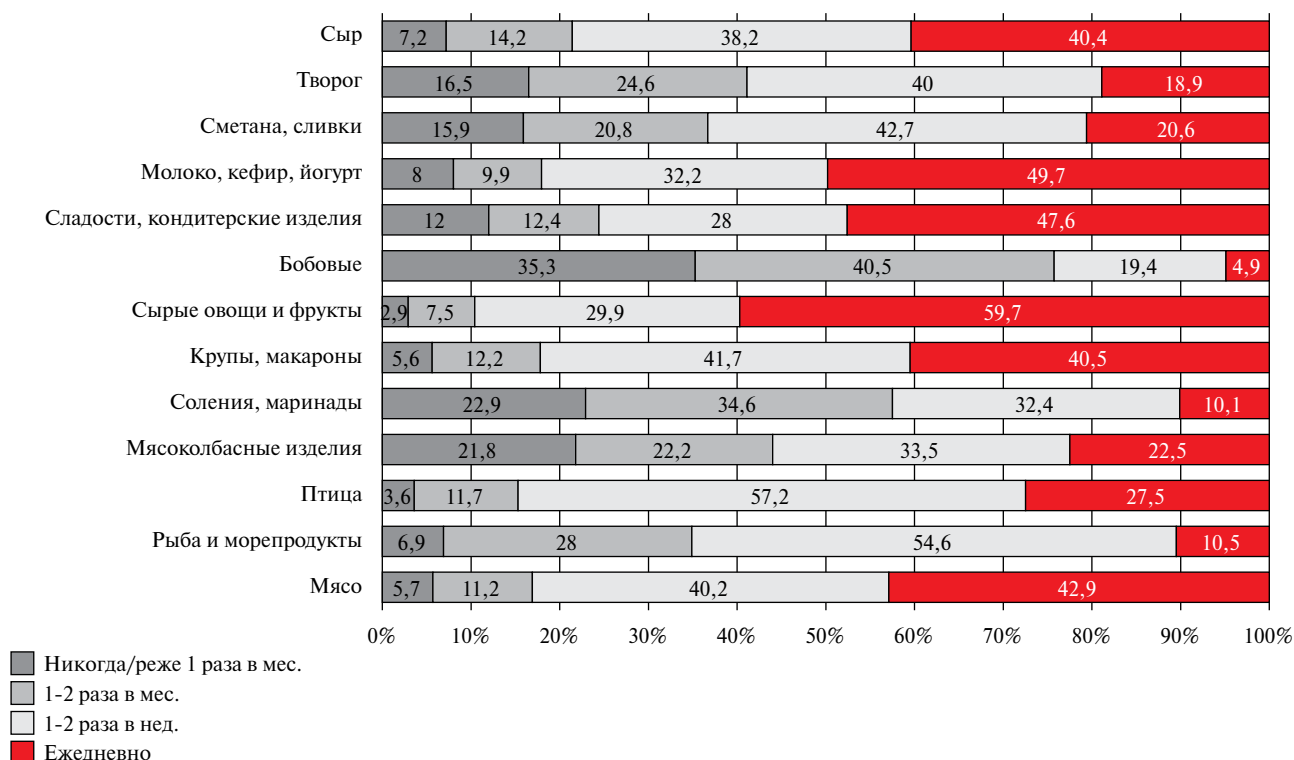


Рис. 1 Частота потребления основных групп пищевых продуктов, в %.

Ежедневно овощи и фрукты присутствуют в рационе только у 59,7% россиян, у 40,3% отмечается недостаточное их потребление. Рекомендация ВОЗ предписывает потребление 5 порций овощей и фруктов в день, равных по количеству — 400г, предпочтительно за счет сырых продуктов, т.е. от 2,5 порций в день. В настоящем исследовании оценивалось потребление овощей и фруктов только в сыром виде и составило  $1,48 \pm 0,8$  порций в день, что является недостаточным. Около трети населения — 29,9%, потребляет овощи и фрукты, но включает их в свой рацион недостаточно часто и в меньшем количестве. Каждый десятый взрослый россиянин (10,4%), практически не употребляет данные продукты или употребляет их 1-2 раза в мес.; такой уровень потребления является крайне недостаточным.

Низкое потребление отмечается и в отношении зерновых продуктов — ежедневно потребляют их только 40,5% россиян. При этом если по разным причинам овощи и фрукты никогда не включают в рацион питания — 2,9%, то в отношении потребления круп и макаронных изделий аналогичный показатель в 2 раза больше — 5,6%. Лиц, которые включают в рацион крупы и макаронные изделия не чаще 1-2 раз в мес., также достаточно много — 12,2% россиян. Практически каждый пятый россиянин (17,8%) не потребляет зерновых продуктов и блюда из них.

Уровень потребления бобовых четко свидетельствует об отсутствии культуры их употребления в российской популяции. Не употребляют бобовые — 35,3% россиян, делают это 1-2 раза в мес. менее половины — 40,5%. Регулярное включение в рацион бобовых продуктов встречается лишь у каждого четвертого россиянина (24,3%).

Продукты животного происхождения: мясо, птица, рыба, молочные продукты, включены в рацион здорового питания, но по количеству потребления должны уступать растительным продуктам. В среднем, это 1-3 порции в день, из них — 1-2 порции в день отводится на молочные продукты.

В российской популяции отмечается высокое потребление молочных продуктов, в т.ч. ежедневно. Наиболее популярны в рационе жидкие формы молочных продуктов — молоко, кефир, йогурт и аналогичные изделия, и сыр, в меньшей степени — творог и более жирная продукция (сметана, сливки). Ежедневное потребление молока, кефира, йогурта отмечается у 49,7% россиян, сыра — у 40,4%, творога — у 18,9% и сметаны, сливок — у 20,6%. Отмечается сформированная в популяции определенная культура потребления молочных изделий. Продукты, обладающие оптимальной пищевой ценностью (молоко, йогурт, сыр), присутствуют в рационе ежедневно у каждого второго, а продукты более высокого жирового состава (сметана, сливки) потребляют в 2 раза реже. Потребление творога также находится

в рекомендуемых пределах у большинства населения (63,3%). Доля лиц, не потребляющих жидкие молочные продукты, оказалась ~8,0%, для творога — в 2 раза выше — 16,5% и сопоставима с долей лиц, не употребляющих сметану и сливки (15,9%).

Из пищевых источников животного белка самыми потребляемым в российской популяции остается красное мясо — ежедневно оно присутствует в рационе у 42,9% россиян. В целом, потребление мяса остается высоким —  $0,41 \pm 0,3$  порции в день (~61,5 г в день). Рекомендуемый уровень потребления мяса в рамках рациона здорового питания, соблюдают 40,2% россиян. Доля лиц, не потребляющих мясо, составила 16,9%.

Мясо птицы в ежедневном рационе россиян уступает потреблению красного мяса, и имеет место только у 27,5%. Частота потребления в режиме “1-2 раза в нед.” отмечается у 57,2% населения. Доли лиц регулярно потребляющих мясо птицы и красное мясо одинаковы — 84,7% и 83,1%, соответственно, что свидетельствует в целом о высоком потреблении животных сырьевых продуктов в популяции в количестве, превосходящем рекомендуемые уровни.

Низкая частота потребления рыбы наблюдается у 34,9% населения. У большинства (65,1%) взрослого населения рыба и морепродукты регулярно присутствуют в рационе, а у каждого десятого россиянина — ежедневно (10,5%), что в целом позволяет заключить, что традиция потребления рыбы распространена в РФ. Обращает внимание, что рекомендуемое в рамках рациона здорового питания потребление рыбы имеет большую распространенность в российской популяции, чем адекватное потребление овощей и фруктов. Однако, вопрос касается не только частоты, но и количества потребления. Среднее потребление рыбы и морепродуктов составило 0,2 порции в день ~20 г в день и 140 г в нед., что является количественно недостаточным для оказания протективного воздействия.

Из продуктов, рекомендуемых к ограниченному потреблению, в исследовании анализировались соленья и маринады, мясколбасные изделия и деликатесы, сладости и кондитерские изделия.

В российской популяции заготовительная кулинарная традиция имеет широкое распространение, и уровень потребления солений достаточно высокий. Ежедневное присутствие их в рационе отмечается у каждого десятого россиянина (10,1%), треть населения (32,4%) потребляет не реже 1-2 раза в нед. Остальная часть населения относится к потреблению солений сдержанно: 22,9% — не включают их в рацион, а 34,6% — делают это 1-2 раза в мес. Однако, учитывая высокое содержание соли в этих продуктах, потребление их на регулярной основе у 42,5% россиян следует признать высоким.

Еще одна группа продуктов, рассматриваемая как частый источник избыточного потребления соли

и насыщенных жиров в рационе — мясколбасные изделия и деликатесные продукты. В отличие от соленых, мясколбасные продукты потребляются в регулярном режиме чаще — у 56% населения РФ. Уровень ежедневного присутствия колбасных изделий в рационе сопоставим с потреблением птицы — 22,5% и 27,5%, соответственно. Однако продукты промышленной переработки (мясколбасные изделия) рекомендованы к ограниченному потреблению в отличие от птицы, поскольку не обладают оптимальной пищевой ценностью для организма человека в отличие от сырьевых продуктов.

Популярность сладостей и кондитерских изделий в рационе питания россиян сопоставима с продуктами основными “рацион формирующими” — молоко и мясо. Практически половина россиян (47,6%) включает сладости и кондитерские изделия в ежедневный рацион и 28,0% — потребляют их регулярно 1-2 раза в нед. Соблюдают ограниченный характер потребления в отношении этих продуктов четверть населения (24,4%).

Анализ отдельных пищевых привычек продемонстрировал высокое распространение в популяции привычки досаливания уже приготовленного блюда (40,5%), высокое присутствие животных жиров в ежедневном рационе за счет использования сливочного масла для приготовления “утреннего” бутерброда (72,5%) и потребление молочных продуктов высокой жирности — 74,0%. Одновременно отмечена привычка использования только растительных масел в процессе приготовления пищи, имеющая высокую распространенность в российской популяции — 95,4% (рисунок 2).

## Обсуждение

В современных условиях проведение крупномасштабных исследований, особенно в плане изучения рациона питания, является высоко трудоемким и экономически затратным, соответственно проходит нечасто. В 2013г одновременно с клинико-эпидемиологическим исследованием ЭССЕ-РФ прошло еще одно популяционное исследование характера питания россиян — “Выборочное наблюдение рациона питания россиян”, выполненное Федеральной службой государственной статистики (Росстатом) [8, 9]. Это предоставило возможность сравнения полученных результатов и обсуждений. Методики оценки частоты потребления пищевых продуктов одинаковы в обоих исследованиях, что позволяет корректно сравнивать результаты.

Большинство оцениваемых параметров имеют сопоставимые результаты в этих исследованиях. Уровень ежедневного потребления сырых овощей и фруктов из исследования ЭССЕ-РФ (59,9%) полностью соответствует аналогичному показателю в исследовании Росстат — 60,9% для свежих овощей и 57,0% для свежих фруктов. Сопоставимость



Рис. 2 Распространенность отдельных пищевых привычек среди взрослого населения, в %.

результатов наблюдается и по группе лиц, не употребляющих эти продукты.

В уровне потребления круп и макаронных изделий наблюдаются значительные различия. Низкое потребление круп и макаронных изделий можно было бы предположить обоснованным, поскольку речь идет только о потреблении приготовленных блюд, без учета присутствия в рационе зерновых продуктов в составе хлебобулочных изделий и других видах пищевой продукции. Однако в исследовании Росстата аналогичный показатель выше в 2 раза и составляет — 76,9%, а доля лиц потребляющих 1 раз в нед. эти продукты значительно ниже — 17,3% vs 41,7%, по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Также отличен показатель у лиц, не употребляющих эти продукты — 5,5% vs 17,8%, по настоящему исследованию. Возможно, отличия показателей связаны с различиями в возрастном диапазоне обследованных лиц. Популяция ЭССЕ-РФ ограничена возрастом 25-64 лет, тогда как популяция наблюдения Росстата включает возрастной диапазон ≥15 лет. В старших возрастных группах отмечается более высокое потребление зерновых продуктов (каш, макаронных изделий и др.).

Несмотря на некоторые отличия в ежедневном потреблении отдельных видов молочной продукции по результатам этих 2 исследований, следует отметить, что показатели частоты еженедельного потребления по анализируемым позициям полностью совпадают, так же как и уровень потребления мяса, птицы, мясколбасных изделий и деликатесов.

Более высокое еженедельное потребление кондитерских изделий отмечено по результатам исследования ЭССЕ-РФ в отличие от аналогичного показателя в наблюдении Росстата — 75,6% vs 54,1%, соответственно. Однако в исследовании ЭССЕ-РФ показатель включает и потребление иных сладостей (варенье, джемы и др.) в отличие от наблюдения Росстата.

В целом, по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в структуре пищевых при-

вычек взрослого населения отмечаются как протективные моменты характера питания, так и негативные. Из протективных аспектов выделяется регулярное потребление молочных продуктов, высокая частота потребления птицы, рыбы и овощно-фруктовой группы, широкое использование растительных масел в процессе приготовления пищи. Из негативных — это недостаточное по количеству потребление рыбы, овощей и фруктов, выбор молочных продуктов высокой жирности, высокое потребление красного мяса, частое присутствие в рационе мясколбасных изделий, солений и кондитерских изделий, высокая распространенность привычки досаливания и потребления продуктов с высоким содержанием соли в составе.

Одновременно следует отметить, что по результатам исследования ЭССЕ-РФ четко прослеживается наличие в российской популяции категории лиц с питанием “здорового типа”, характеризующимся адекватным потреблением рекомендуемых продуктов и ограниченным отношением к продуктам “неоптимального” рациона. Это свидетельствует о некой “платформе” здорового питания, имеющейся среди населения РФ.

Уровень доказательный медицины на современном этапе основан на результатах систематических обзоров и мета-анализов. Современная информация о частоте потребления 12 основных групп пищевых продуктов и относительном риске смертности от всех причин, были опубликованы в апреле 2017г. В анализ включены результаты обследования 17 579 рационов участников из 19 проспективных когорт и данные 266 статей. Результаты подтверждают актуальность современных рекомендаций по здоровому питанию. Снижение относительного риска смертности от всех причин отмечено при ежедневном потреблении цельных злаков, овощей, фруктов, орехов, бобовых и рыбы с одновременным дозо-зависимым (порций зависи-

мым) эффектом [10]. Протективный эффект отмечен и в отношении потребления молочных продуктов, но при уровне — 1-2 порции в день. Отрицательные ассоциации выявлены в отношении ежедневного потребления красного мяса и продуктов промышленной переработки красного мяса (мясокопчености, мясколбасные изделия и подобное) [10].

Результаты аналогичных исследований подчеркивают современность существующих рекомендаций экспертов ВОЗ по рациону здорового питания, и одновременно формируют важные для анализа и мониторингирования на уровне популяции привычки питания.

В заключении стоит отметить, что структура пищевых привычек взрослой популяции РФ на современном этапе пока далека от полного соответствия рекомендациям ВОЗ и благоприятного прогноза в отношении профилактики ХНИЗ. Однако наблюдается некий “переходный” период, когда существуют моменты, требующие коррекции, но при этом уже формируется в популяции основа позитивных аспектов рациона здорового питания. В целом, такие исследования демонстрируют необходимость актуализации популяционных приоритетов формирования в российском обществе платформы здорового питания. Прежде всего, это касается пищевых привычек, в отношении которых уже отмечен протективный или, наоборот, повреждающий эффект для здоровья, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

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

**Благодарности.** Авторы статьи выражают глубокую благодарность всем участникам данного исследования, без которых невозможно было бы его осуществление.

## Литература

1. O'Doherty MG, Cairns K, O'Neill V, et al. Effect of major lifestyle risk factors, independent and jointly, on life expectancy with and without cardiovascular disease: results from the Consortium on Health and Ageing Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES). *Eur J Epidemiol.* 2016;31:455-68. doi:10.1007/s10654-015-0112-8.
2. Healthy diet. Fact sheets. WHO, September 14, 2015 <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
3. Eurodiet Working Party 1 final report, 2000. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January — 1 February 2002.
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on establishing food-based dietary guidelines. *EFSA J.* 2010;8:1460. doi:10.2903/j.efsa.2010.14.
5. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Prevent Med.* 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34. ISSN 2305-4948 (Print) ISSN 2309-513X (Online).
6. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. on behalf of the team of the ESSE-RF. Smoking status and nutrition type of adult population: variety of meals. Results from ESSE-RF study. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):131-40. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Статус курения и характер питания взрослой популяции: отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):131-40. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-40.
7. Technical regulations of the Customs Union “Food products in terms of labeling” (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза “Пищевая продукция в части ее маркировки” (ТР ТС-022-2011).
8. Diet of the population. 2013: Statistical Digest / Rosstat-M: Information and Analysis Center “Statistics of Russia”, 2016. — 220 p. (In Russ.) Рацион питания населения 2013. Статистический сборник/Росстат-МИИЦ “Статистика России”, 2016 — 220с. ISBN 978-5-4269-0058-59.
9. Federal Service of State Statistics of the Russian Federation, official website -[http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/food1/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html) (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики РФ, официальный сайт. [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/food1/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html).
10. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Nutr.* 2017; 05:1462-73. doi:10.3945/ajcn.117.153148.

## Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Киселева Н. В.

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

**Цель.** Изучить динамику ожирения и средних величин индекса массы тела (ИМТ) в России и Соединенных Штатах Америки (США) в различных возрастных и гендерных категориях в период 1975–2014 гг.

**Материал и методы.** Посредством вторичного анализа результатов одномоментных исследований популяций России и США в 1975–1982 гг. и 2007–2014 гг. изучены величины ИМТ и ожирения у мужчин и женщин 25–64 лет. В анализ включали результаты российской части исследования Липидных клиник и многоцентрового исследования ЭСЦЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации). Американские данные получены из исследований здоровья и питания NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), находящихся в открытом доступе. Общее число наблюдений составило 48974.

**Результаты.** В 80-х годах XX века во всех возрастных категориях женщин средние уровни ИМТ были ниже в США в сравнении с РФ, у мужчин достоверные различия между РФ и США отсутствовали. За последующие 30 лет ситуация в РФ улучшилась в отношении мужчин и женщин <45 лет — различия с США изменили знак, в настоящее время у лиц <45 лет ИМТ в РФ ниже в сравнении с США.

**Заключение.** РФ проигрывала США 30 лет назад по средним величинам ИМТ у женщин всех возрастных категорий, у мужчин различия отсутствовали. За последующие три десятилетия в США наблюдалось выраженное увеличение ИМТ во всех возрастных категориях мужчин и женщин, в РФ динамика ИМТ в большинстве имела ту же направленность, но меньшую выраженность. Сравнение распространенности ожирения у мужчин 30 лет назад показало некоторое преобладание этого показателя у американских мужчин, особенно в молодом возрасте, хотя различия были недостоверны. Российские женщины имели большую распространенность ожирения независимо от возраста. В настоящее время ожирение в молодом возрасте чаще встречается у мужчин и женщин США, а >45 лет — в России.

**Ключевые слова:** индекс массы тела, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, NHANES II, Continuous NHANES, ЭСЦЕ-РФ.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):67–72  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-67-72>

Поступила 23/07-2018

Принята к публикации 08/08-2018

## Obesity trends in populations of the Russian Federation and the United States of America. Thirty-year long dynamics

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A., Efstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Kiseleva N. V.  
National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the dynamics of obesity and mean body mass index (BMI) in Russia and USA in various age and gender categories during 1975–2014.

**Material and methods.** By a repeat analysis of one-moment studies of Russian and US population in 1975–1982 and 2007–2014, the values of obesity and BMI were assessed in men and women age 25–64 y.o. Into analysis, the data was included from Russian part of the Lipid Clinics study and multicenter ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in various regions of Russian Federation). American data acquired from the studies NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), open access. Total number of observations 48974.

**Results.** In the 80s of XX century in all age groups of women the mean BMI levels were lower in USA comparing to Russia, in men there were no significant differences. For the following 30 years in Russia the situation improved for men and women <45 y.o. — differences with USA changed modality, and currently BMI in Russia is lower than in USA.

**Conclusion.** Russia was below the US 30 years ago by the mean BMI in females of all ages, with no differences for males. For the following 30 years in the US there was significant increase of BMI in all age strata of men and women, and in Russia dynamics was the same, but lesser. Comparison of the prevalence of obesity in men 30 years ago showed some predominance of obesity in American males, especially young, but not statistically significant. Russian women had higher prevalence

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

e-mail: [gmuromtseva@gnicpm.ru](mailto:gmuromtseva@gnicpm.ru)

Тел.: +7 (903) 612-66-87

[Вилков В. Г. — д. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Деев А. Д. — к. ф. -м. н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Баланова Ю. А. — к. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к. м. н., с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-96-24-9374, Муромцева Г. А.\* — к. б. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Киселева Н. В. — к. м. н., в. н. с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5435-6350].

of obesity regardless of age. Currently, obesity in young age is more prevalent in men and women of USA, and >45 years old — in Russia.

**Key words:** body mass index, risk factors, cardiovascular diseases, NHANES II, Continuous NHANES, ESSE-RF.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):67–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-67-72>

Vilkov V.G. ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Deev A.D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Efstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-96-24-9374, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kiseleva N.V. ORCID: 0000-0001-5435-6350.

ИМТ — индекс массы тела, США — Соединенные Штаты Америки, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации", NCHS — National Center for Health Statistics США, NHANES II — the second National Health and Nutrition Examination Survey.

## Введение

В современном мире ожирение достигло уровня эпидемии практически в каждой стране, причем, увеличение распространенности ожирения наблюдается у мужчин, женщин и детей. В 2014г были опубликованы результаты систематического анализа динамики избыточной массы тела и ожирения в 1980–2013гг у взрослых и детей, в котором показаны, что 39% взрослых >18 лет имели избыточный вес, 13% — ожирение. Распространенность ожирения растет у детей и подростков как в развитых, так и развивающихся странах [1]. Все это ложится тяжким бременем на систему здравоохранения, поскольку стоимость оказания помощи пациентам с кардиометаболическими нарушениями, ассоциирующимися с ожирением, значительно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [2]. Чем же опасно ожирение? Прежде всего, своим негативным вкладом в качество жизни, поскольку ассоциируется с возникновением диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, остеоартрита, тревоги и депрессии, когнитивных дисфункций, нарушений сна [3–5]. Сложившаяся ситуация привела к тому, что Американская Медицинская Ассоциация приняла решение признать ожирение болезнью [6]. В работе [7] (2017) представлены результаты исследования ~129 млн человек, в котором авторы объединили тысячи исследований, чтобы зафиксировать мировые тенденции в индексе массы тела (ИМТ) за последние 40 лет. Самые удручающие результаты демонстрируют тенденции ожирения у детей и подростков. Во всем мире за последние 4 десятилетия число детей и подростков с ожирением увеличилось в >10 раз, с 5 млн девочек в 1975г до 50 млн в 2016г и с 6 млн до 74 млн мальчиков, соответственно. Эти цифры свидетельствуют о росте распространенности детского и подросткового ожирения в мире с 0,7% до 5,6% для девочек и от 0,9% до 7,8% для мальчиков. Например, в США каждый пятый ребенок или подросток страдает ожирением, а четверо из 10 имеют избыточный вес. Ситуация в США широко обсуждается в литературе. В России в последние годы также отмечается рост ожирения [8].

Целью настоящего исследования является изучение динамики средних величин ИМТ и ожирения в России и США в различных возрастных и гендерных категориях с 1975 по 2014гг.

## Материал и методы

В работе использованы результаты популяционных российских исследований, выполненных в 1975–1982гг в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (в настоящее время — Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины), протоколы которых опубликованы ранее [8–10]. Эти данные были объединены в выборку с условным названием РФ-1980. Использованы также результаты одномоментного наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации), выполненного в 2012–2014гг, в котором использовалась сформированная по территориальному принципу, случайная, систематическая, стратифицированная, многоступенчатая выборка [11]. Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)" ГОСТ Р 52379-2005. Исследование одобрено Этическими комитетами ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины", ФГБУ "Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова" и ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс". Информированное согласие на обработку персональных данных подписано всеми участниками этого исследования.

Проводили сопоставление с результатами одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): NHANES II (1976–1980гг) и Continuous NHANES (C.NHANES) 2007–2012гг). Дизайн этих исследований и методы определения показателей описаны в соответствующей документации, доступной на сайте NCHS (National Center for Health Statistics) США [12].

В анализ включили следующие переменные: возраст, пол, ИМТ, рассчитанный как вес (кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). Рост и масса тела измеряли рутинно по единой методике. За ожирение принимали ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>.

В каждом из популяционных исследований величины ИМТ сравнивали у мужчин и женщин в возрастных

Таблица 1

ИМТ в популяциях РФ (ЭССЕ-РФ) в 2012-2014гг и США (С.NHANES) в 2007-2012гг

| Возраст<br>Лет | Показатель             | Мужчины  |          | p      | Женщины  |          | p      |
|----------------|------------------------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|
|                |                        | ЭССЕ-РФ  | С.NHANES |        | ЭССЕ-РФ  | С.NHANES |        |
| 25-34          | n                      | 2059     | 500      |        | 2333     | 517      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,8±4,3 | 27,6±5,8 | 0,0001 | 23,7±5,0 | 28,1±7,8 | 0,0001 |
| 35-44          | n                      | 1687     | 517      |        | 2509     | 600      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 27,6±4,6 | 29,2±6,4 | 0,0001 | 26,8±6,1 | 28,5±7,7 | 0,0001 |
| 45-54          | n                      | 2050     | 538      |        | 3842     | 553      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 28,5±4,9 | 29,2±6,1 | 0,15   | 29,4±6,0 | 28,9±7,3 | 0,001  |
| 55-64          | n                      | 2095     | 490      |        | 4472     | 501      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 28,8±5,0 | 29,2±5,9 | 0,8    | 30,9±5,9 | 29,6±7,0 | 0,0001 |

Примечание: в таблице приведены средние величины ИМТ в группах (M±SD) и уровень значимости различий p между группами по U-критерию Манна-Уитни; n — число наблюдений в соответствующих возрастных категориях мужчин или женщин.

Таблица 2

ИМТ в популяциях РФ (РФ-1980, 1975-1982гг) и США (NHANES II, 1976-1980гг)

| Возраст<br>Лет | Показатель             | Мужчины  |           | p    | Женщины  |           | p      |
|----------------|------------------------|----------|-----------|------|----------|-----------|--------|
|                |                        | РФ-1980  | NHANES II |      | РФ-1980  | NHANES II |        |
| 25-34          | n                      | 715      | 95        |      | 932      | 120       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 24,4±3,3 | 25,1±3,6  | 0,07 | 24,9±4,5 | 23,4±5,5  | 0,0001 |
| 35-44          | n                      | 2886     | 69        |      | 1431     | 72        |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,5±3,4 | 26,0±3,9  | 0,4  | 26,7±4,8 | 24,3±3,9  | 0,0001 |
| 45-54          | n                      | 5248     | 90        |      | 1390     | 80        |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,0±3,6 | 26,4±3,8  | 0,6  | 28,6±5,1 | 24,3±4,1  | 0,0001 |
| 55-64          | n                      | 1971     | 122       |      | 1332     | 138       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,5±3,7 | 26,6±3,3  | 0,5  | 30,1±5,3 | 25,9±5,2  | 0,0001 |

Примечание: в таблице приведены средние величины ИМТ в группах (M±SD) и уровень значимости различий p между группами по U-критерию Манна-Уитни; n — число наблюдений в соответствующих возрастных категориях мужчин или женщин. Объединенная выборка РФ-1980 включает мужчин и женщин, проживавших в городах Москва и Ленинград. Из популяции NHANES II для данного сравнения отобраны жители городов США с населением >3 млн человек.

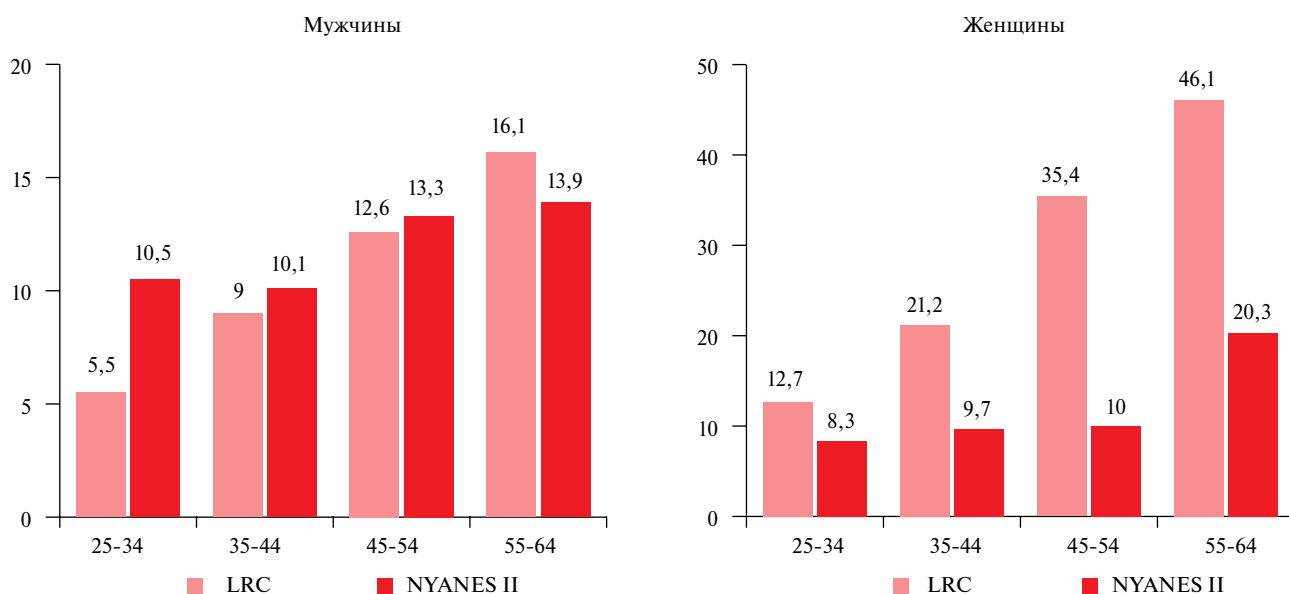


Рис. 1 Распространенность ожирения (%) среди мужчин и женщин РФ и США в 1975-1980гг.

периодах 25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 лет, число наблюдений представлено в таблицах 1-4.

Для статистического анализа использовали стандартные статистические процедуры. При сравнении кате-

горий предпочтение отдавали непараметрическим методам, в частности использовали U-критерий Манна-Уитни. Рассчитывали также средние величины и стандартные отклонения (M и SD).

Таблица 3

ИМТ в российской популяции в 1975-1982гг (РФ-1980) и 2012-2014гг (ЭССЕ-РФ)

| Возраст<br>Лет | Показатель             | Мужчины   |           | p      | Женщины   |           | p      |
|----------------|------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|
|                |                        | 1975-1982 | 2012-2014 |        | 1975-1982 | 2012-2014 |        |
| 25-34          | n                      | 715       | 2059      |        | 932       | 2333      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 24,4±3,3  | 25,8±4,3  | 0,0001 | 24,9±4,5  | 23,7±5,0  | 0,0001 |
| 35-44          | n                      | 2886      | 1687      |        | 1431      | 2509      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,5±3,4  | 27,6±4,6  | 0,0001 | 26,7±4,8  | 26,8±6,1  | 0,03   |
| 45-54          | n                      | 5248      | 2050      |        | 1390      | 3842      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,0±3,6  | 28,5±4,9  | 0,0001 | 28,6±5,1  | 29,4±6,0  | 0,0001 |
| 55-64          | n                      | 1971      | 2095      |        | 1332      | 4472      |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,5±3,7  | 28,8±5,0  | 0,0001 | 30,1±5,3  | 30,9±5,9  | 0,0001 |

Примечание: в таблице приведены средние величины ИМТ в группах (M±SD) и уровень значимости различий p между группами по U-критерию Манна-Уитни; n — число наблюдений в соответствующих возрастных категориях мужчин или женщин.

Таблица 4

ИМТ в популяции США в 1976-1980гг (NHANES II) и 2007-2012гг (C.NHANES)

| Возраст<br>Лет | Показатель             | Мужчины   |           | p      | Женщины   |           | p      |
|----------------|------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|
|                |                        | 1976-1980 | 2007-2012 |        | 1976-1980 | 2007-2012 |        |
| 25-34          | n                      | 901       | 500       |        | 1000      | 517       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,2±4,0  | 27,6±5,8  | 0,0001 | 24,0±5,4  | 28,1±7,8  | 0,0001 |
| 35-44          | n                      | 653       | 517       |        | 726       | 600       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,2±3,9  | 29,2±6,4  | 0,0001 | 25,0±5,6  | 28,5±7,7  | 0,0001 |
| 45-54          | n                      | 617       | 538       |        | 647       | 553       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,4±4,1  | 29,2±6,1  | 0,0001 | 26,0±5,5  | 28,9±7,3  | 0,0001 |
| 55-64          | n                      | 1086      | 490       |        | 1176      | 501       |        |
|                | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,0±3,7  | 29,2±5,9  | 0,0001 | 26,4±5,5  | 29,6±7,0  | 0,0001 |

Примечание: в таблице приведены средние величины ИМТ в группах (M±SD) и уровень значимости различий p между группами по U-критерию Манна-Уитни; n — число наблюдений в соответствующих возрастных категориях мужчин или женщин. В исследовании NHANES II использованы все наблюдения, а не только жителей крупных городов (в отличие от данных таблицы 2).

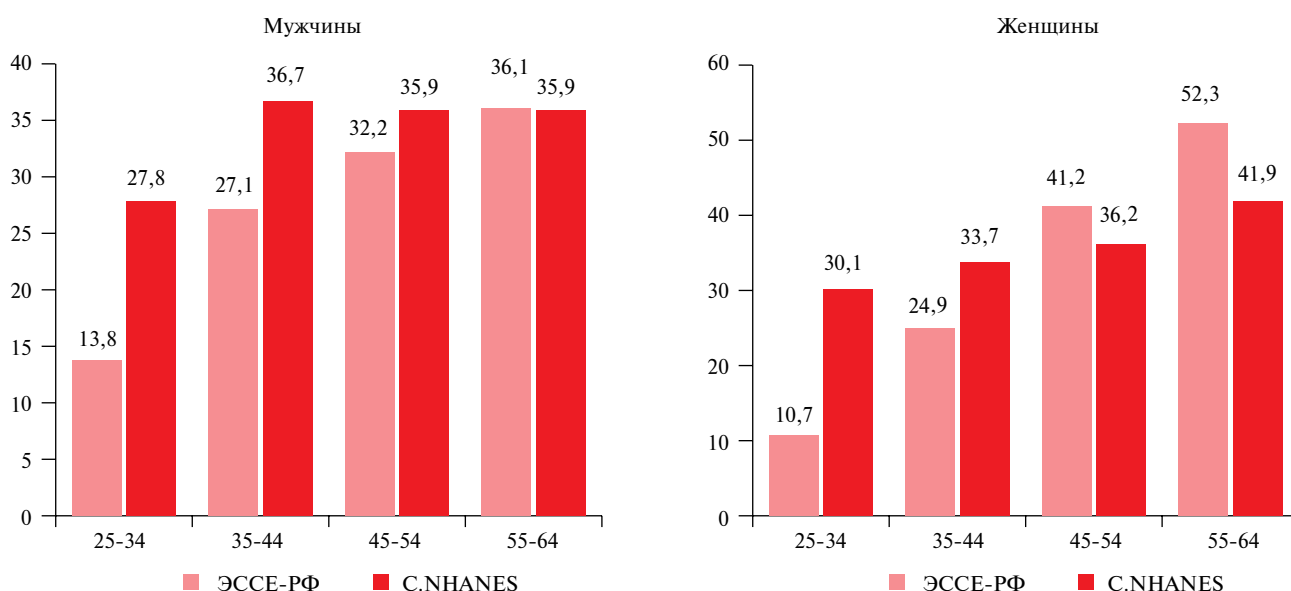


Рис. 2 Распространенность ожирения (%) среди мужчин и женщин РФ и США в 2007-2012гг.

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнения величин ИМТ в популяциях РФ и США в 2010-х годах и тридцатью годами ранее представлены в таблицах 1 и 2, соответственно.

По последней информации (исследования ЭССЕ-РФ и Continuous NHANES 2007-2012гг), средние величины ИМТ в РФ меньше в сравнении с США у мужчин и женщин <45 лет, у жен-

щин  $\geq 45$  лет средние величины ИМТ становятся немного (но достоверно) выше в сравнении с США, у мужчин  $\geq 45$  лет различий нет (таблица 1).

По данным 35-летней давности (таблица 2) во всех возрастных категориях женщин средние уровни ИМТ ниже в США в сравнении с РФ, у мужчин различия недостоверны.

Таким образом, 35 лет назад между популяциями наблюдались отчетливые различия — у всех женщин ИМТ в РФ в сравнении с США был выше, у мужчин значимые различия отсутствовали, наблюдалась тенденция к более низкому ИМТ в РФ. В настоящее время у женщин  $\geq 45$  лет ИМТ остается выше в РФ в сравнении с США, у женщин  $< 45$  лет соотношение обратное — ИМТ ниже в РФ ( $p < 0,0001$ ). У российских мужчин ситуация в сравнении с США также улучшилась — более низкий ИМТ в РФ регистрируется  $\leq 45$ -летнего возраста.

Изменения ИМТ в РФ за 30-летний период характеризуются его увеличением у всех мужчин и большинства женщин, исключение составляют женщины  $< 35$  лет, у которых ИМТ уменьшился (таблица 3).

В США за 30-летний период (таблица 4) во всех категориях ИМТ достоверно увеличился.

Таким образом, по данным представленного анализа, в США за 30-летний период имело место значительное увеличение ИМТ во всех возрастных группах у мужчин и женщин. В РФ изменения ИМТ в большинстве групп имеют такую же направленность (за исключением женщин  $< 35$  лет), при этом абсолютные величины изменений ИМТ в РФ меньше, чем в США.

Распространенность ожирения в выборках РФ и США тридцать лет назад и в настоящее время представлена на рисунках 1 и 2. Если тридцать лет назад отмечалось сильное преобладание частоты ожирения в популяции российских женщин во всех возрастных категориях, то в настоящее время российские женщины  $< 45$  лет достоверно реже имеют ожирение. Различий между мужчинами в прошлом и настоящем в частоте ожирения не обнаружено.

## Заключение

Непротиворечивые выводы получены при анализе четырех крупных выборок (РФ-1980, ЭССЕ-РФ, NHANES II и Continuous NHANES) из популяций двух разных стран — РФ и США. Общее число

проанализированных в настоящей работе наблюдений составило 48974.

РФ, очевидно, проигрывала США 35 лет назад по средним величинам ИМТ у женщин всех возрастных категорий, у мужчин достоверные различия отсутствовали. За последующие три десятилетия ситуация применительно к РФ улучшилась в отношении мужчин и женщин  $< 45$  лет — различия с США изменили знак, в настоящее время у лиц  $< 45$  лет ИМТ в РФ ниже в сравнении с США.

Описанные различия обусловлены выраженным увеличением ИМТ в США во всех возрастных категориях мужчин и женщин за прошедшие 30 лет. Динамика ИМТ за этот же период в РФ в большинстве имела ту же направленность, но меньшую выраженность.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что в России наблюдаются те же негативные тенденции увеличения распространенности ожирения, что и в других странах мира [7], хотя и менее выраженные, чем в США.

Отмечается рост исследований и публикаций на тему ожирения, разрабатываются новые подходы к профилактике и лечению этого состояния. Например, многие специалисты по экономике здоровья обсуждают проблему социальной стоимости избыточного веса, включающей ранний выход на пенсию, снижение эффективности работы и т.д. Социальная стоимость оценивается сегодня 60% всей стоимости избыточной массы тела или ожирения [13], что является еще одним аргументом в пользу того, что наступило время внедрять политику последовательной профилактики, даже если многие врачи все еще недооценивают стоимость ожирения [14].

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

**Благодарности.** Авторы выражают признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, усилиями которых были собраны российские данные, использованные в этой статье.

Кроме того, настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному NCHS (the National Center for Health Statistics), США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

## Литература

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. Scuffham PA, ed. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(4):435. doi:10.3390/ijerph14040435.

3. Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic noncommunicable diseases. *Russ J Cardiol.* 2016;21(6):73-9. (In Russ.) Дракпина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(6):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
4. Tel'nova ME, Kochetkov YA, Petunina NA, et al. The relationship of hormone-metabolic disorders and indicators of anxiety and depression in young men with obesity on different types of therapy. *Obesity and metabolism.* 2012;1:35-41. (In Russ.) Тельнова М.Э., Кочетков Я.А., Петунина Н.А. и др. Оценка взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и показателей тревоги и депрессии у молодых мужчин с ожирением, находящихся на различных видах терапии. *Ожирение и метаболизм.* 2012;1:35-41. doi:10.14341/2071-8713-5054.
5. Noskov AS, Krasavina IG, Dolgova LN, et al. Abdominal obesity is a factor contributing to osteoarthritis of the knee. *Therapevichesky archive.* 2007;79(5):29-31. (In Russ.) Носкова А.С., Красивина И.Г., Долгова Л.Н. и др. Абдоминальное ожирение — фактор, способствующий остеоартрозу коленных суставов. *Терапевтический архив.* 2007;79(5):29-31.
6. Frellick M. AMA declares obesity a disease. *Medscape Medical News.* June 19, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/806566>.
7. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet.* 2017;390:2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
8. Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
9. Balanova JuA, Shal'nova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Profylakticheskaya Medicina.* 2015;18(6):47-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет. *Профилактическая медицина.* 2015;18(6):47-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
10. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic estimation the epidemiological characteristics of coronary heart disease. *Kardiologiya.* 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 1997;9:49-54.
11. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSERF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF), rationale and study design. *Profylakticheskaya Medicina.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто 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.
12. National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx> (20 July 2018).
13. Dee A, Kearns K, O'Neill C, et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. *BMC Res Notes* 2014;7:242.
14. Kent S, Green J, Reeves G, et al. Hospital costs in relation to body-mass index in 1.1 million women in England (the Million Women Study): a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2017; published online April 5. doi:10.1016/S2468-2667(17)30062-2.

# РОЗАРТ

## розувастатин

## ЗДОРОВЫЕ сосуды здоровое СЕРДЦЕ

Розарт – розувастатин для замедления прогрессирования атеросклероза<sup>\*,1</sup>:

-  **доказанное снижение** общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений<sup>\*\*,2</sup>
-  **израильское качество Teva** по доступной цене<sup>3</sup>
-  **широкий выбор** доз и форм выпуска<sup>1</sup>



\* Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП. \*\* Инфаркт миокарда, инсульт. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розарт. 2. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359: 2195-2207 3. Данные IMS дата обращения 18.12.2018 в сравнении с Крестором АстраЗенека и Розукардом Санофи.

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата.** Регистрационный номер: ЛСП-002213 Торговое название: Розарт Международное непатентованное название (МНН): розувастатин Активное вещество: розувастатин 5,00 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг (в виде розувастатина кальция 5,21 мг, 10,42 мг, 20,84 мг, 41,68 мг) Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона), включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемия или смешанная (комбинированная) гиперлипидемия (типа IIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете и другим немедикаментозным мероприятиям (физическая нагрузка и снижение массы тела); гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при недостаточной эффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение концентрации уровня липидов (например, ЛПНП-аферез) или, если такие виды лечения не подходят пациенту; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Способ применения и дозы: внутрь, не разжевывая, не измельчая, проглатывая целиком, запивая водой, независимо от времени суток и приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Розарт для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. У пожилых пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата Розарт составляет 5 мг, иной коррекции дозы не требуется. Начальная рекомендуемая доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: для всех дозировок - повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз; тяжелые нарушения функции почек; миопатия; одновременный прием циклоспорина; применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; для 40 мг - миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность тяжелой и средней степени тяжести; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; семейный или личный анамнез наследственных мышечных заболеваний (Полную информацию см. в инструкции по применению) Побочное действие: головная боль, головокружение, астенический синдром; запор, тошнота, боль в животе; сахарный диабет; миалгия; при применении всех доз розувастатина и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии, включая миозит (Полную информацию см. в инструкции по применению) С осторожностью: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез миотоксичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; монголоидная раса, одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемая эпилепсия Срок годности: 2 года Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ. ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35  
Тел. +7 495 644 22 34. Факс +7 495 644 22 35 [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
ROZA-RU-00114-DOK

## Современные эндоваскулярные методы лечения больных с поражением артерий голени: предпосылки и перспективы

Чебан А. В.<sup>1</sup>, Карпенко А. А.<sup>1</sup>, Попова И. В.<sup>1</sup>, Саая Ш. Б.<sup>1</sup>, Гостев А. А.<sup>1</sup>, Рабцун А. А.<sup>1</sup>, Новикова О. А.<sup>1</sup>, Лактионов П. П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина». Новосибирск; <sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск, Россия

Эндоваскулярные вмешательства доказали свою эффективность в лечении поражений артерий голени. Большое количество опубликованных научных работ свидетельствует о сохраняющейся актуальности и перспективе этого направления в настоящее время. В статье представлены анализ исследований за последние 5 лет о разных способах лечения, результаты использования баллонов и стентов с цитостатическими покрытиями. Обозначены пути улучшения результатов интервенционных вмешательств на берцовых артериях при использовании покрытых стентов.

**Ключевые слова:** биорезорбируемые стенты, лекарственные покрытия, ангиопластика, атеросклероз.

**Конфликт интересов:** исследование проведено при поддержке гранта РНФ 17-75-30009.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):74–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-74-80>

Поступила 19/02-2018

Принята к публикации 11/05-2018

### Modern endovascular methods in treatment of patients with the tibial arteries lesion: determinants and perspectives

Cheban A. V.<sup>1</sup>, Karpenko A. A.<sup>1</sup>, Popova I. V.<sup>1</sup>, Saaya Sh. B.<sup>1</sup>, Gostev A. A.<sup>1</sup>, Rabtsun A. A.<sup>1</sup>, Novikova O. A.<sup>1</sup>, Laktionov P. P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Centre. Novosibirsk; <sup>2</sup>Institute of Biological Chemistry and Fundamental Medicine of the SD RAS. Novosibirsk, Russia

Endovascular interventions have proved efficacy in the treatment of the shin arteries lesion management. Lots of published works witness on the significance and future perspective of the field. The article is focused on the analysis of studies for previous 5 years, on various treatment approaches, balloons and cytostatics coated stents usage. The ways for interventions results improvement are sketched on tibial arteries with drug eluting stents.

**Key words:** bioresorbable stents, drug coating, angioplastics, atherosclerosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):74–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-74-80>

Cheban A. V. ORCID: 0000-0002-6094-4607, Karpenko A. A. ORCID: 0000-0001-6914-334X, Popova I. V. ORCID: 0000-0002-6911-4650, Saaya Sh. B. ORCID: 0000-0001-6547-6948, Gostev A. A. ORCID: 0000-0002-7806-7868, Rabtsun A. A. ORCID: 0000-0003-2803-5937, Novikova O. A. ORCID: 0000-0002-3118-5672, Laktionov P. P. ORCID: 0000-0002-0866-0252.

**Conflicts of Interest:** supported by the RSF grant 17-75-30009.

### Введение

Под критической ишемией нижних конечностей принято иметь в виду декомпенсацию хронической артериальной недостаточности вследствие облитерирующего поражения артерий [1, 2]. Критическая ишемия, возникшая в результате закупорки

артерий голени, в 10–40% случаев является причиной ампутации конечности [3–5].

Основными преимуществами эндоваскулярного вмешательства на берцовых артериях, давшими толчок активному исследованию и внедрению новых разработок, являются малая травма-

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

Тел.: +7 (923) 220-48-90

e-mail: cheban\_a@meshalkin.ru

[Чебан А. В.\* — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Карпенко А. А. — д.м.н., руководитель центра КХО СФИГТ, ORCID: 0000-0001-6914-334X, Попова И. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-6911-4650, Саая Ш. Б. — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0001-6547-6948, Гостев А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Рабцун А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург отделения, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Новикова О. А. — врач, кардиолог отделения, ORCID: 0000-0002-3118-5672, Лактионов П. П. — к.б.н., зав. лабораторией биомедицинских технологий центра новых хирургических технологий, \*зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-0866-0252].

тичность и возможность улучшения проходимости по нескольким кровеносным сосудам одновременно [3, 6, 7]. В этой статье представлен обзор результатов, опубликованных за последние 5 лет по ангиопластике и стентированию артерий голени.

### Результаты ангиопластики и стентирования

Группой авторов [8], было отмечено, что риск крупной ампутации нижней конечности в значительной степени зависит от количества пораженных берцовых артерий. Другие исследователи акцентировали внимание на восстановлении кровотока в зоне ишемии как способ улучшения клинического результата реваскуляризации [9–11]. Согласно работе [11], более высокие показатели сохранности конечности не коррелируют с количеством оперированных сосудов [12, 13].

Отдаленные результаты чрескожной транслуминальной ангиопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей были продемонстрированы в 2016 г [14]. При этом 139 больным в возрасте 74,2 года; из них 60% имели сахарный диабет и 31% — почечную недостаточность, было выполнено 157 хирургических вмешательств. Средняя длина пораженного участка артерии составила 53 мм. Имплантация стента потребовалась 42,6% пациентам. Технический успех операции достигал 87,9%. Средняя продолжительность наблюдения — 14,7 мес. Четырехлетняя первичная и вторичная проходимость артерий составили 51% и 61%, соответственно. Свобода от ампутации — 82,2% через 1 г и 68% через 4 г. Полное заживление ран на пораженных конечностях наблюдалось в 25% через 1 г и 52% через 4 г. Выделяют значимый предиктор потери конечности — рестеноз сосуда  $\geq 50\%$ . Положительными факторами успеха операции являлись отсутствие почечной недостаточности ( $p=0,0001$ ) и технический успех хирургического вмешательства ( $p=0,029$ ).

Эффективность баллонной ангиопластики также была оценена [15], при лечении 32 пациентов с критической ишемией нижних конечностей и терминальной стадией хронической почечной недостаточности. В общей сложности хирургическое вмешательство было выполнено на 44 артериях голени у 32 пораженных ишемией нижних конечностях. Технический успех операции составил 96%, серьезных осложнений у пациентов не наблюдалось. Выживаемость пациентов без ампутации была равна 56% и 34% через 1 и 2 г наблюдения, соответственно. Отсутствие необходимости реваскуляризации сосуда отмечено у 22 (69%) пациентов, полное заживление трофической язвы — у 11 (54%) пациентов через год.

Преимущество баллонной ангиопластики над стентированием артерий голени было заявлено [6], в исследовании с длительностью наблюдения 12

мес. и участием 54 пациентов с ишемией нижних конечностей. При этом в группе ангиопластики полное заживление трофических язв составило 16 случаев vs 5 в группе стентирования. Первичная сосудистая проходимость между этими видами хирургического вмешательства через 3 мес. наблюдения не различалась. Однако имплантация стента по сравнению с ангиопластикой приводила к снижению первичной и вторичной проходимости на 12 мес. 48,1% vs 35%, а также 70% vs 52%, соответственно.

Группой авторов [7], был опубликован обзор литературы по 52 клиническим исследованиям, направленным на изучение эффективности стандартной чрескожной транслуминальной баллонной ангиопластики в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей. Всего обследовано 6769 пациентов с поражением сосудов голени. Технический успех операции составил 91,1%. Средняя длина поражения — 105 мм. После хирургического вмешательства в срок наблюдения до 1 г первичная сосудистая проходимость — 63,1%, а частота повторной реваскуляризации артерий — 18,2%. Необходимость ампутации пораженной конечности возникла в 14,9%.

Аналогичная работа была проведена [5], где в общей сложности был обследован, и прооперирован с применением баллонной ангиопластики 101 пациент с диабетом и поражением сосудов голени: 40% с окклюзиями и средней длиной поражения 45 мм. Успех операции составил 83%. Полное заживление трофической язвы отмечено в 78%. В течение года первичная и вторичная сосудистая проходимость оказались  $67 \pm 4\%$  и  $83 \pm 4\%$ , соответственно. В течение 30 сут. наблюдений сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде выявлено два случая тромбоза, которые потребовали выполнения ампутации пораженной конечности, что составило 16% за 1 г.

В исследовании [16] ( $n=38$ ) не было выявлено никаких преимуществ стентирования перед ангиопластикой. Поражение берцовых артерий с длиной окклюзии  $<30$  мм отмечалось в 64% случаях. Свобода от реваскуляризации сосуда не различалась в 6-месячном периоде, но через 12 мес. в группе ангиопластики сосудистая проходимость составила 66%, а в группе стентирования 56% ( $p=0,94$ ). Сохранность конечности в группах имела одинаковый показатель — 90% ( $p=0,74$ ). Полное заживление трофической язвы наблюдалось в 89% случаев.

В мета-анализе [17] представлено сравнение исследований по проходимости артерий голени. Было отмечено, что частота рестенозов в группе ангиопластики значительно меньше, чем при использовании голометаллического стента, однако заживление трофических язв, свобода от ампутаций и выживаемость не имели никаких различий с низ-

ким уровнем доказательности ( $p=0,061$ ). К тому же имплантация голометаллического стента приводит к воспалению сосудистой стенки и пролиферации клеточных элементов, что в свою очередь способствует развитию рестеноза [18]. Таким образом, стентирование возможно только при наличии диссекции или эффекта *rescoil*, но не для первичного применения [16].

В редких случаях процедура имплантации стента в пораженную артерию может осложниться тромбозом, дислокацией или поломкой стента в послеоперационном периоде [19]. В работе [20] описан случай нагноения тканей в зоне установленного стента. Выявление этого осложнения крайне затруднительно и в 25% приводит к ампутации пораженной конечности, при этом летальность достигает 30%.

### Результаты ангиопластики и стентирования с покрытием и без покрытия

В мировой литературе опубликовано большое количество работ по сравнению результатов баллонной ангиопластики и стентирования с использованием устройств, с лекарственным покрытием и без него [5, 21, 22]. Это направление уже длительное время является достаточно актуальным при лечении ишемии нижних конечностей, возникшей вследствие атеросклеротического поражения на уровне бедренно-подколенного сегмента, а полученные результаты вызвали интерес исследователей в оценке возможности их применения при восстановлении проходимости артерий голени.

Первые работы по изучению эффективности баллонной ангиопластики с покрытием лекарственными средствами в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов голени — не имели успеха. При этом у большинства больных наблюдали неблагоприятный исход, который коррелировал с проблемами безопасности и высокой частотой ампутации [9]. Однако в настоящее время доказано, что использование баллонов и стентов, покрытых лекарствами, предупреждает риск гиперплазии интимы и рестеноза сосудов, который в случае применения обычных методов достигает 50% [13].

Одной из наиболее часто используемых групп препаратов, которые наносят на сосудистый баллон и стент, являются иммуносупрессоры (рапамицин, сиролимус и др.). Они выполняют противовоспалительное, антипролиферативное и цитостатическое действие. Действующее вещество этих препаратов прикрепляется к FKBP-12 цитозоловому белковому рецептору, и образует комплекс, который присоединяется к mTOR рецептору, что в свою очередь способствует блокированию клеточного цикла и апоптозу [1, 21].

В исследовании [10], оценена эффективность чрескожной транслюминальной ангиопластики

и стентирования с покрытием сиролимусом. Обследовано 200 пациентов в возрасте 73,4 года, которые были госпитализированы по поводу атеросклеротического поражения артерий голени. Средняя длина поражения составила  $27 \pm 21$  мм, окклюзия сосуда имела место в 80% случаев ( $p=0,913$ ). Оценка послеоперационного периода в срок до 1 г показала, что у пациентов, которым выполнялось стентирование ( $n=99$ ) частота рестеноза равна 22,4%, а свобода от повторной реваскуляризации — 75%. В группе пациентов с баллонной ангиопластикой ( $n=101$ ) значения аналогичных показателей составили 41,9% ( $p=0,019$ ) и 57,1% ( $p=0,025$ ), соответственно. Ампутации в группе покрытого стента были произведены в 13,8% случаев vs 20% в группе ангиопластики ( $p=0,308$ ). Клиническое течение в группах значительно не различалось на протяжении всего периода наблюдения. Авторы отмечают, что ограничением этого исследования стал охват больных с длиной поражения  $27 \pm 21$  мм, поэтому выводы не могут быть интерпретированы на пациентов с более длинным поражением артерий.

Исследование [1], содержит рандомизированное, проспективное, клиническое сравнение 140 пациентов, страдающих критической ишемией нижних конечностей. В работе сравнивалась эффективность простых (непокрытых) сосудистых стентов ( $n=66$ ) и покрытых эверолимусом ( $n=74$ ). Протяженность поражения составила в среднем  $18,9 \pm 10$  (окклюзия — в 17% случаев). В срок наблюдения до 12 мес. установлено, что при использовании стентов, покрытых иммуносупрессором, степень рестеноза артерии в месте установленной конструкции значительно меньше (21%), по сравнению с применением простых стентов (47%); ( $p=0,0001$ ). Свобода от реваскуляризации сосуда была выше в группе покрытого стента — 92%, в то время как у пациентов после имплантации стента без покрытия составила 65% ( $p=0,005$ ). Выживаемость и клиническое улучшение в группах не различались ( $p=0,68$ ). Ампутация была произведена в 3 случаях: одна — в группе покрытого стента и 2 — в группе стента, не содержащего лекарственного покрытия препаратом; данные по заживлению трофических язв отсутствуют.

Весьма эффективным лекарственным покрытием для сосудистых баллонов и стентов является цитостатик (паклитаксел) [23, 24]. Этот препарат активизирует сборку микротрубочек из тубулиновых димеров и стабилизирует их, предохраняя от деполимеризации. Вследствие чего происходит ингибирование динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе и в период митоза. Цитостатики индуцируют аномальное расположение микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и образование множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза [3, 5].

Простые баллоны и покрытые паклитакселом были исследованы [25] при лечении 72 пациентов с атеросклеротическим поражением берцовых артерий. Через 1 г получены следующие результаты: первичная сосудистая проходимость составила 50,8% в группе покрытого баллона и 45,6% в группе ангиопластики ( $p=0,09$ ). Свобода от повторной реваскуляризации сосуда в группе покрытого баллона — 70%, в группе ангиопластики — 50%, при длине поражения 80–302 мм и 40–279 мм, соответственно. Ампутаций за период наблюдения выполнено три, одна после применения покрытого баллона и две после простого баллона. Информация по заживлению трофических язв не предоставлена.

Эффективность баллона “Lutonix” (с лекарственным покрытием) была проанализирована [26] при лечении 218 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов голени. Общая длина поражения равна  $242,5 \pm 121,5$  мм. При среднем 9-месячном наблюдении повторная реваскуляризация сосуда потребовалась 15,9% пациентам. Ампутация выполнена в 39 случаях: 17 — путем иссечения дистальной части стопы; 13 — резекция на уровне голеностопного сустава; 9 — крупная ампутация нижней конечности. Важно отметить, что у пациентов с ампутацией, поражение оперированного сосуда отмечено в 12,9% случаев. Через 1 год наблюдений после операции успешные результаты лечения зафиксированы у 130 (59,1%) пациентов. Полное заживление трофической язвы наблюдали в 76,4% случаев.

Основу обзора литературы [3], составляют рандомизированные, клинические исследования по сравнительной оценке стентов с покрытием цитостатиком, простых стентов и баллонной ангиопластики в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей вследствие сужения/окклюзии артерий голени. Средняя длина пораженных атеросклерозом сосудов составила 2,7 см и варьировала от 1,8 до 3,0 см. Было отмечено, что применение сосудистых стентов с цитостатиком способствовало уменьшению риска рестеноза патологически измененных сосудов ( $p=0,001$ ) и ампутаций пораженной конечности ( $p=0,04$ ) на сроке до 12 мес. При этом улучшение клинического течения в группах было равнозначным ( $p=0,13$ ), однако результаты по заживлению трофических язв отсутствуют.

Баллонная ангиопластика и стентирование устройствами, покрытыми паклитакселом, в сравнительном аспекте были оценены [23], при лечении 50 пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Технический успех операции составил 96%, а минимальная длина поражения берцовых артерий — 70 мм. Установлено, что при выполнении стентирования — остаточный стеноз пораженного сосуда был достоверно меньше, чем при ангиопластике:  $9,6 \pm 2,2\%$  vs  $24,8 \pm 3,8\%$  ( $p=0,0001$ ). Аналогич-

ная тенденция отмечалась при обследовании пациентов через 6 мес. после хирургического вмешательства. Свобода от реваскуляризации оперированного сосуда была меньше в группе покрытого стента 7,7% vs 13,6% противоположной группы ( $p=0,65$ ). Заживление трофических язв в обеих группах было одинаковым. Ампутирована 1 конечность в группе ангиопластики и две в группе покрытого стента.

Согласно мета-анализу [27] по лечению пациентов с хронической ишемией нижних конечностей вследствие поражения артерий голени: свобода от реваскуляризации оперированного сосуда в группе покрытого стента равна — 91,4%, в группе покрытого баллона — 85,7% и в группе не покрытых баллона и стента — 79,4% ( $p=0,9$ ). Однако следует отметить, что в исследованиях с покрытыми стентами средняя длина поражения была не  $>30$  мм, а в исследованиях с лекарственной баллонной ангиопластикой длина составила не  $<110$  мм. Делается вывод, что в случае с критической ишемией конечности, стенты с покрытием лекарственными средствами значительно уменьшают риск повторной реваскуляризации, рестеноза патологически измененных артерий, ампутации пораженной конечности, что составляет 7,5%; 8,5%; 15,1%, соответственно ( $p \leq 0,1$ ), по сравнению со стандартной баллонной ангиопластикой, покрытым баллоном и применением обычных стентов.

Группа исследователей [13] подчеркивает, что в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей использование сосудистых стентов, покрытых лекарственным препаратом (паклитаксел), оправдано при незначительной длине очага поражения сосуда, в остальных ситуациях показана баллонная ангиопластика с баллоном, покрытым цитостатиком.

В ретроспективное сравнение эффективности различных эндоваскулярных методов лечения [28], были включены пациенты ( $n=51$ ) с сахарным диабетом в возрасте  $63,4 \pm 9,8$  лет и клиникой критической ишемии нижних конечностей вследствие поражения артерий голени. При этом выполнено: 22 чрескожные баллонные ангиопластики, 29 ангиопластик баллоном с лекарственным покрытием. Средняя длина поражения 76 мм (18% окклюзии). Установлено, что первичная проходимость сосудов в срок наблюдения до 3 мес. после операции была выше в группе пациентов с ангиопластикой покрытым баллоном, чем без покрытия: 97,8% vs 81,1% ( $p=0,02$ ). Через год от момента хирургического вмешательства показатели свободы от ампутации и реваскуляризации оказались также выше в группе покрытого баллона ( $p=0,16$ ), но различий в клиническом улучшении между группами не обнаружено.

По рандомизированным, контролируемым исследованиям [29] были проанализированы результаты 1322 пациентов с атеросклеротическими поражениями сосудов голени. Показано, что

использование стентов с лекарственным покрытием значительно реже приводит к рестенозу сосуда (вероятность успешного лечения 84%) и необходимости ампутации пораженной конечности (61%). В свою очередь, применение баллонов с покрытием лекарственным препаратом способствует уменьшению риска реваскуляризации патологически измененного сосуда (57%).

В мета-анализе [17] проведен обзор применения стентов и баллонов, имеющих лекарственное покрытие и без него. Авторы в субанализе покрытого стента и обычного баллона делают вывод, что за период 2-48 мес. такие показатели как заживление ран, улучшение клинического состояния, свобода от ампутации и реваскуляризация сосуда были равны. В группах покрытого стента за период до 12 мес. показатель рестеноза был меньше, чем в группах ангиопластики. В субанализе покрытого и не покрытого баллона выявлено, что за период 1 года у пациентов с сахарным диабетом достоверно лучше заживление трофических дефектов, улучшение клинического течения и свобода от рестеноза в группе баллона с покрытием ( $p=0,01$ ). Но достоверно нет разницы в свободе от ампутаций и смерти.

Несмотря на хорошие результаты покрытых стентов при коротких (стеноз/окклюзия) поражениях, они так же не лишены недостатков: риск тромбоза, артефакт во время исследований магнитно-резонансной томографии или мультиспиральной компьютерной томографии, вызывает затруднения для анастомоза во время шунтирующих операций, предотвращает позитивное ремоделирование, устраняет вазомоторные реакции [17].

Биорезорбируемые стенты являются не так давно предметом изучения, однако они демонстрируют многообещающие предварительные результаты первичной проходимости оперированных сосудов голени [30, 31]. В связи с чем требуется выполнение рандомизированных исследований с большим количеством пациентов. В работе [30] было произведено хирургическое вмешательство на 43 сосудах у 33 больных атеросклерозом. Средняя протяженность поражения составила  $19 \pm 11,6$  мм. Первичная проходимость — 96% и 86% в период 12 и 24 мес., соответственно. Заживление трофических язв 64%, сохранение конечности в 100% случаев.

В настоящее время операциями выбора в лечении пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий голени являются баллонная ангиопластика и стентирование, имеющие наименьший процент осложнений [17, 32]. Однако в современной литературе все еще публикуются единичные сообщения о результатах шунтирования берцовых артерий с применением различных материалов, в т.ч. аутоотрансплантатов. Была изучена [4] эффективность операции шунтирования артерий

голени у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, при этом в качестве аутоотрансплантата использовался фрагмент большой подкожной вены. Через 5 лет наблюдений в группах синтетического и венозного кондуита первичная и вторичная сосудистая проходимость составили 19/68%, 22/86% и 78/100% ( $p=0,01$ ), а свобода от ампутации 100% ( $p<0,01$ ). На основании полученных данных, авторы рекомендуют продолжать использование в клинической практике шунтирование берцовых артерий, но только при наличии неизменной большой подкожной вены.

Сравнение эффективности шунтирования и баллонной ангиопластики при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов голени было выполнено [22]. В исследование были включены 279 конечностей у 243 больных. Оказалось, что через год после операции у пациентов с шунтированием показатели значительно выше в отличие от ангиопластики: частота первичной — 54,4% и 51,4% ( $p=0,014$ ), первично-ассистированной — 77,5% и 62,7% ( $p=0,003$ ) и вторичной проходимости сосудов — 84,4% и 65,8% ( $p=0,001$ ), а также свобода от ампутации — 78,7% и 74,1% ( $p=0,043$ ). Тем не менее, статистически значимых различий по количеству послеоперационных осложнений не выявлено.

Аналогичным образом изучили эффективность шунтирования и баллонной ангиопластики в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей [33]. В общей сложности 129 нижних конечностей у 120 больных были подвергнуты шунтированию ( $n=42$ ) и эндоваскулярной реваскуляризации ( $n=87$ ). Через 1 год после операции общая первичная проходимость, первичная-ассистированная сосудистая проходимость и вторичная проходимость сосудов составили 58%, 65% и 70%, а через 2 года — 34%, 48% и 59%, соответственно. В группе пациентов, которым было выполнено шунтирование, первичная, вспомогательная первичная и вторичная проходимости сосудов в срок наблюдения до 1 года составили 52% (по сравнению с 54%), 70% (61%) и 75% (69%), а через 2 года — 36% (21%), 62% (24%) и 72% (31%), что достоверно больше аналогичных показателей у пациентов, прооперированных эндоваскулярным подходом.

В исследовании [34] проведен сравнительный анализ применения ангиопластики и использования большой подкожной вены в качестве шунта у пациентов с критической ишемией. Прооперировано 102 пациента, 56 человек рандомизированы в группу шунтирования и 46 в группу ангиопластики. Через 5 лет наблюдения оказалось, что время до заживления, как и само заживление трофических язв было лучше в группе шунтирования (70%,  $p=0,1$ ), а также выживаемость и свобода от ампута-

ции выше в группе шунтирования (36%,  $p=0,1$ ). Венозный аутотрансплантат показал преимущество над ангиопластикой у пациентов с критической ишемией, но эти данные оказались статистически недостоверны, в связи с чем указывается на необходимость рандомизированных исследований с большим набором пациентов.

Успех реваскуляризации хоть и является основным фактором частичного восстановления функции конечности, но не всегда устраняет риск плохого заживления ишемических язв и ампутаций [6, 13, 16, 23, 35]. В литературе встречались сообщения, где после выполнения эндоваскулярных методов лечения ампутации выполнялись более чем в 15% случаев [3, 20, 23]. Это объясняется тем, что на выздоровление пациента влияют и другие факторы, связанные с замедлением регенерации тканей организма: анатомические особенности, длина и степень поражения сосудов, функционирование воспринимающего микроциркуляторного русла [15, 22, 36]. Заживление трофических язв, свобода от ампутации и купирование боли “покоя” хоть и лучше в группе открытой хирургии, но ограничения по использованию большой подкожной вены, а также коморбидные состояния не позволяют всем пациентам выполнить шунтирующие операции. В таком случае эндоваскулярные методы являются операцией выбора. При коротких поражениях артерий голени стенты с покрытием показали преимущество в свободе от ампутации и рестеноза оперированного сосуда [3, 25, 37]. Однако в практических условиях

довольно часто поражение составляет >30 мм, поэтому сложно выделить преимущества покрытых стентов перед покрытыми баллонами.

## Заключение

Лечение артерий голени является сложной задачей из-за мультифокальных, кальцинированных и пролонгированных поражений. Технологии с покрытиями многообещающие, т.к. свобода от реваскуляризации оперированного сосуда выше, но предоставленные результаты имеют ограничения: относительно малые сроки наблюдения, тщательный подбор больных с короткими поражениями для покрытых стентов, недостаточно данных по больным с сахарным диабетом. Плохо освещена экономическая эффективность этих технологий, т.к. свобода от ампутации и заживление трофических язв по данным многих мета-анализов не различались. Выше сказанное откладывает отпечаток на результаты и не позволяет выделить очевидные преимущества перед обычной баллонной ангиопластикой. Проведение исследований с длинными поражениями (стеноз/окклюзия), разработка новых методик улучшения проходимости и коррекции факторов, влияющих на проходимость и заживление трофических язв, остается актуальной задачей для улучшения отдаленных результатов.

**Конфликт интересов:** исследование проведено при поддержке гранта РФФИ 17-75-30009.

## Литература

- Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vascular Surg.* 2012;55(2):390-8. doi:10.1016/j.jvs.2011.07.099.
- Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vascular Surg.* 2009;23(3):367-73. doi:10.1016/j.avsg.2008.08.022.
- Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013;6(12):1284-93. doi:10.1016/j.jcin.2013.08.007.
- Mii S, Tanaka K, Kyuragi R, et al. Raison d'être of Tibial Artery Bypass for Intermittent Claudication in the Era of Endovascular Therapy. *Circulation.* 2016;80(6):1460-9. doi:10.1253/circj.CJ-16-0169.
- Tartaglia E, Lejay A, Georg Y, et al. Results of isolated infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia in high-risk diabetic patients. *J Vascular.* 2016;24(5):515-22. doi:10.1177/1708538115619265.
- Brodmann M, Froehlich H, Dorr A, et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting in infrapopliteal arteries in critical limb ischemia. *Perkutane transluminale Angioplastie versus primäre Stentimplantation im Bereich der infrapoplitealen Arterien bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Vasa-Zeitschrift für Gefasskrankheiten.* 2011;40(6):482. doi:10.1024/0301-1526/a000152.
- Mustapha JA, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(5):e003468. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003468.
- Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Medicine.* 2017;24(8):823-9. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02167.x.
- Fanelli Fabrizio, Alessandro Cannavale. Drug coated balloons below-the-knee: just too early? *J Cardiovasc Surg.* 2016;57(1):18-22. PMID 26771722.
- Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *JACC.* 2012;60(22):2290-5. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.989.
- Iida O, Soga Y, Hirano K, et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):363-70. doi:10.1016/j.jvs.2011.08.014.
- Kelsch B, Scheller B, Biedermann M, et al. Dose response to Paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary overstretch and stent implantation model. *Investigative radiology.* 2011;46(4):255-63. doi:10.1097/RLI.0b013e31820577df.
- Krokidis M, Spiliopoulos S, Katsanos K, et al. Peripheral applications of drug-coated balloons: past, present and future. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):281-91. doi:10.1007/s00270-012-0467-0.
- Pavé M, Benadiba L, Berger L, et al. Below-the-knee angioplasty for critical limb ischemia: results of a series of 157 procedures and impact of the angiosome concept. *Ann Vascular Surg.* 2016;36:199-207. doi:10.1016/j.avsg.2016.03.032.
- Brosi P, Baumgartner I, Silvestro A, et al. Outcomes and influence of the pedal arch in below-the-knee angioplasty in patients with end-stage renal disease and critical limb ischemia. *Ann Vascular Surg.* 2016;35:121-9. doi:10.1016/j.avsg.2016.01.039.
- Randon C, Jacobs B, De Ryck F, et al. Angioplasty or primary stenting for infrapopliteal lesions: results of a prospective randomized trial. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2010;33(2):260-9. doi:10.1007/s00270-009-9765-6.
- Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ, et al. Randomized Trials for Endovascular Treatment of Infrapopliteal Arterial Disease: Systematic Review and Meta-analysis (Part 2: Below the Knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(5):536-44. doi:10.1016/j.ejvs.2014.02.012.
- Bedoya J, Meyer CA, Timmins LH, et al. Effects of stent design parameters on normal artery wall mechanics. *J Biomechanical Engineer.* 2006;128(5):757-65. doi:10.1115/1.2246236.
- Müller-Leisse C, Janssen R, Hajeck KL, et al. Long iliac artery occlusions: feasibility, short- and mid-term outcome. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2001;173(12):1079-85. doi:10.1055/s-2001-18890.

20. Hernigou J, Gordienko A, Dakhil B, et al. Propionibacterium granulosum bare-metal stent infection after drug-eluting balloon. *J Malad Vasculair*. 2015;40(4):259-64. doi:10.1016/j.jmv.2015.05.004.
21. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vascular and Endovascular Surg*. 2007;33(4):453-60. doi:10.1016/j.ejvs.2006.11.022.
22. Patel SD, Biasi L, Paraskevopoulos I, et al. Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *BJS*. 2016;103(13):1815-22. doi:10.1002/bjs.10292.
23. Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(9):1048-56. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.015.
24. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(6):831-40. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971630.
25. Zeller T, Beschoner U, Pilger E, et al. Paclitaxel-coated balloon in infrapopliteal arteries: 12-month results from the BIOLUX P-II randomized trial (BIOTRONIK'S-first in man study of the Paseo-18 LUX drug releasing PTA balloon catheter vs. the uncoated Paseo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(12):1614-22. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.011.
26. Steiner S, Schmidt A, Bausback Y, et al. Single-center experience with lutonix drug-coated balloons in infrapopliteal arteries. *J Endovasc Ther*. 2016;23(3):417-23. doi:10.1177/1526602816645080.
27. Zhang J, Xu X, Kong J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Eluting Balloon and Stent for Infrapopliteal Artery Revascularization. *Vascular Endovascular Surgery*. 2017;51(2):72-83. doi:10.1177/1538574416689426.
28. Oz Il, Serifoglu I, Bilici M, et al. Comparison of Drug-Eluting Balloon and Standard Balloon Angioplasty for Infrapopliteal Arterial Diseases in Diabetic Patients. *Vascular Endovascular Surg*. 2016;50(8):534-40. doi:10.1177/1538574416676019.
29. Xiao Y, Chen Z, Yang Y, et al. Network meta-analysis of balloon angioplasty, nondrug metal stent, drug-eluting balloon, and drug-eluting stent for treatment of infrapopliteal artery occlusive disease. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016;22(5):436. doi:10.5152/dir.2016.15430.
30. Varcoe RL, Schouten O, Thomas SD, et al. Experience with the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in arteries below the knee: 12-month clinical and imaging outcomes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(16):1721-8. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.005.
31. Galyfos G, Geropapas G, Stefanidis I, et al. Bioabsorbable stenting in peripheral artery disease. *Cardiovascular Revascularization Med*. 2015;16(8):480-3. doi:10.1016/j.carrev.2015.08.005.
32. Karpenko A, Starodubtsev V, Ignatenko P, et al. Endovascular treatment of the subclavian artery steno-occlusive disease. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(1): 87-93. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.034.
33. Biasi L, Patel SD, Lea T, et al. Complex infrapopliteal revascularization in elderly patients with critical limb ischemia: impact of multidisciplinary integrated care on mid-term outcome. *The J Cardiovasc Surg*. 2017;58(5):665-73. doi:10.23736/S0021-9509.16.09159-X.
34. Popplewell MA, Davies HOB, Narayanswami J, et al. A Comparison of Outcomes in Patients with Infrapopliteal Disease Randomised to Vein Bypass or Plain Balloon Angioplasty in the Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) Trial. *Eur J Vasc and Endovasc Surg*. 2017;54(2):195-201. doi:10.1016/j.ejvs.2017.04.020.
35. Conte MS. Diabetic revascularization: endovascular versus open bypass — do we have the answer? *Seminars in Vascular Surg*. 2012;25(2). WB Saunders. doi:10.1053/j.semvascsurg.2012.04.004.
36. Varela C, Acin F, De JH, et al. Influence of surgical or endovascular distal revascularization of the lower limbs on ischemic ulcer healing. *J Cardiovasc Surg*. 2011;52(3):381-9. PMID 21577193.
37. Utsunomiya M, Nakamura M, Nakanishi M, et al. Impact of wound blush as an angiographic end point of endovascular therapy for patients with critical limb ischemia. *J Vascular Surg*. 2012;55(1):113-21. doi:10.1016/j.jvs.2011.08.001.

# Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа

Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>, Голобородова И.В.<sup>1</sup>, Фомина В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” (Сеченовский университет) Минздрава России. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной высоких показателей смертности у лиц с сахарным диабетом (СД). В настоящей статье рассмотрен вопрос о влиянии СД на сердечно-сосудистые риски. Отражена распространенность и значимость основных и дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии макрососудистых осложнений при СД. В контексте влияния на сердечно-сосудистые риски рассмотрены эффективность и безопасность основных современных противодиабетических препаратов. Показано преимущество дапаглифлозина — перорального противодиабетического препарата нового поколения, обладающего надежным и безопасным противодиабетическим действием и способностью к коррекции основных факторов

сердечно-сосудистого риска (ожирение, артериальная гипертензия).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, противодиабетическая терапия, дапаглифлозин.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):81–94  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-81-94>

Поступила 05/07-2018

Принята к публикации 08/08-2018

## Cardiovascular risk in type 2 diabetes patients

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Goloborodova I. V.<sup>1</sup>, Fomina V. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases remain leading cause of high mortality in diabetes patients. The article is focused on the influence of diabetes on cardiovascular risks. The prevalence presented, as the significance of the main and additional risk factors of cardiovascular diseases in the development of macrovascular complications in diabetes. In the context of influence on cardiovascular risks, modern glucose lowering drugs are considered, the safety and efficacy properties. Advantages of dapagliflozin underscored, the novel oral drug of new generation, with safe and prominent antidiabetic effect and ability to correct the main factors of cardiovascular risk (obesity, hypertension).

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular risk, arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, anti-diabetic therapy, dapagliflozin.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):81–94  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-81-94>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Goloborodova I. V. ORCID: 0000-0003-4583-6330, Fomina V. M. ORCID: 0000-0003-2247-5763.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПП — глюкагоновый пептид, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МДФ — Международная диабетическая федерация, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный контранспортер 2, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ППГ — постпрандиальная глюкозия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют сахарный диабет (СД) одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а эксперты Международной диабетической федерации (МДФ) — “общемировой социальной катастрофой” [1, 2]. Темпы роста заболе-

ваемости СД опередили все, даже самые смелые прогнозы. За последние 10 лет уровень заболеваемости увеличился в 2 раза и достиг к 2015г 415 млн человек, тогда как в 2005г эксперты МДФ ожидали достижение таких показателей лишь к 2030г [2]. В 2017г в мире уже 425 млн людей в возрасте

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

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[Остроумова О. Д.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Голобородова И. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0003-4583-6330, Фомина В. М. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0003-2247-5763].

20-79 лет имеют диагноз СД, что составляет в среднем 8,8% населения [1]. При этом большинство из них (n=327 млн) — это лица в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности (20-64 года) [1, 2]. Согласно последним прогнозам МДФ к 2045г ожидается увеличение числа больных СД до 629 млн человек, что будет составлять уже 9,9% населения планеты [1], при этом 483 млн больных СД будут в возрасте от 20 до 64 лет [1]. Актуальность проблемы СД заключается в том, что он обуславливает развитие серьезных микро- и макрососудистых осложнений: нефро-, ретино- и невропатии, синдрома диабетической стопы, инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, приводящих к высокой инвалидизации и смертности больных [2]. По оценкам МДФ в 2017г во всем мире от СД и его осложнений погибли 4 млн человек [1].

Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности и смертности от СД и его осложнений в целом повторяет таковую в экономически развитых странах. В России общая численность пациентов с СД на 31.12.2016г составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (n=4 млн) — пациенты с СД 2 типа (СД-2) [1, 2]. Также в динамике 2013-2016гг сохраняется рост распространенности СД, преимущественно за счет СД-2 [1, 2]. Доля смертности от СД в возрасте <60 лет в РФ в 2017г составила 20-40% [1, 2].

Основными причинами высокой смертности больных СД в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в т.ч. церебро-васкулярная болезнь — 44-52% от всех смертельных исходов [1, 3]. Данные Российского Государственного регистра соответствуют общемировым: основной причиной смерти больных СД также являются ССЗ [2]. Анализ данных о 66093 умерших больных СД-2 из 63 регионов РФ показал, что сердечно-сосудистые причины смерти (ХСН, инсульты, ИМ) доминировали и зарегистрированы у 46,3% больных СД-2.

СД-2 является установленным фактором риска (ФР) развития ССЗ, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований во всем мире [4-6]. В частности, способствуя развитию атеросклероза, СД повышает частоту и тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС). Риск развития ИБС у больных СД-2 в 2-4 раза выше, а риск развития ИМ в 6-10 раз выше, чем в общей популяции [3, 7]. Один из крупнейших мета-анализов объединил данные 698782 пациентов (средний возраст 52 года, 43% женщины) из 102 проспективных исследований [4]. Все пациенты, вошедшие в анализ, не имели в анам-

незе указаний на стенокардию, перенесенные ИМ, инсульт. Анализ полученных результатов выявил повышение уровня относительного риска (ОР) ИБС, включая смертельные и не смертельные формы, у больных СД по сравнению с контрольной группой ОР 2,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,83-2,19. ОР нефатального ИМ составил 1,82; 95% ДИ 1,64-2,03. При этом, если риск развития ИМ у больных с СД-2 без ИМ в анамнезе составляет 20,2%, то у больных СД, перенесших ИМ, риск повторного его развития был значительно выше — 45% [7]. Необходимо указать и на то, что у лиц с СД наиболее часто развиваются безболевые формы ИБС. Бессимптомный выраженный стеноз коронарных артерий был выявлен у пациентов с СД-2, предиабетом и у лиц без нарушений углеводного обмена в 16,8% и 7% случаев, соответственно [5].

Среди больных СД-2 мозговой инсульт встречается в 3-7 раз чаще, чем в общей популяции [8]. Результаты крупного мета-анализа [4] свидетельствуют о том, что ОР инсульта у лиц с СД-2 был выше, по сравнению с лицами без СД, причем как ишемического — ОР 2,27; 95% ДИ 1,95-2,65, так и геморрагического — ОР 1,56; 95% ДИ 1,19-2,05 [4]. У больных СД в >90% случаев развивается ишемический инсульт, он отличается более тяжелым течением, а процесс восстановления протекает медленно и в большинстве случаев оказывается незавершенным [8].

Распространенность ХСН у пациентов с СД-2 в возрасте <65 лет, как мужчин, так и женщин выше, чем в общей популяции — в 4 и в 8 раз, соответственно [4, 6]. Диастолическая дисфункция, диагностируемая у 50-75% больных СД-2 без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, рассматривается исследователями как проявление диабетической кардиомиопатии [9-11]. ХСН со сниженной фракцией выброса у больных СД сопровождается значительно более высокой вероятностью смертельного исхода и госпитализации по сравнению с пациентами без СД [12]. Пациенты с СД-2 и ХСН обладают худшим долгосрочным прогнозом. У больных СД отмечается повышенный риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН) — ОР 1,17; 95% ДИ 1,04-1,32 и госпитализаций по поводу ХСН — ОР 1,19; 95% ДИ 1,04-1,36, пациенты с СД и ХСН отличаются также более длительными сроками стационарного лечения [13].

СД-2 повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин [14]. Результаты крупного мета-анализа [4] свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД-2 — ОР 2,31; 95% ДИ 2,05-2,60, по сравнению с лицами без СД, а мета-анализ 37 проспективных когорт-



ных исследований, охватившего 447064 человек в возрасте 45–98 лет (45% — женщины), показали, что распространенность фатальной ИБС была существенно выше у пациентов с СД-2, чем у лиц без СД — 5,4% и 1,6%, соответственно [4]. Смертность при остром коронарном синдроме (ОКС) у больных СД-2 в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД [15]. По результатам мета-анализа 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 9904 пациентов с ОКС, пациенты с СД имели более высокий уровень смертности — 9,3% vs 3,6% у лиц без СД ( $p < 0,001$ ) [15]. Риск смерти от инсульта у пациентов с СД-2 в 2,8–4 раза выше по сравнению с пациентами без СД и достигает 40,3–59,3% [8]. У пациентов с СД-2 также повышен риск смерти от ХСН — ОР 1,28; 95% ДИ 1,17–1,41 [4].

Учитывая изложенное, становится понятно, что оптимальный выбор противодиабетических препаратов должен основываться не только на их способности обеспечивать метаболический контроль, а, главным образом, на их возможностях в снижении частоты осложнений, прежде всего сердечно-сосудистых.

#### **Влияние контроля гликемии на макрососудистые осложнения и сердечно-сосудистую смертность.**

Известно, что интенсивное снижение уровня гликемии при СД-2, снижает риск микрососудистых осложнений, однако степень влияния интенсивной гипогликемической терапии на риск развития макрососудистых осложнений остается дискуссионной [16]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [17] в группе интенсивного лечения было зафиксировано снижение риска сердечно-сосудистых состояний: фатального или нефатального ИМ и внезапной сердечной смерти, на 16%, однако оно было статистически не значимым ( $p = 0,052$ ). Изучению влияния интенсивной, в сравнении со стандартной, противодиабетической терапии на риск макрососудистых осложнений были посвящены и другие крупные РКИ: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [18], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [19] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [20].

В общей сложности было рандомизировано 27049 участников, большинство из которых были отобраны на основании наличия СД-2 в сочетании с хотя бы одним из ФР сердечно-сосудистых состояний [16]. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,4 года; средний возраст участников — 62 года, средняя продолжительность СД-2, исключая участников UKPDS с впервые диагностированным СД, — 9 лет; более трети имели в анамнезе макрососудистые заболевания.

В целом мета-анализ четырех крупных РКИ: ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT выявил умеренное и статистически незначимое снижение риска основных макрососудистых состояний в группах с интенсивным гликемическим контролем. Интенсивная противодиабетическая терапия привела к снижению гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в среднем на 0,88% по сравнению с группой стандартного контроля гликемии, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 9% — 95% ДИ 1–16% в группах с интенсивным гликемическим контролем по сравнению с группами стандартного контроля — ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99 ( $p = 0,72$ ). Риск фатального/нефатального ИМ в группах интенсивного гипогликемического лечения также был снижен на 15% — 95% ДИ 6–24%, по сравнению с группами менее интенсивного контроля — ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,9 ( $p = 0,52$ ). Снижение риска смертельного/несмертельного инсульта — ОР 0,96; 95% ДИ 0,83–1,10 ( $p = 0,94$ ) было незначительным, разница в группах отсутствовала также и для госпитализированных/смертельных случаев ХСН — ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,16 ( $p = 0,31$ ). Было отмечено, что у участников групп интенсивного гликемического контроля, не имевших в анамнезе макрососудистых состояний, риск сердечно-сосудистых событий был ниже, чем у лиц с отягощенным анамнезом ( $p = 0,04$ ) [16].

Необходимо отметить о выявленной тенденции к 10% увеличению уровня риска сердечно-сосудистой смертности 1,10 — 95% ДИ 0,84–1,42, за счет результатов исследований VADT — 1,3295% ДИ 0,81–2,14 и, особенно, ACCORD — 1,3595% ДИ 1,04–1,76. Именно из-за увеличения общей — ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,46 и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля, исследование ACCORD было досрочно завершено [16, 21].

Как упоминалось, в исследовании ACCORD сравнивались результаты влияния интенсивного и стандартного лечения на уровень гликемии и макрососудистые осложнения. Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом распределены в группу интенсивного лечения ( $n = 5128$ ), с целевым уровнем  $HbA_{1c} < 6\%$  и группу стандартной терапии ( $n = 5123$ ), с целевым уровнем  $HbA_{1c}$  7–8%. Основным критерием включения в исследование было наличие СД-2 с ССЗ в анамнезе или повышенным риском ССЗ, а также исходный уровень  $HbA_{1c} > 7,5\%$  (среднее значение  $HbA_{1c}$  — 8,4%) и возраст  $< 80$  лет (в среднем 62 года). В качестве первичной конечной точки исследования использована комбинированная конечная точка ИМ/ишемический инсульт/сердечно-сосудистая смертность. Для достижения поставленных целей использовались

все допустимые для лечения СД-2 лекарственные препараты в любых количественных и качественных сочетаниях: в группе интенсивного лечения 62% больных получали инсулин, а также 3-5 таблетированных препаратов. Лечение определялось врачами индивидуально и независимо; рандомизирование участников по осуществляемой терапии не проводилось.

На фоне терапии в группе интенсивного лечения  $HbA_{1c}$  снизился до 6,7% спустя 4 мес., до 6,4% через год. В результате исследования было отмечено, что частота сердечно-сосудистых осложнений не достоверно снизилась на 10% ( $p=0,16$ ), а частота нефатального ИМ статистически значимо снизилась на 24% ( $p=0,004$ ). Однако, главным результатом исследования оказалось повышение смертности в группе интенсивной терапии на 22% ( $p=0,04$ ), что и привело к досрочному прекращению исследования. Впоследствии было обнаружено, что наибольший риск сердечно-сосудистой и общей смертности отмечался у тех участников исследования из группы интенсивного гликемического контроля, у которых изначально уровень  $HbA_{1c}$  был более высоким [21].

В 2008г FDA (Food and Drug Administration) выпустило руководство, в котором зафиксирована необходимость установления сердечно-сосудистой безопасности для новых противодиабетических препаратов [22].

**Влияние противодиабетических препаратов на сердечно-сосудистый риск.** Одним из крупнейших исследований, посвященных влиянию инсулинотерапии на частоту сердечно-сосудистых событий у лиц с СД-2 с высоким риском ССЗ стало многоцентровое РКИ в параллельных группах ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) [23]. Оно было направлено на оценку эффектов терапии инсулином гларгин в сравнении с эффектами стандартной терапии в отношении исходов ССЗ. В исследовании приняли участие 12537 пациентов (средний возраст 63,5 лет) с предиабетом, СД-2, в т.ч. впервые выявленным и высоким риском развития ССЗ. Пациенты были рандомизированы в группу стандартной терапии и в группу лечения инсулином гларгин. Средняя длительность наблюдения составила 6,2 лет. На начало исследования в группе инсулина гларгин средняя продолжительность СД составила 5,5 лет (5,3 лет в стандартной группе), предшествующее сердечно-сосудистое событие (ИМ, мозговой инсульт, реваскуляризация) отмечены в 59,3% случаев (58,4% в группе стандартной терапии), средний уровень  $HbA_{1c}$  в обеих группах составил 6,4%. Согласно результатам исследования, инсулин гларгин не оказал отрицательного на сердечно-сосудистые события [24].

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании DEVOTE (Degludec Cardiovascular Outcomes Trial) у пациентов с СД-2 и высоким риском ССЗ была проведена сравнительная оценка сердечно-сосудистой безопасности инсулинов продленного действия — деглудек и гларгин. В это исследование были включены 7637 пациентов с СД-2 и высоким кардиоваскулярным риском. Среди рандомизированных пациентов 85,2% имели диагностированное ранее ССЗ: ИМ, инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА), процедуры реваскуляризации и/или хроническую болезнь почек (ХБП). Средняя продолжительность СД составляла 16,4 года, средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $8,4 \pm 1,7\%$ , средний возраст пациентов — 65,0 лет. Согласно полученным результатам, у пациентов с СД-2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий, инсулин деглудек был сопоставим с инсулином гларгином по частоте возникновения сердечно-сосудистых событий. Количество пациентов с развившимися сердечно-сосудистыми событиями: фатальные сердечно-сосудистые события/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт, составило 8,5% в группе инсулина деглудек и 9,3% — инсулина гларгин — ОР 0,91; 95% ДИ 0,78-1,06 ( $p<0,001$ ). Существенной разницы в показателях общей смертности в группах инсулина деглудек (5,3%) и гларгин (5,8%) также не наблюдалось — ОР 0,91; 95% ДИ, 0,76-1,11 ( $p=0,35$ ) [25].

Некоторые противодиабетические препараты повышают риск развития ХСН у пациентов высокого риска, это относится к представителю класса тиазолидиндионов (глитазонов) — росиглитазону. RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) — многоцентровое, проспективное, открытое РКИ у пациентов с СД-2 с ССЗ (ИМ, инсульт, стенокардия, ХСН, ТИА) в анамнезе, где сравнивали 2 режима противодиабетической терапии росиглитазон+метформин или сульфонилмочевина и метформин+сульфонилмочевина. В исследовании приняли участие 4447 пациентов, группы были сопоставимы по среднему уровню  $HbA_{1c}$  — 7,8% vs 8,0%, длительности СД-2 — 6,2 лет vs 7,9 лет. Результаты промежуточного анализа, полученные через 3,75 года от его начала, показали статистически значимое увеличение риска развития СН у больных, принимавших росиглитазон — ОР 2,15; 95% ДИ 1,3-3,75 ( $p=0,003$ ). Это стало основанием для досрочного прекращения исследования.

Опубликованные в 2007г результаты мета-анализа 42 исследований, свидетельствовали о том, что в группе росиглитазона ( $n=15565$ ) по сравнению с группой контроля ( $n=12282$ ) достоверно увеличился риск развития ИМ — ОШ

1,43; 95% ДИ 1,03-1,98 ( $p=0,03$ ), а также смерти от сердечно-сосудистых причин — ОШ 1,64; 95% ДИ 0,98-2,74, ( $p=0,06$ ) [26]. В результате 23 сентября 2010г EMA (European Medicines Agency) — Европейское агентство по лекарственным средствам выпустило рекомендацию отозвать препараты, содержащие росиглитазон, с европейского рынка [27].

В рандомизированном двойном слепом исследовании PROactive (**P**rospective **P**ioglitazone **C**linical **T**rial **I**n **M**acrovascular **E**vents) изучали влияние другого представителя этого класса лекарственных средств пиоглитазона на макрососудистые исходы у больных СД-2, с ССЗ в анамнезе. Пациенты были рандомизированы на группу пиоглитазона ( $n=2605$ ) и контрольную группу ( $n=2633$ ). Средняя продолжительность СД-2 в группах была равна 8 годам, средний уровень  $HbA_{1c}$  в основной и контрольной группах составил 7,8% и 7,9%, соответственно.

Анализ результатов исследования показал небольшую статистически незначимую тенденцию к снижению риска макрососудистых осложнений в группе пиоглитазона (10%,  $p=0,095$ ) по сравнению с контрольной группой на основании первичной комбинированной конечной точки — общая смертность от всех причин, нефатальный ИМ, инсульт, ампутация нижних конечностей, ОКС, чрескожные коронарные вмешательства или реваскуляризация нижних конечностей. В рамках вторичных конечных точек — общая смертность от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт, в группе пиоглитазона отмечалось значимое снижение риска их развития — 16% ( $p=0,027$ ). Также было показано небольшое статистически значимое повышение частоты развития ХСН по сравнению с контрольной группой — 10,8% и 7,5%, соответственно, ( $p<0,0001$ ) [28].

Препараты, основанные на действии гормонов желудочно-кишечного тракта, вырабатываемых в ответ на прием пищи и вызывающих стимуляцию секреции инсулина — инкретины (инкретиномиметики), также находятся в поле пристального внимания и изучения. К ним относятся агонисты рецепторов гормона глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), устойчивые к разрушающему действию фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) и ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4).

Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ LEADER (**L**iraglutide **E**ffect and **A**ction in **D**iabetes: **E**valuation of **C**ardiovascular **O**utcome **R**esults) [29] было посвящено изучению эффективности и безопасности лираглутида, аналогу человеческого ГПП-1, в отношении сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт) у пациентов с СД-2.

Было рандомизировано 9340 пациентов, с уровнем  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ , 81% из которых сотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом — 19% имели как минимум один из ФР ССЗ: микроальбуминурия или протеинурия, артериальная гипертензия (АГ), гипертрофия левого желудочка, систолическая или диастолическая дисфункции левого желудочка, лодыжечно-плечевой индекс  $<0,9$ . Результаты исследования показали статистически значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 13%, сердечно-сосудистой смертности на 22% и общей смертности на 15% ( $p=0,02$ ). ХСН, требующая госпитализации, в группе лираглутида встречалась на 12% реже ( $p=0,14$ ), чем в группе плацебо [29].

ELIXA (**E**valuation of **L**ixisenatide in **A**cute **C**oronary **S**ndrome) [30] — многоцентровое, плацебо-контролируемое РКИ сердечно-сосудистой безопасности агониста ГПП-1 ликсизенатида у пациентов с СД-2 и ОКС, с участием  $>6$  тыс. пациентов с длительностью СД  $9,3 \pm 8,2$  лет. В анамнезе у 83% пациентов был перенесенный ИМ, у 17% — нестабильная стенокардия. Обнаружено, что ликсизенатид не оказывает негативного воздействия на сердечно-сосудистые исходы: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, а также не влияет на частоту госпитализации по поводу ХСН [30].

В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SAVOR-TIMI 53 (**S**axagliptin **A**ssessment of **V**ascular **O**utcomes **R**ecorded in **P**atients with **D**iabetes **M**ellitus — **T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction 53) [31], посвященное изучению влияния ингибитора ДПП-4 саксаглиптина на сердечно-сосудистые исходы приняли участие  $\sim 16500$  пациентов с СД-2 в возрасте  $\geq 40$  лет с наличием ССЗ в анамнезе ( $n=12929$ ) и/или наличием нескольких ФР их развития ( $n=3533$ ). Уровень  $HbA_{1c}$  на скрининговом визите составлял 6,5-12,0%, частота ИМ в анамнезе 38,0% и 37,6%, ХСН 12,8% и 12,8%, реваскуляризации коронарных артерий 43,1% и 43,3% и была сопоставима в группах саксаглиптина и плацебо. В конце периода наблюдения (в среднем 2,1 года) было отмечено, как положительное, так и отрицательное влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистые события — ОР 1,00; 95% ДИ 0,89-1,12 ( $p=0,99$ ), однако обнаружено статистически значимое увеличение частоты случаев госпитализации из-за прогрессирования ХСН в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо — 3,5% vs 2,8%; ОШ 1,27; 95% ДИ 1,07-1,51 ( $p=0,007$ ) [31].

Долгосрочную сердечно-сосудистую безопасность терапии алоглиптином у пациентов с СД-2

и недавним ОКС изучали в многоцентровом, проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE (**Ex**amination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) [32]. При наблюдаемых 5380 пациентах (средний возраст 60,9 лет) с СД-2 и уровнем HbA<sub>1c</sub> при скрининге 6,5-11,0% на терапии пероральными противодиабетическими препаратами или 7,0-11,0% на инсулинотерапии, а также перенесенным за 15-90 сут. до включения в исследование ОКС. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптин или плацебо в дополнение к имеющейся противодиабетической терапии. Период наблюдения достигал 40 мес. Анализ результатов исследования показал, что алоглиптин у пациентов с СД-2 и недавним ОКС не оказал негативного воздействия на исходы ССЗ (305 событий — 11,3%), по сравнению с группой плацебо (316 событий — 11,8%), а также его применение не сопровождалось развитием новых случаев СН, как и ухудшением ее течения у пациентов с ХСН в анамнезе — ОР 0,98; 95% ДИ 0,82-1,21 [32].

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TECOS (**T**rial **E**valuating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [33], посвященное изучению влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД-2, были включены 14671 пациент с СД-2 со средней продолжительностью заболевания 11,6 лет, уровнем HbA<sub>1c</sub> от 6,5% до 8,0% и ССЗ в анамнезе. Средний период наблюдения составил 3 года. Результатом исследования стало заключение об отсутствии, отрицательного влияния ситаглиптина на частоту сердечно-сосудистых событий — ОР 0,98; 95% ДИ, 0,88-1,09 ( $p < 0,001$ ). Частота госпитализаций по поводу ХСН также не отличалась между группами — ОР 1,00; 95% ДИ 0,83-1,20 ( $p = 0,98$ ) [33].

Учитывая изложенное, можно прийти к заключению о том, что за исключением лираглутида, все изучавшиеся препараты: инсулины продолженного действия гларгин и деглудек; глитозоны — росиглитазон, пиоглитазон; ликсизенатид и иДПП-4 — саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин, не снижали сердечно-сосудистый риск, а некоторые (росиглитазон), даже повышали риск сердечно-сосудистых событий у больных СД-2. Также необходимо отметить, что во всех указанных РКИ большинство включенных пациентов с СД-2 уже имели ССЗ (от 59,3% до 100%).

Глифлозинам — пероральным противодиабетическим препаратам нового поколения посвящены последние крупные РКИ, результаты которых совершили своеобразный переворот в тактике медикаментозного лечения СД-2. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что опреде-

ляющим в выборе противодиабетического препарата должно быть его влияние на риск макро- и микрососудистых осложнений.

В международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (**T**he **E**mpagliflozin Cardiovascular **O**utcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [34] изучалось влияние эмпаглифлозина — высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД-2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Было рандомизировано 7020 человек с уровнем HbA<sub>1c</sub> 7-9%, без противодиабетических препаратов в течение 12 нед. до рандомизации и уровнем HbA<sub>1c</sub> 7-10% на фоне противодиабетической терапии в течение 12 нед. до рандомизации. Согласно критериям включения, отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (ИБС, инсульт, ИМ, реваскуляризация) был у 99,4% участников в группе эмпаглифлозина и 98,9% — в группе плацебо. Средний срок наблюдения составил 3,1 года. В результате исследования получены впечатляющие статистически значимые данные о снижении в группе эмпаглифлозина смертности от ССЗ на 38%, общей смертности на 32%, количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%, по сравнению с группой плацебо [34].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CANVAS (**C**anagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [35] участвовали в общей сложности 10142 больных СД-2, средний период наблюдения — 188 нед. Участники были рандомизированы в группу приема канаглифлозина (ингибитор НГЛТ-2) или группу плацебо. Средний возраст участников составил 63,3 года, средняя продолжительность СД — 13,5 лет, уровень HbA<sub>1c</sub> при включении —  $\geq 7,0\%$  и  $\leq 10,5\%$ . Участники исследования 65,6% в анамнезе имели ССЗ, 14% ХСН, а у 34,4% участников с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, было, по меньшей мере, два ФР ССЗ. Анализ результатов выявил снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (14%) — сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт — ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97 ( $p < 0,0001$ ). Дополнительный анализ выявил снижение на 33% риска госпитализации госпитализаций по поводу ХСН — ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87 ( $p < 0,001$ ) [35]. При этом, в группе канаглифлозина, по сравнению с плацебо показатели сердечно-сосудистых событий, у больных ССЗ в анамнезе, были на 17% ниже — ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,95 ( $p < 0,001$ ), а риск госпитализации от ХСН уменьшился на 35% по сравнению с группой плацебо — ОР 0,68; 95% ДИ 0,51-0,90 ( $p = 0,91$ ).

Дальнейший анализ результатов исследования показал, у лиц с СД-2 и отягощенным анамнезом по ССЗ количество сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт) в целом было значительно выше: 36,9 vs 15,7 на 1 тыс. пациентов-лет для лиц с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом — ОР 2,36; 95% ДИ 2,03-2,74 ( $p<0,001$ ). Риск госпитализаций по поводу ХСН в подгруппе пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом также был выше — ОР 2,64; 95% ДИ, 1,90-3,65. Существенной разницы между подгруппой лиц без ССЗ в анамнезе и группой плацебо, как в отношении риска сердечно-сосудистых событий — сердечно-сосудистая смерть/нефатальные инфаркт/инсульт — 15,8 vs 15,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,98; 95% ДИ 0,74-1,30 ( $p=0,18$ ), так и в отношении риска сердечно-сосудистой смерти — 6,5 vs 6,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,93; 95% ДИ 0,60-1,43 ( $p=0,44$ ) не было. В то же время, риск госпитализации по поводу ХСН в подгруппе лиц без ССЗ в анамнезе был существенно ниже, чем в группе плацебо — 2,6 vs 4,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,64; 95% ДИ 0,35-1,15 ( $p=0,91$ ).

Опубликованные результаты двух этих РКИ продемонстрировали впечатляющие возможности ингибиторов НГЛТ-2 по снижению риска сердечно-сосудистых событий [34, 35]. И, несмотря на то, что в исследовании CANVAS сделана попытка сравнить эффекты антидиабетической терапии, прежде всего, ингибиторов НГЛТ-2, на сердечно-сосудистый риск у больных СД с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (очень высокий сердечно-сосудистый риск) и у пациентов с СД без ССЗ в анамнезе, но с наличием ФР их развития, акцент все же был сделан на больных, попадающих под вторичную профилактику ССЗ. При этом у больных СД-2 с ФР ССЗ (первичная профилактика), возможности противодиабетических препаратов изучены мало. Исходя из вышеизложенного, становится понятным пристальное внимание к ожидаемой публикации результатов исследования DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardio-vascular Events) [36], где этой категории пациентов уделяется особое внимание.

DECLARE [37] — многоцентровое, проспективное РКИ, начатое в 2013г и посвященное изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД-2. Исследование DECLARE охватывает 17190 пациентов с СД-2 в возрасте  $\geq 40$  лет, с уровнем  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  и  $\leq 12,0\%$ , как с наличием в анамнезе ССЗ ( $n=6971$ ), так и с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом ( $n=10189$ ), но с множественными ФР. Все участники исследования были

распределены в основную группу, принимавшую 10 мг дапаглифлозина, либо в контрольную группу (плацебо дапаглифлозина). Исследование имеет 2 первичные конечные точки: 1. Комбинация событий сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, ишемический инсульт (MACE). 2. Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Вторичные конечные точки: 1. Комбинированная конечная точка почечных исходов: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или терминальная ХБП и/или почечная и СС смерть. 2. Смерть от любой причины.

DECLARE — масштабное исследование, которое позволит оценить влияние дапаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у самой широкой популяции пациентов, в т.ч. у большой группы лиц, не имеющих ССЗ в анамнезе, что, в свою очередь, поможет существенно расширить и дополнить результаты предшествующих клинических наблюдений. Результаты исследования DECLARE ожидаются в 2018г [36].

Как известно, пациенты с СД-2 одновременно имеют в наличии ССЗ и/или ФР их развития [38]. Согласно данным Федерального регистра СД [2], в 2016г у пациентов с СД-2 наиболее часто фиксировали АГ (40,6% пациентов), затем ИБС (11,0%), цереброваскулярные нарушения (4,0%), ИМ (3,3%). Однако результаты активных скринингов больных СД свидетельствуют о том, что распространенность ССЗ у пациентов с СД-2 на 20-50% выше [2]. Лица же, не имеющие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, обладают высоким риском сердечно-сосудистых событий, обусловленным наличием ФР, причем нередко нескольких одновременно.

Широкое распространение СД-2 среди населения и высокий риск сердечно-сосудистых событий, характерный для этого заболевания, диктуют необходимость самой тщательной, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Традиционно, основной “мишенью” первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД считают коррекцию хорошо известных ФР, большинство из которых являются общими для СД и для ССЗ. К основным из них относят избыточную массу тела или ожирение, АГ и дислипидемию.

**Ожирение** является независимым ФР ССЗ, в т.ч. у больных СД [39-41]. Известно, что 85% больных СД-2 имеют избыточную массу тела или ожирение [42]. Даже небольшое снижение массы тела (5-10%) улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие ФР, и, следовательно, может оказать положительное воздействие на сердечно-сосудистый риск [43]. В исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) [44] изучали

влияние изменения образа жизни на сердечно-сосудистые исходы у больных СД-2. В результате 11-летнего наблюдения в группе интенсивного изменения образа жизни отмечена наиболее выраженная динамика потери веса, улучшения показателей гликемического контроля, уровня АД, холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП).

Целью лечения ожирения, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [45], является снижение массы на 5-10% за 3-6 мес. терапии и удержание результата в течение года, что ассоциировано с уменьшением риска для здоровья и улучшением течения сопутствующих заболеваний. Как обязательный этап лечения рекомендуется изменение образа жизни (IA): диетотерапия (IA), физическая активность (IA). Медикаментозная терапия у лиц с СД-2 рекомендуется при индексе массы тела  $\geq 27$ -29,9 кг/м<sup>2</sup> (IA).

Об изменении образа жизни, обязательном для пациентов с ожирением, настаивают и эксперты ААСЕ (Американской ассоциации эндокринологов) [46]: целью терапии является потеря от 5% до 15% массы тела, при необходимости достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (IA). При этом американские эксперты считают, что у пациентов с ожирением и СД-2 предпочтительны противодиабетические препараты с положительным, способствующим потере веса, или нейтральным действием по отношению к массе тела (IIA) [46].

В свете вышеизложенного особую значимость представляют результаты исследований, свидетельствующие о статистически значимом снижении массы тела при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо. В течение 24 мес. оценивали влияние дапаглифлозина на массу тела у пациентов с СД-2 (средний индекс массы тела 31,9 кг/м<sup>2</sup>). В конце периода наблюдения масса тела в группе дапаглифлозина в среднем снизилась на 4,54 кг, причем на 2,8 кг за счет жировой ткани (как висцеральной, так и подкожной). Потеря массы тела, обусловленная дапаглифлозином, в отличие от других противодиабетических препаратов, была достигнута в основном за счет жировой ткани, а не жидкостного компонента, причем особенно ценным является воздействие препарата именно на метаболически-активную висцеральную жировую ткань [47]. Эффект дапаглифлозина в отношении снижения массы тела объясняют устойчивым увеличением глюкозурии, сопровождающейся интенсивным расходом калорий и снижением массы тела.

В контексте существующих рекомендаций, положительное влияние дапаглифлозина на массу тела является важным преимуществом препарата и определяет его предпочтительность для назна-

чения больным СД-2 с избыточной массой тела или ожирением.

**Артериальная гипертензия.** У пациентов с СД-2 АГ встречается в два раза чаще, чем в популяции — до 80% случаев, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск ССЗ у этих больных [48, 49]. Снижение артериального давления (АД) у больных СД-2 <140/85 мм рт.ст. оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы [50]. В исследовании UKPDS обнаружено, что смертность от СД снижалась на 15% в ответ на снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст., вплоть до уровня 120 мм рт.ст. [51]. Важным является и тот факт, что у больных АГ и СД преимущества антигипертензивной терапии в отношении снижения сердечно-сосудистого риска более выражены, чем у больных без СД.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013г [52], пациентам с СД-2 и АГ настоятельно рекомендуется начинать фармакотерапию при САД  $\geq 140$  мм рт.ст., при САД  $\geq 160$  мм рт.ст. фармакотерапия является обязательной (IA). Рекомендуемое целевое значение САД <140 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) <85 мм рт.ст. (IA). В соответствии со стратификацией риска больные АГ и СД имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на старте лечения. Все классы антигипертензивных препаратов являются применимыми, однако наиболее предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (IA).

Превосходство блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в терапии пациентов с АГ подтверждено результатами многих клинических исследований, однако представители БРА все же обладают рядом преимуществ, прежде всего благодаря идеальному профилю переносимости [53]. В группе БРА заслуживает особого внимания кандесартан (Атаканд). Обладая сверхдлительностью действия (36 час), препарат обеспечивает надежную коррекцию утренних подъемов АД, обуславливающих высокий риск возникновения ИМ и инсульта в первые часы после пробуждения [54]. Это имеет особое значение для больных СД-2 и АГ, т.к. большая величина и скорость утреннего подъема АД — одни из характерных особенностей их суточного профиля АД [55].

Некоторые противодиабетические препараты, например, дапаглифлозин, снижают АД. В течение 12 нед. наблюдали пациентов с СД-2

и АГ и обнаружили, что в группе дапаглифлозина, по сравнению с плацебо, было достигнуто снижение САД на 4,3 мм рт.ст. — 95% ДИ -6,5 — -2,0 ( $p=0,0002$ ). Сравнивали эффекты дапаглифлозина и сульфонилмочевины (при добавлении к метформину): разница в снижении САД между группами составила — 3,67 мм рт.ст. — 95% ДИ -5,92 — -1,41, в пользу дапаглифлозина, причем достигнутый результат сохранялся в течение четырех лет [57]. Механизм снижения АД на фоне терапии дапаглифлозином до конца не ясен. Существуют предположения о связи снижения АД с умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектами препарата, а также со снижением массы тела [58, 59], что также свидетельствует в пользу назначения препарата лицам с СД-2, АГ и избыточной массой тела.

**Дислипидемия.** Распространенность дислипидемии у больных СД-2 достигает 70-80%. Дислипидемия является одной из основных причин высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД [60, 61]. Крупное международное исследование INTERHEART study (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study) [62], продемонстрировало, что у больных СД-2 дислипидемия наиболее сильно была ассоциирована с риском ИМ — ОР 3,25; 99% ДИ 2,81-3,76 ( $p<0,0001$ ), оставив далеко позади другие известные ФР [62]. А результаты исследования The Strong Heart Study [63] выявили, что у пациентов с СД-2 повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 10 мг/дл привело к 12%-му росту риска ССЗ.

Это означает, что коррекция дислипидемии в первую очередь должна быть сосредоточена на снижении уровня ХС ЛНП. Многочисленные клинические исследования показали, что снижение уровня ЛНП может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД-2. Мета-анализ 14 РКИ, в который включены данные 18 686 пациентов с СД-2, показал, что снижение уровня ЛНП сопровождалось уменьшением общей смертности на 9%, смерти от ИМ на 22% ( $p<0,0001$ ), смерти от инсульта — на 19% ( $p=0,0002$ ) и риска сердечно-сосудистых событий — на 21% ( $p<0,0001$ ) [64].

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC, 2016г) [65] основными целями терапии у пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте  $>40$  лет без ССЗ, но с наличием  $\geq 1$  и более других ФР или с признаками поражения органов-мишеней является достижение рекомендуемого уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл). Дополнительными целями терапии являются уровни ХС неЛВП  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл) и апоВ  $<80$  мг/дл (IC).

У пациентов с СД-2 без дополнительных ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС неЛВП  $<3,4$  ммоль/л ( $<130$  мг/дл) и уровня апоВ  $<100$  мг/дл (IV).

Для достижения целей гиполипидемической терапии рекомендовано назначение статинов — препарат первого выбора, вплоть до максимально-рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы (IA) [65]. Если цели лечения не удается достичь при их использовании в максимальных переносимых дозах, дополнительного снижения уровня ХС ЛНП можно добиться при применении комбинированной терапии, прежде всего комбинации статинов с ингибиторами всасывания ХС (IIaB). У пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов (ТГ)  $>2,3$  ммоль/л, несмотря на терапию статинами, можно рассматривать присоединение к терапии фенофибрата.

В рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) VI пересмотра (2017г) [66] препаратами выбора для лечения дислипидемии также выступают статины, а вот рекомендуемый целевой уровень ХС ЛНП у пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте  $>40$  лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней составляет  $<1,5$  ммоль/л (IV); у пациентов с СД-2 без других ФР —  $<2,5$  ммоль/л.

В рекомендациях есть указание на то, что пациентам с СД-2 с уровнем ТГ  $>2,3$  ммоль/л и ХС ЛВП  $<0,8$  ммоль/л к терапии статинами следует добавить фенофибрат, однако уровень доказанности лишь IIbC [66].

Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (2017г) [67] конечными целями коррекции дислипидемии указали снижение ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л или по крайней мере на 50% от исходного у больных СД очень высокого риска; у больных СД высокого риска снижение ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л или по крайней мере на 50% от исходного. Назначение фибратов не рекомендовано, т.к. не сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Преимущество розувастатина (Крестор) над другими представителями класса в том, что уже в стартовой дозе 10 мг он позволяет достичь целевого уровня ЛНП [68]. А результаты мета-анализа, изучившего данные пациентов с СД-2 в программе VOYAGER (an individual patient data-meta-analysis Of statin therapY in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) [69] под-

твердили превосходство розувастатина в этой группе пациентов.

Ретроспективный анализ при изучении влияния дапаглифлозина на атерогенный липидный спектр у лиц с СД-2, объединил результаты 12 плацебо-контролируемых исследований. В исследованиях в течение 24 и 102 нед. изучали эффекты дапаглифлозина 5 мг и 10 мг в сравнении с плацебо у пациентов с СД-2. К 24 нед. лечения в группах дапаглифлозина 5 мг и 10 мг было отмечено небольшое увеличение ХС ЛВП: 0,07 и 0,06 ммоль/л vs плацебо 0,04 ммоль/л и снижение уровня ТГ: 0,11 vs 0,19 ммоль/л, в группе плацебо уровень ТГ остался неизменным. Выявленные изменения не достигли статистической значимости. При этом серьезное, статистически значимое отрицательное влияние дапаглифлозина на уровень общего ХС и ХС ЛНП отсутствовало. К 102 нед. наблюдения динамика показателей липидного спектра в целом не изменилась [70].

Также, нельзя не упомянуть о том, что в последнее время, активно обсуждается роль, так называемых, дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД, а именно постпрандиальной гликемии (ППГ) и гипогликемии.

Существует мнение о том, что высокий ППГ уровень и значительная вариабельность гликемии в течение сут. играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений и вносят существенный вклад в увеличение сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД-2 [71]. Это подтверждают результаты клинических исследований: изучали влияние ППГ (через 1 час после еды) у >1 тыс. больных с недавно диагностированным СД-2, период наблюдения составил 11 лет [72]. Было обнаружено, что у пациентов с ППГ >10 ммоль/л риск ИМ оказался на 40% выше, чем у больных с ППГ <8 ммоль/л [72]; в 5-летнем проспективном исследовании также обнаружили, что ППГ является независимым ФР ССЗ при СД-2 [73]. А в результате исследования VDS (Verona Diabetes Study) [74] выявлено, что у лиц с СД-2 и наибольшими значениями вариабельности гликемии риск сердечно-сосудистой смерти увеличен в 2,4 раза. Это позволило прийти к заключению, что вариабельность гликемии является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти ( $p=0,007$ ) [74].

В исследовании [75] было продемонстрировано положительное влияние дапаглифлозина на показатели вариабельности гликемии. У больных СД-2, получавших дапаглифлозин, были отмечены более низкие показатели средней амплитуды колебания гликемии —  $3,48 \pm 0,98$  vs  $5,37 \pm 2,16$  в группе плацебо ( $p=0,010$ ), среднесуточной гликемии —  $7,50 \pm 1,49$  vs  $9,46 \pm 1,16$  ммоль/л в группе плацебо ( $p=0,026$ ). Среднечасовая глике-

мия в группе, принимавшей дапаглифлозин, была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо, особенно в периоды времени с 24:00 до 02:00 и с 13:00 до 18:00 [75]. При изучении влияния пероральных противодиабетических препаратов на гликемический профиль у лиц с недостаточным гликемическим контролем на инсулинотерапии [76] обнаружили, что добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг и 20 мг было связано с выраженным положительным эффектом на уровень ППГ, который снизился к 12 нед. наблюдения на 34,3 и 41,9 мл/дл, соответственно, по сравнению с группой плацебо+инсулин (18,7 мг/дл).

Следовательно, при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов СД-2 необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и  $HbA_{1c}$ , но и уровень ППГ и вариабельность гликемии. Также в этой связи особое значение приобретает выбор противодиабетических лекарственных средств: необходимо, чтобы выбранный препарат снижал уровни ППГ и вариабельность гликемии. Положительное воздействие на эти показатели, отмеченное при приеме дапаглифлозина, способно оказать дополнительное положительное влияние на сердечно-сосудистые риски у больных СД-2 [75, 76].

Еще одним важным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск у больных СД, является **гипогликемия** [17]. Гипогликемические состояния, особенно у лиц старших возрастных групп, способны привести к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые нередко приводят к смерти [17, 77]. Результаты исследования VADT [20] продемонстрировали, что выраженные гипогликемические состояния, наблюдавшиеся у лиц с СД-2 на фоне интенсивной сахароснижающей терапии, сочетались с высоким риском сердечно-сосудистой смерти — ОР 4,042; 95% ДИ 1,449-11,276 ( $p=0,01$ ). Анализ результатов исследования ACCORD [18] также выявил более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности у лиц с эпизодами гипогликемий: 3,3% vs 1,2% у лиц без таких эпизодов гликемий.

Клинические исследования показали, что риск развития гипогликемии на фоне терапии дапаглифлозином минимален. В исследовании, изучающем применение дапаглифлозина в качестве монотерапии, количество пациентов с развитием гипогликемии, варьировало от нуля (в группе дапаглифлозина 5 мг/сут.) до двух (в группе плацебо и в группе дапаглифлозина 10 мг/сут.) [78]. В работе, где в качестве дополнительной терапии был использован метформин, гипогликемия была зарегистрирована у 2-4% пациентов, рандомизированных в группу дапаглифлозина 2,5-10 мг/сут. по сравнению с 3% пациентов, ран-

доминированных в группу плацебо [79]. Изучение комбинации дапаглифлозина 2,5–10 мг/сут. с инсулином выявило развитие гипогликемии у 53,6–60,4% пациентов в группе дапаглифлозина, и у 51,8% пациентов, получавших плацебо [80]. В исследовании [81] было выявлено, что эпизоды гипогликемии у пациентов с СД-2 в группе дапаглифлозин + метформин развивались реже, чем у лиц в группе глипизид + метформин [81]. При этом, ни один эпизод гипогликемии у пациентов, получающих дапаглифлозин, не был признан серьезным нежелательным явлением и не привел к прекращению лечения, в то время как в группе глипизид эпизоды, соответствующие этим критериям, имели место.

Однако преимущества дапаглифлозина на этом не заканчиваются. Большое значение имеет также стабильный и длительный гипогликемический эффект препарата. Долгосрочные наблюдения показали, что гипогликемический эффект дапаглифлозина сохраняется не менее 2-х лет. В исследовании [82] было показано, что количество пациентов со значением  $HbA_{1c} < 7\%$  в течение 2-летнего наблюдения в группе дапаглифлозина 10 мг/сут. в качестве монотерапии составило 27,9% vs 18,5% в группе плацебо, в группе дапаглифлозина с метформином — 31,5% vs 15,4% в группе плацебо+метформин и в группе дапаглифлозина с инсулином — 6,9% vs 4,6% плацебо+инсулин [82]. Было отмечено, что на 102 нед. в группе дапаглифлозина, по сравнению с группой плацебо+метформин, снижение  $HbA_{1c}$  было более выражено — от -0,61% до -0,7% vs -0,17%, соответственно [79]. А в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях [83, 84] было показано, что к 102 нед. наблюдения показатели  $HbA_{1c}$  в группе дапаглифлозин+метформин имели большую тенденцию к снижению, чем в группе плацебо+метформин: от -0,3% до -0,78% для дапаглифлозина vs -0,12 до -0,02 для плацебо [83, 84]. Сопоставляя группы пациентов с СД-2, получающих дапаглифлозин+метформин и глипизид+метформин [57], показали, что даже через 4 года от начала исследования прием дапаглифлозида был связан с более устойчивым уровнем гликемического контроля по сравнению с группой глипизид. Интересным представляется и то, что к 208 нед. было также отмечено положительное влияние дапаглифлозина на массу тела пациентов с СД-2 — -3,65 кг vs 0,78 кг в группе глипизид и на уровень САД — -3,69 мм рт.ст. vs -0,02 мм рт.ст. в группе глипизид.

Опубликованный в 2016г мета-анализ [85] объединил результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности дапаглифлозина у лиц с СД-2

и высоким сердечно-сосудистым риском: >9 тыс. пациентов, 34% из них с ССЗ в анамнезе). Мета-анализ продемонстрировал, как сердечно-сосудистую безопасность, так и эффективность дапаглифлозина, выявив снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе дапаглифлозина на 37%, ИМ на 48% по сравнению с группой контроля. Риск сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) в группе дапаглифлозина также был ниже — ОР 0,646; 95% ДИ 0,336–1,241, по сравнению с группой контроля [85].

Обнаруженное положительное воздействие дапаглифлозина на сердечно-сосудистые риски у больных СД-2, по всей вероятности, может быть связано со способностью препарата благоприятно воздействовать на многие ФР ССЗ одновременно.

## Заключение

СД “прочно” ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий, в том числе благодаря тому, что большинство ФР: ожирение, АГ, дислипидемия, являются общими, для развития как СД, так и ССЗ. Многие ФР, специфичные для СД: гипергликемия натощак, ППГ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, вариабельность гликемии, также способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска.

Следовательно, профилактика макрососудистых осложнений у больных СД должна быть комплексной и включать адекватную коррекцию и стабилизацию гликемического профиля, способствовать нормализации АД, снижению веса, оптимизации показателей липидного профиля. Причем, оптимальным противодиабетическим препаратам необходимо считать тот, который обладает не только оптимальным гипогликемическим эффектом, но и, прежде всего, доказал возможность снижения риска сердечно-сосудистых событий, положительно воздействуя на максимальное количество факторов сердечно-сосудистого риска.

Дапаглифлозин (Форсига) — препарат, максимально удовлетворяющий существующим потребностям терапии пациентов с СД с наличием ССЗ и/или множественных ФР. Оказывая всестороннее пролонгированное эффективное и безопасное контролирующее гипогликемическое действие, препарат также способствует снижению избыточной массы тела и уровня АД.

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

## Литература

- IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;1(20):13-41. (In Russ.) Дедов ИИ, Шестакова МВ, Видулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;1(20):13-41.
- Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;4(13):192-207. doi:10.1177/1474651413495703.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal*. 2006;332:73-8. doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339:229-34. doi:10.1056/NEJM199807233390404.
- Demidova Tyu. Vascular complications of type 2 diabetes beyond that of glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2010;3:111-6. (In Russ.) Демидова ТЮ. Сосудистые осложнения СД 2 типа за гранью гликемического контроля. *Сахарный диабет*. 2010;3:111-6.
- Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93:870-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026.
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24:5-10.
- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995;18:708-14.
- Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Fail*. 2013;15:194-202.
- Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *American Heart Journal*. 2007;154:271-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.001.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 23(32): 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
- O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An Invasive or Conservative Strategy in Patients With Diabetes Mellitus and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2012;2(60):106-11. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.059.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98. doi:10.1007/s00125-009-1470-0.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- Gotto AM, Bailey K, Gohdes D, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2008;358:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
- Chalmers J, MacMahon S, Patel A, et al. The ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2008;358:2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2009;360:129-39. doi:10.1056/NEJMoa0808431.
- Riddle MC, Ambrosius WT, Brill DJ, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33:983-90. doi:10.2337/dc09-1278.
- Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
- Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*. 2008;1(155):26-32.
- Gerstein H, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The N Engl J Med*. 2012;367:319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) — DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016;179:175-83. doi:10.1016/j.ahj.2016.06.004.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. doi:10.1056/NEJMoa072761.
- Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411-8. doi:10.1001/jama.2010.920.
- Lincoff AM, Woski K, Nichols SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Mellitus*. 2007;298(10):1180-8. doi:10.1001/jama.298.10.1180.
- Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.012.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):217-23. doi:10.1016/j.ahj.2013.05.007.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) — TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200(2):83-9. doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012.
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1102-10. doi:10.1111/dom.13217.
- Urazgildeeva SA, Malygina OF. Features of treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet*. 2016;3:48-53. (In Russ.) Уразгильдеева СА, Малыгина ОФ. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2016;3:48-53.
- Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu P-H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American Journal of Cardiology*. 1977;39:452-8.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *The Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1867-72.
- Butrova SA. From the obesity epidemic to the epidemic of diabetes. *Consilium medicum*. 2003;5(9):524-8. (In Russ.) Бутрова СА. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Consilium medicum*. 2003;5(9):524-8.
- ESC/EOA clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia 2016. *Russian journal of cardiology*. 2017;22(5):7-77. (In Russ.) Клинические рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):7-77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Treatment of morbid obesity in adults. *Ozhireniye i metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов ИИ, Мельниченко ГА,

- Шестакова МВ, и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
46. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. AACE/ACE Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medicare Care of Patients with Obesity. Endocrine Practice. 2016;22(3):1-203. doi:10.4158/EP161365.GL.
47. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(2):159-69. doi:10.1111/dom.12189.
48. Sawicki PT, Heise T, Berger M. Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence? Diabetologia. 1997;40(2):134-7. doi:10.1007/s001250051429.
49. Sundström J, Sheikhi R, Östgren CJ, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34009 primary care patients. Journal of Hypertension. 2013;31(8):1603-10. doi:10.1097/HJH.0b013e32836123aa.
50. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375:895-905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
51. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):412-9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412.
52. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 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). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
53. ESH/ ESC clinical guidelines for the treatment of arterial hypertension. Russian journal of cardiology. 2014;19(1):5-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ ESC, 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):5-94.
54. Van Liefde I, Vauquelin G, Sartan — AT1 receptor interactions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009;302(2):237-57.
55. Kishyak OA, Myshlyayeva TO, Malysheva NV, et al. Type 2 diabetes, hypertension and the risk of cardiovascular complications. Diabetes Mellitus. 2008;1:45-9. (In Russ.) Кисляк ОА, Мышляева ТО, Малышева НВ, и др. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008;1:45-9.
56. Weber M, Mansfield T, T'joen C, et al. Dapagliflozin for reduction of blood pressure in diabetic patients inadequately controlled with combination antihypertensive regimen. American Heart Association. 2013;74(18):2191-209.
57. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
58. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasidiou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2013;159(4):262-74. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
59. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.
60. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;25(106):3143-421.
61. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2007;115(1):114-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294.
62. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
63. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 2000;3(20):830-5.
64. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;9607(371):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
65. Catapano AL, Graham I, De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The European Heart Journal. 2016;39(37):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
66. Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2017;3:5-22. (In Russ) Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
67. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. 8th edition. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):1-112. (In Russ) Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1):1-112. doi:10.14341/DM20171S8.
68. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). The American Journal of Cardiology. 2003;92:152-60. doi:10.1185/030079903125002405.
69. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. The American Journal of Cardiology. 2016;117(9):1444-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.011.
70. Hardy E, Ptaszynska A, de Bruin TWA, et al. Changes in lipid profiles of patients with type 2 diabetes mellitus on dapagliflozin therapy. Diabetologia. 2013;56(1):p-379.
71. Mkrtumyan AM, Davydov AL, Podachina SV, Shchukina VN. Effect of postprandial glycemia on cardiovascular morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus and its correction. Consilium medicum. 2004;6(9):640-5. (In Russ) Мкртумян АМ, Давыдов АЛ, Подачина СВ, Щукина ВН. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом типа 2 и ее коррекция. Consilium medicum. 2004;6(9):640-5.
72. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, et al. Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects. 18-year follow-up of the Oslo Study. Stroke. 1995;26:774-7.
73. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91:813-9. doi:10.1210/jc.2005-1005.
74. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona diabetes study. Diabetologia. 1995;38:672-9.
75. Feng-fei Li, Gu Gao, Qian Li, et al. Influence of Dapagliflozin on Glycemic Variations in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research. 2016;5347262. doi:10.1155/2016/5347262.
76. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, et al. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care. 2009;32(9):1656-62. doi:10.2337/dc09-0517.
77. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2003;348(5):383-93. doi:10.1056/NEJMoa021778.
78. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2010;33(10):2217-24. doi:10.2337/dc10-0612.
79. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;9733(375):2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
80. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2012;156(6):405-15. doi:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
81. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-22. doi:10.2337/dc11-0606.
82. Salsali A, Rohwedder K, Mansfield TA, et al. Durability of dapagliflozin treatment response in patients with T2DM: 2-year results. 72nd Annual Meeting of the American Diabetes Association. 2012:p-1030.
83. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Medicine. 2013;11(1):p-43. doi:10.1186/1741-7015-11-43.
84. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over LONG-TERM DAPAGLIFLOZIN EFFICACY AND SAFETY 16952 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(2):159-69. doi:10.1111/dom.12189.
85. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2016;15 (1):37p. doi:10.1186/s12933-016-0356-y.

# Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья

Скрипникова И. А., Абилова Э. С., Алиханова Н. А., Косматова О. В.

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

Атеросклероз и остеопороз до недавнего времени считали заболеваниями современного общества, а одновременное развитие их связывали с простым накоплением этих заболеваний при удлинении продолжительности жизни. В настоящее время есть исследования, убедительно демонстрирующие, что этими заболеваниями страдали древние популяции, независимо от возраста и пола. Обнаружение этих заболеваний у людей в более молодом возрасте, живших во времена древнеегипетской цивилизации, свидетельствует в пользу общих генетических и поведенческих факторов риска и звеньев патогенеза, нежели простого их накопления с возрастом. В зарубежной литературе появляется все больше и больше публикаций об общих чертах этих заболеваний и сходстве в патогенетических механизмах. Высокий риск преждевременной смерти от осложнений атеросклероза и остеопороза способствует поиску индивидуальных и общих предикторов заболеваний с целью их своевременной профилактики. Лечение проявлений атеросклероза и остеопороза у одного

пациента требует использования множества препаратов, что вызывает полипрагмазию. В обзоре обсуждаются общие механизмы развития сосудистой ригидности, кальцификации и снижения костной массы. Глубокое понимание этих механизмов будет способствовать открытию новых мишеней, воздействуя на которые одним препаратом, можно будет снизить риски развития осложнений.

**Ключевые слова:** атеросклероз, сосудистая кальцификация, сосудистая жесткость, остеопороз, минеральная плотность кости.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):95–102  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-102>

Поступила 08/06-2018

Принята к публикации 13/08-2018

## Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common pathogenetic components

Skrpnikova I. A., Abirova E. S., Alikhanova N. A., Kosmatova O. V.

National Medical Research Centre of Prevention Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Atherosclerosis and osteoporosis until recently were regarded as the diseases of modern society, and their simultaneous development was explained just by the increased chances with longevity. Currently, there are studies showing evidence on these diseases in ancient populations, regardless the age and gender. The diseases found in younger age, with the early Egyptian civilization, witness on the common genetic and behavioral risk factors and pathogenetic components, than simple age-related chance. Scientific publications show more and more data on common properties of these diseases and pathogenetic mechanisms. High risk of premature death from atherosclerosis and osteoporosis complications facilitates the search for individual and general predictors of the disorders with the aim of on-time prevention. Treatment of atherosclerosis and osteoporosis presentation events in one patient demands for a range of medications that leads to polypragmasia. The review is focused on common

mechanisms of vascular stiffness development, calcification and bone density decrease. Profound understanding might make it to open novel targets for one drug to both diseases, with decreased rate of complications.

**Key words:** atherosclerosis, vascular calcification, vessel stiffness, osteoporosis, bone mineral density.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):95–102  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-102>

Skrpnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Abirova E. S. ORCID: 0000-0002-9752-6839, Alikhanova N. A. ORCID: 0000-0001-7426-7179, Kosmatova O. V. ORCID: 0000-0001-7036-4756.

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГМК — гладкомышечная клетка, ИА — индекс аугментации, КА — коронарные артерии, КБС — коронарная болезнь сердца, КИМ — комплекс интимомедиа, КМБ — костный морфогенетический белок, МГП — матриксный гликопротеин, ММП — матриксная металлопротеиназа, МПК — минеральная плотность кости, НЯ — нежелательные явления, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОБ — остеобласты, ОК — остеокласты, ОП — остеопороз, ОПН — остеопонтин, ПТГ — паратиреоидный гормон, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФНОα — фактор некроза опухоли α, ФР — факторы риска, АРОЕ — аполипопротеин Е, IL-1 — интерлейкин 1, IL-6 — интерлейкин 6, OPG — osteoprotegerin (остеопротегерин), RANK — ресептор activator of nuclear factor kappa-B (ядерный рецептор-активатор κB), RANKL — receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (лиганд ядерного рецептора-активатора κB), TGF-β1 — трансформирующий фактор роста 1.

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

Тел.: +7 (916) 672-40-23

e-mail: ISkrpnikova@gncpm.ru

[Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Абилова Э. С. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-9752-6839, Алиханова Н. А. — к.м.н., м.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0001-7426-7179, Косматова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0001-7036-4756].

Остеопороз (ОП) и атеросклероз (АС) относятся к хроническим неинфекционным заболеваниям, широко распространены во многих странах и на всех континентах. Эти заболевания относят к возраст-зависимым, тем не менее, накопление их у одних и тех же пациентов связано не только с увеличением продолжительности жизни, но и с наличием этиопатогенетических связей. Хотя ОП и АС считают болезнями современного общества, в котором продолжительность жизни человека стала значительно больше, исследования, выполненные на стыке палеонтологии и медицины, свидетельствуют о том, что АС и ОП страдали и древние популяции, жившие до нашей эры, независимо от возраста и пола [1, 2]. Обнаружение этих заболеваний у людей, живших во времена древнеегипетской цивилизации, свидетельствует больше в пользу общих генетических и поведенческих факторов риска (ФР) и звеньев патогенеза, нежели простого их накопления с возрастом.

АС и ОП имеют ряд общих черт и, прежде всего, бессимптомное в дебюте течение и высокий риск преждевременной смерти от осложнений АС (инфаркта и инсульта) и ОП (низкотравматичных переломов), который составляет 30-40%. Поэтому поиск ранних индивидуальных, а возможно и общих предикторов осложнений АС и ОП, является важной ступенью в профилактике этих заболеваний. Еще одной очень существенной и плохо регулируемой проблемой служит одновременное использование нескольких препаратов для лечения обоих состояний, поэтому довольно часто имеет место полипрагмазия. Известно, что при приеме 5 лекарственных препаратов риск нежелательных явлений (НЯ) и негативных лекарственных взаимодействий равен 50%, а при приеме 10 лекарственных средств вероятность НЯ достигает 100% [3]. В развитии остеопорозных переломов большую роль играют падения, которые могут быть следствием приема ряда препаратов, в т.ч. сердечно-сосудистых. В исследовании [4] сообщалось, что прием  $\geq 4$  препаратов из перечня средств, повышающих склонность к падениям, ассоциируется еще и с девятикратным увеличением риска когнитивных нарушений, ухудшающих течение ОП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и значительно снижающих качество жизни.

Поскольку АС и ОП являются полиэтиологическими заболеваниями, большое значение уделяется их ФР. В настоящее время выделены общие ФР сосудистой кальцификации и снижения минеральной плотности кости (МПК), такие как возраст, дефицит эстрогенов у женщин, недостаточность витаминов D и K, курение, недостаточная физическая активность, сахарный диабет, почечная недостаточность, хроническое воспаление и окислительный стресс. В течение последних 20 лет ряд эпидемиологических исследований продемонстри-

ровали прямую, независимую от возраста, связь между сосудистой кальцификацией и низкой МПК и эти суррогатные маркеры используются для оценки ассоциаций между АС и ОП [5, 6]. Более того, высказывалось мнение, что низкая МПК может выступать в роли независимого ФР АС коронарных артерий (КА). Хотя патогенетические механизмы миграции кальция из костной ткани в сосудистую стенку пока до конца не ясны, в экспериментальных исследованиях показана остеогенная природа кальциевых депозитов в самой сосудистой стенке или в атеросклеротической бляшке (АСБ) и подтверждено, что различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний [5].

Кальцификация КА было признана независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, несмотря на то, что взаимосвязь между выраженностью кальцификации и степенью стеноза КА невелика [7]. Частота сосудистой кальцификации увеличивается с возрастом: если у лиц в возрасте 40-49 лет кальцинаты присутствуют у 50%, то в возрасте 60-69 лет процент их выявления достигает 80%, однако значимые стенозы встречаются лишь у 30% обследованных [8]. В связи с этим, выявление кальциноза КА у здоровых лиц с наличием ФР ССЗ помогает в оценке степени поражения коронарного русла и выработке профилактических мероприятий.

В настоящее время пока не установлена причинно-следственная связь сосудистой кальцификации и снижения костной массы. С одной стороны, высвобождение кальция из депо — костной ткани, и миграция его в сосудистую стенку могут быть связаны с нарушением костного ремоделирования, регуляции кальций-фосфорного обмена и развитием воспалительного процесса в сосудистых оболочках. С другой стороны, возможным объяснением их связи может быть и тот факт, что васкулярная кальцификация отрицательно влияет на костный метаболизм путем снижения кровотока в сосудах кости или ограничения физической активности, ведущими к развитию ОП.

Знание общих патогенетических механизмов кальцификации и потери костной массы могут способствовать разработке новых терапевтических стратегий у пациентов, предрасположенных к ССЗ, сопровождающихся кальцификацией. Более того, пока немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что специфическая антиостеопоротическая терапия может тормозить прогрессирование сосудистой кальцификации и улучшать эластические свойства сосудистой стенки [9].

В представленном обзоре обсуждаются патогенетические механизмы кальцификации и результаты экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение связи сосудистой

кальцификации, параметров сосудистой ригидности и прочности костной ткани.

Поиск литературы для систематизации накопленных данных был проведен в электронных базах данных: Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane Library.

### **Общие патофизиологические механизмы сосудистой кальцификации и остеогенеза**

Костные клетки происходят из разных клеточных линий: остеокласты (ОК), разрушающие костную ткань, берут начало от гемопоэтической миелоидной клетки-предшественницы. И макрофаги, мигрирующие в эндотелиальный слой и приводящие к дисфункции и формированию АСБ, тоже происходят из этой же клетки. Остеобласты (ОБ), формирующие костную ткань, и сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) происходят из мезенхимальной стволовой клетки. Одинаковое происхождение клеток обеспечивает сходство рецептурного аппарата и аффинность к одним и тем же белкам.

В настоящее время выделяют четыре типа сосудистой кальцификации в зависимости от локализации депозитов кальция: в интиме, меди, кальцификацию клапанов сердца и кальциевую артериопатию. Кальцификация интимы рассматривается как один из этапов АС, и ее развитию способствуют дислипидемия и провоспалительные факторы. Медиальная кальцификация (склероз Менкеберга) приводит к АС, результатом которого является снижение сосудистой эластичности. Локализация кальция может учитываться при проведении дифференциальной диагностики, поскольку известно, что отложение кальция в меди чаще встречается при ОП, сахарном диабете, гипервитаминозе D, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности. Ведущим механизмом кальцификации меди является фенотипическая трансформация ГМК и эндотелиальных клеток. Доказано, что АС чаще поражаются КА и сонные артерии, медиакальцинозом — висцеральные артерии брюшной полости, артерии щитовидной и молочных желез, артерии нижних конечностей. В аорте с одинаковой частотой встречается как кальциноз интимы, так и меди. Кальцификация сосудов отличается гетерогенностью, поражая разные участки сосудистого русла и имея разную степень выраженности.

В отличие от ранних представлений о сосудистой кальцификации, как пассивном процессе, развивающемся вследствие старения, в современном понимании отложение кальция в сосудах происходит активно и напоминает костное формирование. В структуре сосудистого кальцификата обнаружены те же элементы, что и в костной ткани: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты, связанные с гидроксиапатитом, костный морфогенетический белок (КМБ) и др. [10]. В костном remodelировании

и кальцификации сосудистой стенки участвуют одни и те же вещества: белки, гормоны, микроэлементы, липопротеиды и витамины. Существенную роль в ассоциации костной и сосудистой патологии играет КМБ, относящийся к семейству трансформирующих факторов роста- $\beta$ , который индуцирует дифференцировку ОБ из мезенхимальных клеток и синтез коллагена. Кальцификация АСБ, происходящая в интиме, очень сходна с процессом эндохондральной оссификации, в то время как кальцификация меди (склероз Менкеберга) более близка к минерализации вновь образованного матрикса, не требует присутствия предшественников хондроцитов и центральная роль в этом отведена КМБ2 [11]. Матриксный гликопротеин (Gla — protein, МГП), относящийся к минерал-связывающим белкам, прямо подавляет минерализацию костной ткани, образуя комплекс с фетуином А или опосредовано, путем связывания с рецептором КМБ2, и ингибирует эктопическую кальцификацию. В клиническом исследовании пациентов с аортальным стенозом, низкая концентрация некарбоксилированного МГП в сыворотке сопровождалась увеличением индекса кальцификации (Агатстона) КА, степени кальцификации аорты и усилением дисфункции левого желудочка [12]. Другим важным элементом, имеющим отношение к обоим процессам, является остеоопонтин (ОПН), представляющий собой гликопротеин, синтезируемый предшественниками ОБ и ОК, который связывается с гидроксиапатитом и кальцием, подавляя формирование кристаллов. При наличии кальцинатов в сосудистой стенке у пациентов с высокой степенью стеноза брахиоцефальных артерий и высокой активностью коронарной болезни сердца (КБС) определяли высокую концентрацию ОПН в плазме крови, хотя до конца не ясно, какой именно эффект оказывал ОПН на формирование атеросклеротического поражения [13]. Неорганический фосфор необходим для нормальной минерализации матрикса и недостаточность его в крови способствует неполноценному формированию хрящевой и костной ткани. Гипофосфатемия часто встречается у пациентов с хроническим алкоголизмом. Напротив, высокая концентрация неорганического фосфора в крови стимулирует минерализацию матрикса и способствует эктопической кальцификации мягких тканей. Наиболее частой причиной гиперфосфатемии является хроническая почечная недостаточность, и преимущественно у пациентов с этой патологией наблюдается кальцификация сосудов [14].

Состояние костного обмена и отложение депозитов кальция в сосудистую стенку зависит от баланса между паратиреоидным гормоном (ПТГ) и D-гормоном. ПТГ оказывает прямое действие на ОБ путем связывания с рецептором к ПТГ-1,

одновременно индуцирует поступление кальция в сосудистые клетки и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови. Как эндотелиальные клетки, так и ГМК экспрессируют высокочувствительные рецепторы к активной форме витамина D<sub>3</sub>. По-видимому, активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> оказывают разные эффекты на ГМК: индуцируют поступление кальция внутрь клетки и увеличение его внутриклеточной концентрации, повышают активность кальциевой аденозинтрифосфатазы и влияют на тонус артериальной клетки. В эксперименте на клетках человека было показано, что ГМК активно синтезируют 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -гидроксилазу, а ПТГ и эстрогены оказывают на ее экспрессию подавляющий эффект [15]. В последнее время пришли к выводу, что линия зависимости сосудистой кальцификации от уровня витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови имеет U-образную форму с низким риском при умеренных значениях 1,25(OH)D и высоким риском как при низких, так и высоких уровнях 1,25(OH)D [16].

Активно обсуждается участие витамина К как в кальцификации сосудистой стенки, так и в костном обмене. Недостаточность витамина К способствует васкулярной кальцификации и повышению риска КБС из-за неполного  $\gamma$ -карбоксилирования и снижения функции МГП. Наоборот, высокое содержание витамина К в пищевых продуктах: зелень, овощи зеленого цвета, растительное масло, мясо, сыр и яйца, или пищевых добавках снижает прогрессирование васкулярной кальцификации и улучшает артериальную эластичность [17]. В ряде исследований у пациентов с ОП и высоким риском переломов выявили недостаточное содержание витамина К в пище и низкий его уровень в крови.

Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa-B/osteoprotegerin (RANKL/RANK/OPG)-системы, играющей ключевую роль в созревании, дифференцировке и активации остеокластов [18]. В дальнейшем многими исследователями было установлено, что RANKL/RANK/OPG-система принимает активное участие в регуляции процессов ангиогенеза, неоваскуляризации и ремоделирования сосудистой стенки [19]. Более того, среди компонентов этой системы остеопротегерин (OPG) выдвигают на роль общего физиологического маркера ОП и АС [20]. Еще один цитокин — Оментин-1, синтезируемый клетками висцеральной жировой ткани, снижает формирование и созревание ОК путем стимуляции ОПГ и ингибции продукции RANKL, ОБ и, возможно, играет ключевую роль в поддержании баланса между формированием и резорбцией в костной ткани. Оментин-1 также подавляет активность щелочной фосфатазы, про-

дукцию остеокальцина и минерализацию костного матрикса. Уровень циркулирующего Оментин-1 в плазме крови колеблется в зависимости от степени ожирения: снижается при увеличении количества жировой ткани и снова может повышаться при снижении веса. В то же время, артериальная кальцификация позитивно ассоциируется с висцеральным ожирением, хотя механизмы этой связи остаются не ясными. В эксперименте продемонстрировано, что Оментин-1 играет протективную роль в регуляции атерогенеза и ингибирует кальцификацию ГМК [21].

### **Регуляция костного ремоделирования системой RANKL/RANK/OPG**

Костный обмен характеризуется двумя сцепленными процессами — резорбцией и формированием, являющимися результатом взаимодействия костных клеток ОБ и ОК. ОБ играют ведущую роль в модуляции костного ремоделирования. Созревание и дифференцировка ОБ осуществляется под влиянием специфических факторов транскрипции: Cbfa1 (core-binding factor  $\alpha$ ), известный также как RUNX2 (runt related transcription factor) [22]. Рост и функциональная способность ОБ регулируются различными факторами роста, гормонами и цитокинами [23]. ОБ синтезируют костный матрикс и секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых влияют на созревание ОК в основном при помощи двух цитокинов: лиганда ядерного рецептора-активатора кВ (RANKL) и OPG в присутствии макрофагального колоний-стимулирующего фактора (M-CSF). Количество разрушенной костной ткани и степень снижения костной массы фактически зависит от баланса RANKL и OPG.

### **Роль RANKL/RANK/OPG-системы в процессе кальцификации сосудов**

Кальцификация артериальных сосудов является важным патоморфологическим признаком ССЗ, а кальцификация АСБ — завершающей стадией атерогенеза. В одних исследованиях степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с наличием АСБ в сонных артериях, их нестабильностью и высоким риском развития инфаркта миокарда [24]. В других работах показано, что АСБ с плотной кальцинированной покрывкой более устойчива к разрывам по сравнению с бляшкой без отложений кальция. Кальцификация интимы является этапом в процессе развития АС, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-клеток, миграцией ГМК в область формирования АСБ. Активированные моноциты/макрофаги синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, т.к. интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и другие,

способствующие образованию матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют существенную роль в дифференцировке и пролиферации клеток и могут быть причиной дестабилизации и разрыва АБС [25]. Продemonстрировано, что предшественники ОБ являются нормальными компонентами сосудистой стенки, наряду ГМК и эндотелиальными клетками. Происхождение этих клеток из одного ростка объясняет их способность экспрессировать специфические рецепторы, обладающие высоким родством к основным регуляторным белкам остеогенеза и васкулогенеза: OPG, RANKL, КМБ-2,4, ОПН [19, 26].

Известно, что OPG синтезируется не только клетками костной ткани, но и клетками сердечно-сосудистой системы: миокардиоцитами, ГМК артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов. В то время как RANKL, RANK и ОК обнаруживаются только в зоне кальцификации меди, OPG экспрессируется в артериальной стенке и в физиологических условиях [27]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований показали, что OPG выступает основным регулятором депонирования кальция в стенках артерий, однако может только предупреждать развитие кальцификации, но не способствует растворению сформированного кальцината. Маркеры воспаления, высвобождаемые макрофагами, в свою очередь стимулируют синтез OPG, способствующего снижению резорбции кости и сосудистой кальцификации [28].

Для осуществления нормального ремоделирования костной ткани и сосудистой стенки важна не столько концентрация RANKL и OPG в крови или в тканях, сколько соотношение двух цитокинов. В поддержании баланса этих белков важную роль играет трансформирующий фактор роста 1 (TGF- $\beta$ 1). Повышение концентрации RANKL в артериальных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия TGF- $\beta$ 1 на экспрессию OPG. TGF- $\beta$ 1 действует разнонаправлено в сосудистой и костной тканях. В кости TGF- $\beta$ 1 способствует экспрессии OPG ОБ, который связываясь с RANKL, снижает его концентрацию и препятствует росту и дифференцировке ОК. В сосудистой стенке TGF- $\beta$ 1 повышает соотношение RANKL/OPG и как следствие RANKL, связываясь с рецептором на поверхности клеток эндотелия, стимулирует функцию ОБ и активирует процесс кальцификации [20].

В последнее время ряд исследователей выделяют катепсины (сериновые протеазы) как важные факторы развития ССЗ [29]. Активированные моноциты/макрофаги и пенистые клетки помимо воспалительных цитокинов и ММП, высвобождают катепсин К, концентрация которого наиболее высока в АБС и эндотелиальных клетках. Катепсин К, в свою очередь, играет большую роль в процессе адгезии,

#### Рецепторы:

ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , CaSR, VDR

#### Цитокины и антагонисты цитокинов:

IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, OPG, TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$

#### Протеины, ассоциированные с костной тканью:

Коллаген I $\alpha$ -1, матриксный Gla-протеин

#### Другие:

ApoE, Klotho, Wnt signaling pathway

Рис. 1 Кандидаты генов для ОП, ассоциированные с АС.

миграции, активации моноцитов и последующего превращения в макрофаги. Катепсин К приводит к разрушению эластина внеклеточного матрикса, стабилизирующего АБС, что способствует ее разрыву и образованию тромба [30]. Также было продемонстрировано, что снижение высвобождения катепсина К макрофагами значительно замедляет процесс образования АБС. Приведенные результаты исследований дают основание полагать, что катепсин К играет важную роль в формировании атеросклеротического повреждения сосудов, стимулируя дифференцировку моноцитов в макрофаги. Примечательно, что катепсин К, вызывая деградацию коллагена интимы артерий и стимулируя разрастание АБС вплоть до разрыва, одновременно участвует и в разрушении костной ткани, осуществляемой ОК и в деструкции хрящевой ткани [31].

Полагают, что генетические факторы играют не менее важную роль в патогенезе АС и ОП, чем средовые. Идентификация генов-кандидатов позволит более глубоко изучить сходство патогенетических процессов и общие ФР ССЗ и ОП. Доказано, что некоторые гены, кодирующие хорошо известные факторы, ассоциированные с костной тканью, рецепторы и цитокины, вовлечены в патогенез обоих заболеваний (рисунок 1).

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы экспрессируются на клетках костной ткани (ОБ и ОК) и костного мозга и кодируются соответственно генами *ESR1* и *ESR2*. Эстрогены действуют на кость за счет нормализации пролиферации и дифференцировки костных клеток. В ряде исследований были выявлены ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) *ESR1* и *ESR2* (включая *ESR1* PvuII и XbaI полиморфизмы) и риском остеопении. ER- $\alpha$  обнаружены в артериях здоровых женщин, в то время, как у женщин с КБС количество и экспрессия эстрогенных рецепторов были снижены [32].

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) вовлечен в регуляцию кальциевого гомеостаза. ОНП в *CARS* гене (A986S) ассоциируется с высоким уровнем кальция и ростом распространенности

КБС. С другой стороны ОНП были связаны с низкой МПК у пременопаузальных женщин. Во многих исследованиях полиморфизмы рецептора витамина D были ассоциированы с костной массой. Полиморфизм Cdx2 был связан с риском переломов позвонков, хотя это наблюдение не было подтверждено в крупном мета-анализе. Кроме этого, полиморфизм BsmI коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и инфарктом миокарда, подтверждая возможную роль витамина D, как связующего звена между АС и ОП. Полиморфизм гена IL-6 — цитокина, ассоциирован с низкой МПК в предплечье у постменопаузальных женщин, а также с высоким артериальным давлением и повышением сердечно-сосудистого риска у мужчин. Полиморфизм генов-кандидатов ОПГ — A163G, T245G, ассоциирован с остеопоротическими переломами, а полиморфизм T950C и C 1181 связан с возрастанием риска КБС у мужчин. Мутации в гене коллагена I типа ассоциируются с низкой МПК и риском переломов. Кроме того, у индивидуумов с ОНП в *COL1A* гене (rs42524) выявили повышенную частоту инсульта и инфаркта миокарда. Вызывает интерес и *Klotho* ген, дефект в котором у мышей приводит к развитию АС и увеличению толщины КИМ. ОНП в этом гене (G395A) у людей одновременно ассоциировался с КБС и потерей МПК, будучи вовлеченным в патофизиологию снижения костной массы. Открытие у *Klotho* гена разных векторов влияния позволяет рассматривать его в качестве мишени для разработки новых терапевтических подходов в лечении ССЗ и костной патологии [33].

В последнее время активно изучается полиморфизм гена аполипопротеина Е (*APOE*). Убедительно доказано, что он связан с гипертензией, АС и ССЗ. В ряде исследований полиморфизм *APOE* был ассоциирован с низкой МПК и риском переломов, однако в недавнем мета-анализе не удалось подтвердить независимую связь между полиморфизмами *APOE*, МПК и риском переломов [34].

В настоящее время проведено много клинических исследований, в которых была показана независимая от возраста ассоциация между кальцификацией сонных артерий, КА, брюшной аорты и снижением костной массы [35–38]. Причем в многолетних наблюдательных исследованиях, продолжающихся 9 лет и 25 лет (последнее — ветвь Фремингемского исследования), степень выраженности кальциноза аорты сильно коррелировала со степенью костных потерь [39, 40]. Наличие кальция в сонных артериях определяли с помощью ультразвукового исследования, а кальцификацию КА и аорты — на компьютерной томографии с использованием количественного Индекса Агатстона. Коронароангиография имеет крайне низкую чувствительность по выявлению кальциноза

КА и с этой целью не применяется. Согласно пилотному исследованию с участием 88 практически здоровых лиц, прогрессирование кальцификации КА происходит на 22–54% в год [41]. Результаты работы свидетельствовали в пользу мнения, что депозиты кальция в интима сосуда сами по себе могут индуцировать воспаление и дальнейшее прогрессирование кальцификации. Примечательно, что потери костной массы с возрастом >45 лет составляют 1% в год, а при развитии ОП достигают 3–5%.

Эстрогенный дефицит является общим медиатором в повреждении сосудистой и костной систем. Снижение концентрации эстрогенов при наступлении менопаузы играет важную роль. Ранее было отмечено, что нарастание кальцификации, как и снижение МПК, происходит более интенсивно у женщин в период менопаузы и ранней постменопаузы, по сравнению с женщинами в позднем постменопаузальном периоде. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выраженная кальцификация КА и аорты была выявлена у женщин с низкой МПК и сохранялась после поправки на возраст и ФР, а значимая ассоциация высокого кальциевого индекса, измеренного с помощью компьютерной томографии, с ОП отмечалась у мужчин и женщин [37]. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, была отмечена негативная корреляция между объемом костной ткани, оцененного при помощи костной биопсии, и кальциевым индексом в КА, которая не зависела от возраста и продолжительности нахождения на диализе [42]. Авторы считают, что профилактика потерь костной массы будет способствовать предотвращению сосудистой кальцификации у пациентов, находящихся на диализе.

На моделях животных и в наблюдательных исследованиях у людей показали, что ригидность сосудистой стенки не всегда является признаком раннего АС, и кальцификация медиальной оболочки артерий может быть важной детерминантой сосудистой жесткости. В последнее время значительно увеличилось количество исследований, где рассматриваются параметры сосудистой ригидности, такие как, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) или индекс аугментации (ИА) в связи с МПК. В других исследованиях прослеживалась связь утолщения КИМ в сонных артериях с ОП. У японских женщин в постменопаузальном периоде, имеющих в анамнезе низкоэнергетические переломы, через 10 лет наблюдения толщина КИМ увеличилась значительно больше, чем у женщин без переломов [43]. В одномоментном исследовании, выполненном ранее, изучали связь между параметрами субклинического АС и сосудистой жесткости у женщин в постменопаузе в отсутствие клинических проявлений АС, заболеваний и приема препара-

ратов, способствующих снижению костной массы. Риск снижения костной массы и развития ОП достоверно возрастал в 2-4 раза при повышенных значениях толщины КИМ, ИА, СРПВ и при наличии АСБ в сонных артериях. Однако в многофакторном регрессионном анализе только ИА и толщина КИМ выступали независимыми ФР ОП, в то время как СРПВ и наличие АСБ вносили вклад в снижение МПК независимо от других факторов [44]. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по видимому, объясняется вовлечением мелких сосудов-артериол при ОП. Кроме этого, при исследовании связи показателей сосудистой жесткости и МПК с биологическими маркерами старения, короткие теломеры повышали вероятность утолщения КИМ в 10 раз и наличия жестких артерий в 5-7 раз. Несмотря на то, что короткие теломеры более чем в 2 раза чаще встречались у пациентов с низкой костной массой, в дальнейшем не был подтвержден независимый характер связи МПК и длины теломер. Результаты исследования свидетельствовали в пользу того, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием, а не процессом естественного старения [45].

В отличие от здоровых женщин в постменопаузе у здоровых мужчин  $\geq 55$  лет не было обнаружено ассоциаций между МПК и сосудистой жесткостью [46]. В другом исследовании у мужчин с гипертонической болезнью МПК негативно ассоциировалась с СРПВ и была расценена как предиктор сосудистой жесткости [47]. В ряде наблюдательных исследований у людей было установлено, что СРПВ не ассоциируется с толщиной КИМ и наличием некальцифицированных атером, однако была выявлена значимая связь между СРПВ и кальцифицированными АСБ при ультразвуковом исследовании. Существует предположение, что на жесткость сосудистой стенки влияет не количество АСБ, а их склонность к депонированию кальция.

Среди английских близнецов (395 — монозиготных и 504 — дизиготных) из Великобритании не было найдено связей между МПК позвоночника/проксимального отдела бедра и СРПВ/количеством АСБ в сонных и бедренных артериях и положительная, хотя и слабая корреляция между МПК и КИМ, которая сохранялась после поправки на тип близнецов и прием антигипертензивной терапии. Примечательно, что корреляция была значимо выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, что предполагает влияние генетических факторов на эти связи. Наследственная детерминация формирования АСБ составила 5%, кальцификации АСБ — 61%, а снижения МПК бедра — 82%, МПК позвоночника — 77% [48]. Таким образом, артериальная кальцификация, как и МПК, в значительной степени имеют генетическую предрасположенность. Отсутствие генетической детерминации

некальцифицированной АСБ и ее связи с СРПВ свидетельствует о том, что кальцифицированная АСБ, по-видимому, не является следствием прогрессирования первичной атеромы, а представляет собой новый самостоятельный морфологический субстрат.

В исследовании [49] была подтверждена корреляция АС и ОП в общей популяции и одновременное прогрессирование деструктивных процессов в сосудистой и костной тканях, приводящих к фатальным и нефатальным сосудистым осложнениям и риску переломов. В другом исследовании те же авторы выявили выраженную корреляцию между МПК позвоночника и проксимального отдела бедра и СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте, отражающую сосудистую жесткость. С помощью анализа ROC-кривых продемонстрировали, что МПК бедра выступала более весомым предиктором смертности от сердечно-сосудистых инцидентов, чем СРПВ [50].

## Заключение

В настоящее время убедительно показано, что кальцификация сосудистой стенки и АСБ происходит под влиянием различных факторов, принимающих участие и в костном ремоделировании. Сосудистый кальцификат независимо от локализации в сосудистой стенке (интима или медиа) состоит из тех же элементов, что и костная ткань. Накопление данных о связи АС и ОП в экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях дает все больше оснований считать эти заболевания коморбидными из-за наличия общих патогенетических механизмов кальцификации АСБ, снижения эластичности артерий и потери костной массы. В клинических исследованиях показана обратная связь между показателями сосудистой жесткости и субклинического АС у здоровых женщин в перименопаузе. В то же время у здоровых мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет подобной связи обнаружено не было, а обнаруживалась она только при наличии ССЗ или ФР, таких как гипертония.

Включение рентгеновской денситометрии наряду с методами оценки сосудистой жесткости и субклинического АС в стандарты диспансеризации женщин в перименопаузе позволит стратифицировать риски осложнений АС и ОП и рекомендовать профилактический прием препаратов, повышающих МПК и снижающих сосудистую ригидность. Наличие общей патогенетической основы ССЗ, обусловленных АС, и ОП могут способствовать открытию новых мишеней для одновременной терапии.

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

## Литература

- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Hokus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013;381(9873):1211-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)60598-X.
- Zaki ME, Hussien FH, Banna RA. Osteoporosis among ancient Egyptians. *Int J Osteoarchaeol*. 2009;19:78-89.
- Vertkin AL. Comorbid patient. A guide for practitioners. М.: Эксмо. 2015;5:84 p. ISBN: 978-5-699-83378-8. (In Russ.) Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. 2015;5:84с. ISBN: 978-5-699-83378-8.
- Riefkohl EZ, Pharm D, Heather L, et al. Medication and falls in the Elderly: A review of the evidence and practical considerations. *P&T*. 2003;28(11):724-33.
- Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:587-98. doi:10.1038/nrrheum.2012.120.
- Bandeira E, Neves AP, Costa C, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in man with type 2 diabetes. *J Clin Densitom*. 2012;15:55-60. doi:10.1016/j.jocd.2011.07.002.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term Prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,243 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1860-70. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.079.
- Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, et al. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001;87(12):1335-9.
- Sanros LL, Cavalcanti TB, Bandeira FB. Vascular effects of bisphosphonates — a systematic review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012;5:47-54. doi:10.4137/CMED.S10007.
- Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12: 555-60.
- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:686-96. doi:10.1152/ajpendo.00552.2003.
- Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med*. 2010;268:483-92. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02264.x.
- Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, et al. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2008;47:55-62. doi:10.1016/j.jvs.2007.09.058.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:148-57. doi:10.1038/ki.2008.130.
- Somjen D, Weisman Y, Kohen F, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$  hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-71. doi:10.1161/01.CIR.0000160353.2792770.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11. doi:10.1161/circulationaha.107.706127.
- Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;19:1799-807. doi:10.3945/ajcn.2008.27338.
- Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANK-OPG system and growth factors. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;3(1-2):36-43.
- Heymann MF, Herrison F, Dovaine JM, et al. Role of the RANK-RANK-OPG triad in calcification of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds. *Cytokine*. 2012;58(2):300-6. doi:10.1016/j.cyt.2012.02.004.
- Caidachl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc Biol*. 2010;30(9):1684-86. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208843.
- Duan XY, Yuan M, Ma Y. Effect and mechanism of Omentin on the differentiation of osteoblasts into calcifying vascular smooth muscle cell. *Chin J Osteopor*. 2015;21(3):269-74.
- Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2. *Osteoimmunology* 2010;658(1):43-9. doi:10.1007/978-1-4419-1050-95.
- Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008; 61(5):577-87. doi:10.1136/jcp.2007.048868.
- Sage AP, Tintut J, Demer LL, et al. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):528-36. doi:10.1038/nrcardio.
- Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(34):121-2. doi:10.1093/eurheartj/ehi639.
- Demer LL, Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22): 2938-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161.
- Crockett JC, Rodgers M J, Coxon FP, et al. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci*. 2011;124(7):991-8. doi:10.1242/jcs.063032.
- Pardoli E, Van Dijke P. TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):195-213. doi:10.7150/ijbs.3805.
- Bai L, Lutgens E, Heenemann S. Catepsins in atherosclerosis. Molecular and cellular mechanisms. Eds. Geprge S.J., Johanson J., Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2010; 173-92.
- Hofnagel O, Robenek H. Catepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):242-3. doi:10.1093/cvr/cvn343.
- Wilson SR, Petersilco C, Saftig P, et al. Catepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *J Biol Chem*. 2009;284(4):2584-90.
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-70. doi:10.1172/JCI27987.
- Debby den Uyl, Mike TN, Lilian HD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R5. doi:10.1186/ar3224.
- Peter I, Crosier MD, Yoshida M, et al. Associations of APOE gene polymorphisms with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011;4(22):1199-209. doi:10.1007/s00198-010-1311-5.
- Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone miner density in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2008;31:1191-7. doi:10.1291/hyres.31.1191.
- Frost ML, Grella R, Millasseau SC, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:112-20. doi:10.1007/s00223-008-9153-2.
- Hyder LA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:186-94. doi:10.1093/aje/kwn303.
- Choi SH, An JH, Lim S, et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre and postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 2009;71:644-65. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x.
- Kiel DP, Kaupilla L, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68:271-6.
- Samelson EJ, Cupples LA, Broe KE, et al. Vascular calcification in middle-age and long-term risk of hip fracture: the Framingham Study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1449-54. doi:10.1359/jbmr.070519.
- Budoff MJ, Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography. *Am J Cardiol*. 2001;88(2A):46-50. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.035.
- Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, et al. Low bone volume — a risk factor for coronary calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:350-5. doi:10.2215/CJN.01870408.
- Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2009;20:53-60. doi:10.1007/s00198-008-0633-z.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vascular stiffness parameters and subclinical atherosclerosis with bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;2:51-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;2:51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
- Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Bone mineral density and vascular wall condition depending on the status of replicable cellular aging in postmenopausal women. *Osteoporosis and osteopathy*. 2015;3:12-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Остеопороз и остеопатия. 2015; 3: 12-6.
- Kim LN, Jang HM, Kim SK, et al. Association of Arterial Stiffness and Osteoporosis in Healthy Men Undergoing Screening Medical Examination. *J Bone Metab*. 2014;21(2):133-41. doi:10.11005/jbm.2014.21.2.133.
- Xue-Song Li, Xui He, Yi lin-Shao, et al. Bone Mineral Density Is Negatively Associated With Arterial Stiffness in Men With Hypertension. *J Clin Hypertension*. 2016;11(18):1106-11. doi:10.1111/jch.12848.
- Cecelia M, Jiang B, Bevan L, et al. Arterial stiffness relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. *JACC*. 2011;57(13):1480-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.079.
- Avramovski P, Avramovska M, Lasaverski M, et al. Femoral neck and spine bone mineral density-surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(3):202-9. doi:10.5152/akd.2015.6016.
- Avramovski P, Avramovska M, Sikole A. Bone strength and arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J Osteopor*. Volume 2016; Article ID 7030272, 10 pages. doi:10.1155/2016/7030272.



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

# 36

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов<sup>1,2</sup>

## Чтобы больше времени не думать о давлении

## Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов<sup>1,3,4</sup>

**Ордисс®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина – препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению); внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): часто – головокружение, головная боль, слабость; часто – респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто – выраженное снижение АД; часто – нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**Ордисс Н®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): головокружение; гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия; головокружение, вертиго; слабость; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S, et al. Blood Pressure. 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kaya Y, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, омесартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H, et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. CAN-RU-00068-DOK-PRHAM

