

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

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

№ 5, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

www.scardio.ru 

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

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

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

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

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

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

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

Ответственный переводчик
Таратухин Е. О., Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 17 5'2018

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Глезер М. Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко 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. Б. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва,
Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3
тел./факс: +7 (495) 623 93 84;
+7 (495) 553 69 53
e-mail: oganov@gnicpm.ru

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (985) 768 43 18;
факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Preventive Medicine

Scientific peer-reviewed
medical journal

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 3,940
Impact-factor (2016) 1,403

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 – for individual subscribers
42524 – for enterprises and organizations

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Taratukhin E. O., Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.17 5'2018

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Glezer M. G. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjavich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (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

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja509;
tel. +7 (985) 768 43 18;
fax +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В., Сарычева А. А., Сафарян А. С.
Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией впервые обратившихся к врачу

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.
Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью

Инфаркт миокарда

Иванов М. В., Попович М. И., Чебан Л. М., Попович И. М., Иванов В. М., Кобец В. А.
Предикторная значимость биомаркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда

Аритмии сердца

Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Дупляков Д. В., Кокорин В. А.
Прогностические маркеры развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты наблюдательной программы “ФАКЕЛ”)

Хроническая сердечная недостаточность

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Полунина О. С.
Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Гракова Е. В., Тепляков А. Т., Копьева К. В., Ахмедов Ш. Д., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В.
Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда

Попов Е. А., Полунина Е. А., Воронина Л. П., Полунина О. С., Белякова И. С.
Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью

Метаболический синдром

Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Фролова Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.
Кластеры и компоненты метаболического синдрома — ассоциации с распространенностью депрессии среди мужчин открытой городской популяции

Сердечно-сосудистая реабилитация

Лямина Н. П., Котельникова Е. В.
Медико-технологические аспекты реабилитационного консультирования с позиций “электронного” здравоохранения

Contents

Original articles

Arterial hypertension

5 Nebieridze D. V., Kamyshova T. V., Sarycheva A. A., Safaryan A. S.
Cardiovascular risk profile in patients with arterial hypertension who first seek medical attention

11 Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.
Relation of smoking and endothelial dysfunction markers in systemic hypertension

Myocardial infarction

17 Ivanov M. V., Popovich M. I., Cheban L. M., Popovich I. M., Ivanov V. M., Kobets V. A.
Predictor value of the inflammation biomarkers regarding the post-infarction remodeling of myocardium

Arrhythmias

25 Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V., Kokorin V. A.
Predictive markers of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (the results of observational program “FAKEL”)

Chronic heart failure

34 Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Polunina O. S.
Analysis of levels of oxidative stress markers depending on the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure

40 Grakova E. V., Teplyakov A. T., Kopieva K. V., Akhmedov Sh. D., Ogurkova O. N., Soldatenko M. V.
Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization

47 Popov E. A., Polunina E. A., Voronina L. P., Polunina O. S., Belyakova I. S.
Analysis of inflammatory marker levels in patients with chronic heart failure

Metabolic syndrome

53 Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Frolova E. Yu., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.
Clusters and components of the metabolic syndrome are associations with the prevalence of depression in open urban male population

Cardiovascular rehabilitation

59 Lyamina N. P., Kotelnikova E. V.
Medical technology in rehabilitational counseling from the “Electronic Healthcare” perspective

Эпидемиология и профилактика

Сумин А. Н., Райх О. И., Коков А. Н., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. 65

Ассоциация кальциноза коронарных артерий с психологическим дистрессом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области

Исследования, мета-анализы, регистры

Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы регистра “ПРОФИЛЬ” 72

Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”)

Обзоры

Остроумова О. Д., Черняева М. С. 79

Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю. 92

“Парадоксы ожирения”: основные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии

Мнение по проблеме

Резник Е. В., Никитин И. Г. 99

Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии (текст доступен в электронной версии <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-99-119>)

Epidemiology and prevention

Sumin A. N., Raikh O. I., Kokov A. N., Indukaeva E. V., Artamonova G. V.

Coronary calcinosis and psychological distress association, by the data from ESSE-RF study in Kemerovskaya Region

Research, meta-analyses, registers

Lukina Yu. V., Dmitrieva N. A., Kutishenko N. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu. on behalf of the workgroup of the “PROFILE” registry

The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry “PROFILE”)

Reviews

Ostroumova O. D., Chernyaeva M. S.

Antihypertension drugs in prevention of cognition disorder and dementia: focus on calcium channel blockers and diuretics

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilova O. Yu.

“Obesity paradoxes”: main causes of an “inverse” cardiovascular epidemiology

Opinion on a problem

Reznik E. V., Nikitin I. G.

New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines (text is available in electronic version <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-99-119>)

Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией впервые обратившихся к врачу

Небиеридзе Д. В.¹, Камышова Т. В.¹, Сарычева А. А.², Сафарян А. С.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Москва;

²Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Цель. Объективная оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), впервые обратившихся к врачу в первичном звене здравоохранения.

Материал и методы. В исследование включены 300 пациентов 40-65 лет с устойчивым повышением артериального давления, впервые обратившихся на прием по поводу АГ. Всем пациентам проводили врачебный осмотр, сбор анамнеза для выявления факторов риска, измерение артериального давления и антропометрическое исследование, биохимический анализ крови с определением общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, глюкозы, на основании чего определялся риск по SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). После оценки риска всем пациентам была проведена эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение микроальбуминурии для выявления пораженных органов-мишеней (ПОМ). По результатам комплексного обследования реклассифицировали риск с учетом наличия ПОМ.

Результаты. Исследование показало, что у пациентов, впервые обратившихся на прием к врачу с устойчивой АГ, имеется большое число факторов риска и их сочетаний, среди которых наиболее часто встречаются дислипидемии (89,3%), курение (37,7%) и ожирение (28,3%). У пациентов с АГ, впервые обратившихся на прием к врачу, без клинических признаков атеросклероза, часто диагностируют

различные ПОМ, такие как гипертрофия левого желудочка — 67,3%, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий — 46,3%, атеросклеротические бляшки в сонных артериях — 34,7%, микроальбуминурия — 25,3%, а также различные их сочетания. После комплексного обследования структура ССР пациентов меняется в сторону его увеличения. У 60% пациентов низкого и среднего риска по SCORE происходит реклассификация риска в сторону высокого риска.

Заключение. Одной из важнейших задач современного здравоохранения в России является повышение эффективности систем стратификации ССР, а также необходимость разработки нового алгоритма и пересмотра стандартов обследования первичных пациентов с АГ на амбулаторном этапе, с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, риск по шкале SCORE, поражение органов-мишеней, реклассификация риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):5-10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-5-10>

Поступила 23/08-2018

Принята к публикации 05/09-2018

Cardiovascular risk profile in patients with arterial hypertension who first seek medical attention

Nebieridze D. V.¹, Kamysheva T. V.¹, Sarycheva A. A.², Safaryan A. S.¹

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ²Clinical Hospital № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. Objective assessment of cardiovascular risk (CVR) in patients with arterial hypertension (AH), who first contact with primary care setting.

Material and methods. 300 patients (age 40-65 years) with sustained increase in arterial pressure and first seek medical attention were included in the study. All patients underwent medical examination, history taking to identify risk factors, blood pressure measurement and anthropometric research, biochemical blood assay to estimate levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, glucose. Based on the specified parameters, the risk was determined by SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). After the risk assessment, all patients underwent an echo-cardiography, duplex ultrasonography screening of the brachiocephalic arteries and determination of microalbuminuria to detect target organ damage. According to results of a complex survey, the risk was reclassified based on the presence of target organ damage.

Results. The study showed that patients with sustained AH who first seek medical attention have a large number of risk factors and their combinations, among which the most common are dyslipidemia (89,3%), smoking (37,7%) and obesity (28,3%). Patients with AH who first seek medical attention without clinical signs of atherosclerosis often have various disorders of target organs, such as left ventricular hypertrophy — 67,3%, thickening of carotid intima-media complex — 46,3%, atherosclerotic plaques in carotid arteries — 34,7%, microalbuminuria — 25,3%, as well as different combinations thereof. After a complex examination, the CVR profile of patients changes increases. According to SCORE 60% of patients with low and mean risk is reclassified to high risk.

Conclusion. One of the most important tasks of health care system in Russia is to increase the efficiency of the CVR stratification systems, as well as to develop a new standards of examination of patients with AH on an outpatient stage, in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tkamysheva@gnicpm.ru

Тел.: +7 (926) 209-90-09

[Небиеридзе Д. В. — д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Камышова Т. В.* — к. м. н., с. н. с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-1241-7116, Сарычева А. А. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-6019-1142, Сафарян А. С. — к. м. н., в. н. с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388].

Key words: arterial hypertension, SCORE, target organ damage, risk reclassification.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):5–10
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-5-10>

Nebieridze D.V. ORCID: 0000-0002-5265-3164, Kamyshova T.V. ORCID: 0000-0002-1241-7116, Sarycheva A.A. ORCID: 0000-0001-6019-1142, Safaryan A.S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВР — высокий риск, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХС — гиперхолестеринемия, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, НР — низкий риск, ОВР — очень высокий риск, ОХС — общий холестерин, ПОМ — поражение органов-мишеней, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, УР — умеренный риск, ФР — факторы риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного здравоохранения, являясь важнейшим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяющих высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) во всем мире. Распространенность АГ в современном обществе составляет от 30% до 45%. В России повышенные цифры артериального давления (АД) отмечаются у 40% мужчин и женщин >18 лет [1]. В связи с этим, основой эффективного снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) и предупреждения ССО является своевременное выявление АГ и ее лечение. Для выбора адекватной тактики ведения пациента необходимо уточнить группу риска, что требует полноценного обследования, направленного, в первую очередь, на выявление сопутствующих ФР и поражения органов-мишеней (ПОМ), т.к. наличие любого ПОМ определяет группу высокого риска (ВР), что требует немедленного медикаментозного вмешательства в виде комбинированной терапии. По результатам ряда российских эпидемиологических исследований у больных АГ имеется, как правило, не один, а несколько ФР, среди которых наиболее часто встречаются гиперхолестеринемия (ГХС), курение и ожирение [2]. Сопутствующая ГХС и избыточный вес при АГ диагностируется в 80% случаев, до 50% пациентов имеют наследственную отягощенность [3]. Однако, согласно регистру “Российского кардиологического научно-производственного комплекса” МЗ РФ, большинство пациентов с АГ не обследуются с целью выявления сопутствующих ФР и ПОМ. Таким образом, происходит недооценка реального риска, и большинство пациентов ВР пропускают, и они не получают необходимого лечения [4]. Согласно ряду исследований активное обследование пациентов с АГ без клинических проявлений атеросклероза довольно часто позволяют выявить различные ПОМ. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у пациентов с АГ, низкого и умеренного риска (НР и УР), при ультразвуковом исследовании сонных артерий в 66% случаев выявляется субклинический атеросклероз [5, 6].

У большинства пациентов с АГ и различными компонентами метаболического синдрома без клинических проявлений атеросклероза, выявляется один из трех ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурия (МАУ) и/или субклинический атеросклероз сонных артерий [7]. Однако подобные исследования крайне немногочисленны, и вопрос о частоте диагностики различных субклинических ПОМ, а, следовательно, и о величине истинного риска ССО у разных групп пациентов с АГ недостаточно изучен.

В связи с этим, основной целью исследования являлась объективная оценка ССР у больных АГ, впервые обратившихся к врачу в первичном звене здравоохранения.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе консультативно-поликлинического отделения ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ г. Москвы. В исследование были включены 300 пациентов в возрасте 40–65 лет с устойчивым повышением АД — АД \geq 140/90 мм рт.ст. при офисном и АД \geq 135/85 мм рт.ст. при домашнем измерении, не менее чем трехкратном определении на обеих руках, впервые обратившихся на прием по поводу АГ. Среди включенных в исследование — 189 мужчин (63,0%) и 111 женщин (37,0%). В исследовании участвовали пациенты с АГ, которые ранее не получали антигипертензивного лечения и не принимали антигипертензивных препаратов экстренной помощи. В исследование не включали пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, клинического атеросклероза любой этиологии, наличием сахарного диабета, с пороками сердца и другими хроническими, в т.ч. онкологическими заболеваниями. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам (n=300) проводили антропометрическое исследование, общий врачебный осмотр, сбор анамнеза, направленный на выявление ФР, длительность АГ, измеряли АД. У пациентов определяли частоту основных ФР: курение, отягощенная наследственность, низкая физическая активность, повышение индекса массы тела (ИМТ) \geq 30, абдоминальное ожирение, биохимический анализ крови с определением общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), глюкозы. На основании полученных данных (возраста, пола, статуса курения, уровня АД и ОХС) определяли риск ССЗ

по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Согласно стратификации риска риск <1% считался НР, от 1 до 5% — УР, от 5% до 10% — высокий (ВР) и ≥10% — очень высокий (ОВР).

После оценки риска по шкале SCORE всем пациентам была выполнена эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение МАУ с целью выявления ПОМ. По результатам комплексного обследования реклассифицировали риск с учетом наличия ПОМ.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) и Microsoft Office Excel 2007. Были применены описательная статистика, методы параметрической и непараметрической статистики. Для характеристики качественных переменных результаты представлены в виде долей (процентов). При определении статистической значимости различных величин и сравнения двух исследуемых групп использовали t-критерий Стьюдента (для значений с нормальным распределением), и непараметрический метод — тест U-критерий Манна-Уитни.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных больных (n=300) представлена в таблице 1. Средний возраст — 53,29±5,83 года. Средний возраст женщин составил 53,81±5,95, мужчин — 52,97±5,74; >50% пациентов оказались в возрастной категории 50-59 лет, а самая малочисленная группа (7,33%) пациентов — 40-44 года. Длительность течения АГ в среднем составила 3,65 (±0,75) лет. У более чем половины пациентов — 75,25% (n=219), длительность анамнеза повышенных цифр АД <5 лет. Средне значение систолического АД (n=300) — 155,28±9,40 мм рт.ст., диастолического АД (n=300) — 96,06±12,35 мм рт.ст.

Оценка частоты распространенности основных ФР показала, что наиболее распространенным ФР является дислипидемия — 89,34%, достаточно часто встречается низкая физическая активность — 64,33%, ожирение — 28,33% и курение — 37,66% (рисунок 2). Следует отметить, что >90% пациентов

имели хотя бы один ФР. Большинство больных имели различные сочетания ФР.

На основании результатов обследования всем пациентам был рассчитан десятилетний ССР по шкале SCORE (рисунок 3). Среднее значение показателя ССР составило 5,72±4,79. Наиболее многочисленную группу составили пациенты, имеющие УР — 130 (43,33%) человек, наименьшее число паци-



Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ЭхоКГ — эхокардиография, ДС БЦА — дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (n=300)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	189 (63,0%) 111 (37,0%)
Возраст (годы) [°]	53,29±5,83
АГ длительность, лет [°]	3,65±0,75
Длительность АГ <5 лет, n (%)	219 (75,25%)
САД (мм рт.ст.) [°]	155,28±9,40
ДАД (мм рт.ст.) [°]	96,06±12,35
ИМТ, кг/м ² [°]	28,61±3,91
ОТ, см [°]	93,33±13,07
ОХС, ммоль/л [°]	6,1±0,89
ЛНП, ммоль/л [°]	4,17±0,97
ЛВП, ммоль/л [°]	1,11±0,46
ТГ, ммоль/л [°]	3,02±2,27
Глюкоза крови натощак, ммоль/л [°]	5,41 ±0,67
Креатинин, мкмоль/л [°]	88,67±12,51
Суммарный ССР по SCORE [°]	5,72±4,97

Примечание: [°] — M±σ, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОТ — окружность талии.

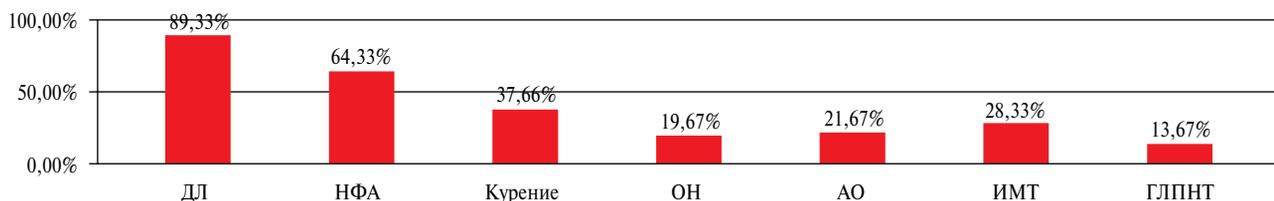


Рис. 2 Частота основных ФР у исследуемых пациентов (n=300).

Примечание: ДЛ — дислипидемия, НФА — низкая физическая активность, ОН — отягощен наследственностью, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ ≥30 (ожирение), ГЛПНТ — глюкоза плазмы натощак — 5,6-6,9 ммоль/л.

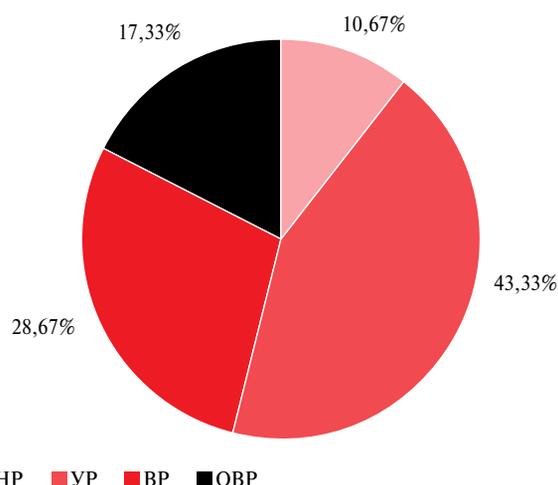


Рис. 3 Распределение пациентов с ССР, рассчитанном по SCORE.

ентов имели HP — 32 (10,67%) пациента, BP у 86 (28,67%) и OBP у 52 (17,33%) пациентов.

Анализ показателей, полученных при проведении инструментальных исследований, продемонстрировал высокую распространенность ПОМ среди обследованных пациентов. Согласно эхокардиографии, ГЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) >115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, была выявлена у 67,33% (n=202) пациентов. Среднее значение показателя ИММЛЖ составило $112,98 \pm 9,74$ г/м², толщина задней стенки ЛЖ — $1,16 (\pm 0,17)$ см, толщина межжелудочковой перегородки — $1,19 (\pm 0,21)$ см. Кроме того, оценивалось наличие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) (E/A <1), как предиктор развития кардиофиброза ЛЖ. ДДЛЖ у исследуемых пациентов имела место в 53,50% (n=159) случаев. По данным дуплексного сканирования сонных артерий увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) $\geq 0,9$ мм было обнаружено у 139 испытуемых, что составило 46,33% случаев. Оценка частоты распространения атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях показала (n=300), что АСБ были выявлены у 104 (34,67%) пациентов. У 25,33% (n=76) пациентов имела место МАУ. Среднее значение МАУ составило $17,06 \pm 12,89$.

Распространенность ПОМ у пациентов в различных группах ССР, рассчитанного по SCORE,

представлена в таблице 2. У пациентов UP при сравнении с пациентами HP частота ГЛЖ на 46,73% выше — 59,23% vs 12,51%, что статистически значимо (p $<0,001$). У пациентов BP ГЛЖ диагностировали в 83,72%, и у пациентов BP — 94,23% (p=0,05). У пациентов HP — ДДЛЖ имела место у 40,7% (n=13), у пациентов UP — у 49,2% (n=64), у пациентов BP — у 62,8% (n=5) и среди пациентов OBP — ДДЛЖ обнаружена у 53,85% (n=28). У пациентов BP и OBP увеличение КИМ встречалось одинаково часто, в 55,81% (n=48) и 55,77% (n=29) (p=0,10), но при сравнении с пациентами HP, где толщина КИМ $>0,9$ мм встречалась в 15,63% (n=5) случаев, различия достоверны (p $<0,001$). У пациентов UP толщина КИМ $>0,9$ мм выявлена в 43,85% (n=57), что достоверно чаще при сравнении с пациентами HP — 15,63% (p $<0,001$). Наиболее часто АСБ находили у пациентов OBP — 46,15% (n=24), это достоверно чаще (p $<0,001$), чем у пациентов HP — 6,25% (n=2). У пациентов UP АСБ определяли в 37,69% (n=49) случаев, а у пациентов BP в 34,89% (n=30) случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов HP 6,25% (n=2) (p $<0,001$). При сравнении частоты АСБ у пациентов, имеющих BP и OBP, АСБ встречались одинаково часто (p=0,19). МАУ у пациентов с HP редко имела место — 3,13% (n=1), у пациентов UP — 15,58%, у пациентов BP и OBP — 34,88% (n=30) и 50% (n=26), соответственно. Среднее значение МАУ у пациентов HP — $9,38 (\pm 8,68)$, у пациентов UP — среднее значение МАУ $14,77 \pm 10,76$, у пациентов BP — среднее значение МАУ составило $19,23 \pm 13,85$, у пациентов OBP среднее значение МАУ — $23,94 \pm 14,50$.

Следует отметить, что значительная часть пациентов имела различные сочетания ПОМ, причем не только среди пациентов BP и OBP. Достаточно часто различные сочетания ПОМ были выявлены у пациентов HP и UP. Результаты представлены в таблице 3.

Оценка совокупной частоты распространения ПОМ продемонстрировала, что различные ПОМ встречались у 18,75% пациентов HP и у 73,08% пациентов UP.

Детальное обследование больных АГ, выполненное с целью диагностики субклинического ПОМ, существенно изменило стратификацию риска у обследованных пациентов. Распределение пациен-

Таблица 2

Частота ПОМ у пациентов с различным риском по SCORE

	HP по SCORE <1%	UP по SCORE ≥ 1 <5%	BP по SCORE $\geq 5\%$ <10%	OBP по SCORE $\leq 10\%$
Количество пациентов, n (%)	32 (10,7%)	130 (43,3%)	86 (28,7%)	52 (17,3%)
ИММЛЖ >115 г/м ² у мужчин, >95 г/м ² у женщин	12,5%	59,2%	83,7%	94,2%
КИМ $>0,9$, мм	15,6%	43,9%	55,8%	55,7%
Наличие АСБ	6,3%	37,7%	34,9%	42,2%
МАУ	3,1%	15,4%	34,9%	50%

Таблица 3

Частота сочетания ПОМ у пациентов с различным риском по SCORE

	КИМ >0,9 + АСБ + ГЛЖ, %, (n)	КИМ >0,9 + АСБ + МАУ, %, (n)	МАУ + ГЛЖ, %, (n)	КИМ >0/9 + ГЛЖ, %, (n)
НР, SCORE <1%	15,6% (5)	6,3% (2)	1,9% (1)	6,25% (2)
УР, SCORE ≥1% <5%	41,5% (54)	13,9% (12)	59,2% (77)	3,1% (41)
ВР, SCORE ≥5% <10%	19,8% (17)	14,0% (12)	30,2% (26)	51,2% (44)
ОВР, SCORE ≥10%	32,7% (17)	76,9% (40)	40,1% (25)	51,9% (27)

тов по ССР до и после комплексного обследования представлены на рисунке 4. После реклассификации риска с учетом ПОМ, достоверно увеличилось количество пациентов, имеющих ВР, на 33,66%, с 28,67% (n=86) пациентов до 62,33% (n=187) пациентов (p<0,001). Количество пациентов НР уменьшилось с 10,32% (n=32) пациентов до 8,67% (n=26). Количество пациентов УР уменьшилось достоверно с 43,33% до 11,67% (p<0,001), количество пациентов, имеющих ОВР, не изменилось.

Таким образом, после комплексного обследования структура ССР пациентов изменилась в сторону его увеличения. У 60% пациентов НР и УР по SCORE происходит реклассификация риска в сторону ВР.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у пациентов, впервые обратившихся к врачу с устойчивой АГ, имеется большое число ФР и их сочетаний, среди которых наиболее часто встречаются дислипидемии (89,3%), курение (37,7%) и ожирение (28,3%), что согласуется с результатами других работ [2]. Распространенность таких ФР, как курение и высокий ИМТ, среди больных АГ по данным национального регистра составляет для мужчин 76,5% и 60,1% для женщин [4]. По данным исследования NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) у 64% пациентов с АГ отмечают нарушения липидного обмена. У 47% больных с ГХС отмечается АГ. Сочетание АГ и ГХС на 60% определяет риск преждевременной смерти от ССЗ. Однако эффективный медикаментозный контроль АГ, а также коррекция основных модифицируемых ФР по-прежнему остаются на низком уровне. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что в РФ, несмотря на наличие большого арсенала современных антигипертензивных препаратов и того, что уровни АД легко регистрируются, только у 23,2% мужчин и 18,8% женщин с АГ достигаются целевые уровни АД [8]. По данным исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study) даже у пациентов ОВР, находящиеся на терапии статинами, достижение целевого уровня ХС ЛНП в первичном звене здравоохранения в российских городах составляет ≤12% [9].

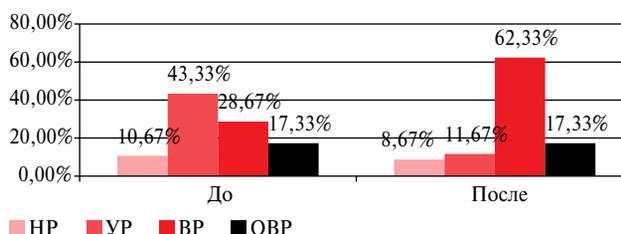


Рис. 4 Распределение пациентов по ССР до и после комплексного обследования.

Представленное исследование показало, что у пациентов с АГ, впервые обратившихся на прием к врачу, без клинических признаков атеросклероза, часто диагностируются различные ПОМ, такие как ГЛЖ (67,3%), утолщение КИМ сонных артерий (46,3%), АСБ в сонных артериях (34,7%), МАУ (25,3%), а также различные их сочетания. Полученные данные подтверждаются имеющимися немногочисленными исследованиями.

Особое внимание обращают на себя полученные данные, свидетельствующие о высокой распространенности субклинического ПОМ среди пациентов НР и УР ССЗ по шкале SCORE, широко используемой в России, особенно в практической работе врачей первичного звена здравоохранения [10]. Различные ПОМ встречались у 18,8% пациентов НР и у 73,1% пациентов УР. Следует отметить, что распространенность ПОМ в группе УР оказалась сопоставимой с распространенностью ПОМ в группе ВР, а в ряде случаев оказалась даже выше. Полученные результаты показывают, что после проведения полного комплексного обследования структура ССР пациентов меняется в сторону его увеличения. У 60% пациентов НР и УР по SCORE происходит реклассификация риска в сторону ВР. Вместе с этим, согласно полученным данным, именно группа УР составила почти половину (43,3%) всех обследованных пациентов. Таким образом, большинство пациентов с АГ при условии полноценного обследования являются пациентами ВР. В современных национальных и европейских рекомендациях по лечению АГ последних лет серьезное значение придается диагностике субклинического ПОМ, как основного фактора, определяющего стратегию лечения пациентов [11,

12]. Это обуславливает важность своевременного выявления ПОМ у пациентов с АГ, впервые обратившихся к врачу с устойчивым повышением АД. Интересно, что в новых американских рекомендациях 2017г этому аспекту не придается такое значение [13].

Заключение

Учитывая результаты представленного исследования, а также данные других работ, проведенных в РФ, становится очевидным тот факт, что одной из важнейших задач современного здравоохране-

ния в России является повышение эффективности систем стратификации ССР, а также необходимость разработки нового алгоритма и пересмотра стандартов обследования первичных пациентов с АГ на амбулаторном этапе с целью объективной оценки риска и качественного лечения, что, в конечном итоге, должно привести к снижению ССЗ и смертности от них в РФ.

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

Литература/References

- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. on Behalf of Study participants. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologia*. 2014;10:4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
- Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, et al. The indispensable conditions or the prevention of cardiovascular and other non-infectious diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):4-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е. и др. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):4-9.
- Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. Prevention of cardiovascular diseases. Guide. Ser. The library specialist. *Cardiology*. Moscow, 2009. 211 p. (In Russ.) Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство. Сер. Библиотека врача-специалиста. *Кардиология*. Москва, 2009. 211 с. ISBN 978-5-9704-1110-0.
- Posnenkova OM, Kiselev AP, Gridnev VI, et al. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4-11. (In Russ.) Посненкова О.М., Киселев А.П., Гриднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):4-11.
- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-86. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86.
- Gavrilova NE, Metelskaya SA, Boitsov SA. The Value of duplex scanning of the carotid arteries in the early detection of coronary atherosclerosis. *Preventive medicine*. 2013;16(6):85-9. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская С.А., Бойцов С.А. Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):85-9.
- Zhernakova YuV, Sharipova GK, Chazova IE. The risk of development of the lesions in the target organs of the patients presenting with arterial hypertension and the different number of the components of metabolic syndrome. *Systemic hypertension*. 2014;11(1):40-4. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с разным числом компонентов метаболического синдрома. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):40-4. doi:10.26442/2075-082X_11.1.40-44.
- Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;4:45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;4:45-50.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. (on behalf of the DYSIS Study Group). Resistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;4:1-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;4:1-10.
- Urazalina SZh, Boytsov SA, Balakhonova TV, et al. Trends in the risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in subjects at low and moderate risk according to the SCORE scale in different medical management tactics: Two-year follow-up results. *Therapeutic archive*. 2012;84(9):58-64. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Бойцов С.А., Балахонова Т.В. и др. Динамика факторов риска и признаков субклинического атеросклероза у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE при различной врачебной тактике ведения: итоги двухлетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2012;84(9):58-64.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations V revision. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;1(10):3-30. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотр. *Кардиологический вестник*. 2015;1(10):3-30.
- 2013 ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cco
- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2018;71:127-248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.004.

Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Исследование уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД): стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), эндотелина-1 (Э-1), гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФФВ) и тканевого активатора плазминогена (тПА) в плазме крови курящих и не курящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

Материал и методы. Обследованы 124 больных ГБ, 45 мужчин и 79 женщин, средний возраст $51,4 \pm 6,5$ лет, средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ лет. Группу контроля составили 35 здоровых человек (20 мужчин и 15 женщин). Концентрацию NO_x в плазме определяли методом спектрофотометрии, ФФВ, Гц, Э-1, тПА — иммуноферментным анализом. Результаты исследования обрабатывали, используя программу Statistica 10.0.

Результаты. Для оценки взаимосвязи курения и уровня маркеров ЭД больные ГБ и группа контроля были разделены на подгруппы в зависимости от наличия факта курения: курящие (35,5%) и не курящие больные ГБ (64,5%); курящие (38%) и не курящие здоровые пациенты (62%). У курящих больных ГБ при сравнении с группой не курящих отмечались достоверно более высокие средние концентрации NO_x — $48,2 \pm 18,8$ мкмоль/л и $40,3 \pm 21,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), Э-1 — $1,2 \pm 0,16$ и $0,6 \pm 0,2$ фмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), Гц — $25,7 \pm 6,04$ и $16,2 \pm 6,5$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), ФФВ — $1,39 \pm 0,7$ и $1,1 \pm 0,6$ мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) и тПА — $13,05 \pm 6,2$ и $8,5 \pm 6,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Была выявлена корреляционная связь в группе больных ГБ между

концентрацией NO_x и курением ($r=0,46$, $p < 0,05$), и стажем табакокурения ($r=0,83$, $p < 0,05$). Кроме того, были получены положительные корреляционные связи между уровнем Гц и курением ($r=0,4$, $p < 0,05$). В группе контроля у курящих пациентов были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц — $20,7 \pm 5,3$ и $17,2 \pm 4,7$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), ФФВ — $1,3 \pm 0,8$ и $0,8 \pm 0,6$ мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) и тПА — $11,1 \pm 6,5$ и $6,6 \pm 5,2$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений уровня NO_x и Э-1 не наблюдалось.

Заключение. В группе курильщиков у здоровых и больных ГБ уровни Гц, ФФВ и тПА достоверно выше при сопоставлении с группами не курящих. У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO_x и Э-1 выше, чем у не курящих пациентов. Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом наличия курения ($p < 0,05$), но и стажем табакокурения ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, курение, оксид азота, фактор фон Виллебранда, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-11-16>

Поступила 21/03-2018

Принята к публикации 00/00-2018

Relation of smoking and endothelial dysfunction markers in systemic hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A.

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

Aim. Assessment of the markers levels of endothelial dysfunction (ED): stable metabolites of nitric oxide (NO_x), endothelin-1 (E1), homocysteine (HC), von Willebrand factor (vWF) and tissue plasminogen activator (tPA) in blood plasma of smoker and non-smoker patients with arterial hypertension (AH) of low and moderate risk, not taking antihypertension therapy regularly.

Material and methods. Totally, 124 AH patients included, 45 males and 79 females, mean age $51,4 \pm 6,5$ y. o., mean AH duration $7,9 \pm 7,3$ y. Controls included 35 healthy volunteers (20 males, 15 females). Concentration of NO_x in plasma was measured with spectrophotometry, and of vWF, HC, E1 and tPA — with immune enzyme assay.

Results. To evaluate the relation of smoking and ED markers levels, AH patients and controls were selected to subgroups according to smoking status: smoker (35,5%) and non-smoker

(64,5%) AH patients; smoker (38%) and non-smoker (62%) controls. In smoker AH patients comparing to non-smoking there were significantly higher concentrations of NO_x — $48,2 \pm 18,8$ mcM/L and $40,3 \pm 21,2$ mcM/L, respectively ($p < 0,05$), E1 — $1,2 \pm 0,16$ and $0,6 \pm 0,2$ fM/L, resp. ($p < 0,05$), HC — $25,7 \pm 6,04$ and $16,2 \pm 6,5$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$), vWF — $1,39 \pm 0,7$ and $1,1 \pm 0,6$ mg/dL, resp ($p < 0,05$) and tPA — $13,05 \pm 6,2$ and $8,5 \pm 6,2$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$). There was correlation in the AH group, of NO_x concentration and smoking ($r=0,46$, $p < 0,05$), and tobacco smoking duration ($r=0,83$, $p < 0,05$). Also, there were positive correlations of HC and smoking ($r=0,4$, $p < 0,05$). In control group smokers had higher HC — $20,7 \pm 5,3$ and $17,2 \pm 4,7$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$), vWF — $1,3 \pm 0,8$ and $0,8 \pm 0,6$ mg/dL, resp. ($p < 0,05$) and tPA — $11,1 \pm 6,5$ and $6,6 \pm 5,2$ mcM/L, resp. ($p < 0,05$). There were no significant changes in NO_x and E1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7(903) 628-94-67

e-mail: anna.bragina@mail.ru

[Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А.Е.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Дружинина Н.А. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-8397-0210].

Conclusion. In smokers of both AH and control groups the levels of HC, vWF and tPA were significantly higher in comparison with non-smokers. In smoker AH patients the mean concentrations of NO_x and E1 are higher than in non-smoker patients. Levels of ED are related with not only the fact of smoking itself ($p < 0,05$), but smoking duration ($p < 0,05$).

Key words: arterial hypertension, smoking, nitric oxide, von Willebrand factor, homocysteine, endothelial dysfunction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-11-16>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Druzhinina N. A. ORCID: 0000-0001-8397-0210.

NO_x — стабильные метаболиты оксида азота, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АОС — антиокислительная система, ГБ — гипертоническая болезнь, Гц — гомоцистеин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, тПА — тканевой активатор плазминогена, ФР — факторы риска, ФФВ — фактор фон Виллебранда, Э-1 — эндотелин-1, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, NO — оксид азота, NOS — NO-синтаза.

Введение

Многие годы табакокурение занимает лидирующие позиции среди факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, определяя тем самым сердечно-сосудистую смертность и инвалидизацию во всем мире [1]. Курение, как общепризнанный ФР, является компонентом SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и многих других интегральных шкал для расчета неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2].

Патологические эффекты табакокурения в отношении развития ССЗ хорошо изучены и описаны в литературе [1, 3]. В исследованиях на животных доказано негативное влияние как активного, так и пассивного курения на состояние сосудистого эндотелия и эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) [3]. Высокая активность свободнорадикальных агентов, ненасыщенных альдегидов, содержащихся в табачном дыме, стимулируют реакции окислительного стресса, одновременно снижая активность антиокислительной системы (АОС) за счет угнетения экспрессии внеклеточной супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов АОС. Различные компоненты табачного дыма посредством окислительного стресса и перекисного окисления липидов способствуют повреждению мембран, цитозольных белков и ядерных нуклеиновых кислот, что приводит к повреждению в т.ч. сосудистого эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и изменению уровней биологически активных молекул, синтезируемых эндотелиоцитами: оксида азота (NO), эндотелина — 1 (Э-1) и многих др. [3, 4].

Тем не менее, далеко не у всех курильщиков развивается артериальная гипертензия (АГ). Этот факт объясняется не только многофакторностью патогенеза АГ, но и различной напряженностью защитных АОС, функционирующих на уровне сосудистого эндотелия [1].

Таким образом, актуальной задачей представляется изучение влияния табакокурения на функциональное состояние эндотелия сосудов у курящих больных АГ в сравнении со здоровыми курильщиками.

Целью представленного исследования было изучение уровней маркеров ЭД: стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), Э-1, гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФФВ) и тканевого активатора плазминогена (тПА) в плазме крови курящих и некурящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 124 человека: 45 мужчин и 79 женщин, с ГБ I-II стадий; средний возраст $51,4 \pm 6,5$ лет; средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ лет. Группу контроля составили 35 человек без АГ и других ССЗ (20 мужчин и 15 женщин) (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие ГБ I-II стадий без предшествующей систематической антигипертензивной терапии, возраст 35–65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, систематическая антигипертензивная терапия, клинические проявления атеросклероза, в т.ч. ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, протеинурия ≥ 300 мг/сут., сахарный диабет 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень стабильных метаболитов NO — суммарно нитритов и нитратов (NO_x).

Степень АГ и ожирения определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 [5].

Для оценки уровня ФФВ, Гц, Э-1 и тПА в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ на анализаторе АИФР -01 “Униплан”, на аппарате American Diagnostica, США, кроме того в плазме крови определялось содержание стабильных метаболитов NO- ионов NO₂ и NO₃ аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Wasmann, США), при длине волны 520 нм. За 3 дня до исследования пациентам назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов (овощи, продукты, содержащие консерванты, копченые, колбасные мясные изделия).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

	Основная группа (n=124)	Группа контроля (n=35)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен, %)	36/64	40/60	>0,05
Длительность АГ, лет	7,9±7,3	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Избыточная масса тела (ИМТ = 25 кг/м ² – 29,9 кг/м ²)	30	33	>0,05
Ожирение, %	54	-	-
Степень ожирения I/ II/ III ст., %	70/18/12	-	-
Курение, %	35,5	38	>0,05
Стаж табакокурения, лет	9,2±6,4	8,3±5,9	>0,05
Индекс курильщика, пачка/лет	5,06±4,6	4,3±3,8	>0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Результаты описаны с указанием средней $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных критериев использовался критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни, для качественных параметров — χ^2 . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Больные ГБ и контрольной группы не различались по возрасту и гендерному составу. Среди больных ГБ преобладали лица с ожирением. Частота курения, ожирения, нарушений обмена липидов в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [1]. Средний уровень АД у больных ГБ соответствовал 2 степени АГ и составлял 160,3±24,4 и 100,5±7,5 мм рт.ст. (таблица 1). В основной группе больных ГБ курили 35,5% пациентов, в группе контроля 38% обследованных ($p > 0,05$) (таблица 1). Больные ГБ и здоровые пациенты статистически значимо не различались по стажу табакокурения и индексу курильщика ($p > 0,05$, таблица 1).

Уровень исследованных маркеров ЭД (NO_x , Э-1, Гц, ФфВ и тПА) у курящих и некурящих здоровых пациентов и больных ГБ представлен в таблице 2.

У курящих больных ГБ при сравнении с некурящими больными ГБ отмечалась достоверно более высокая средняя концентрация NO_x ($p < 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

Была выявлена достоверная корреляционная связь в группе больных ГБ между концентрацией

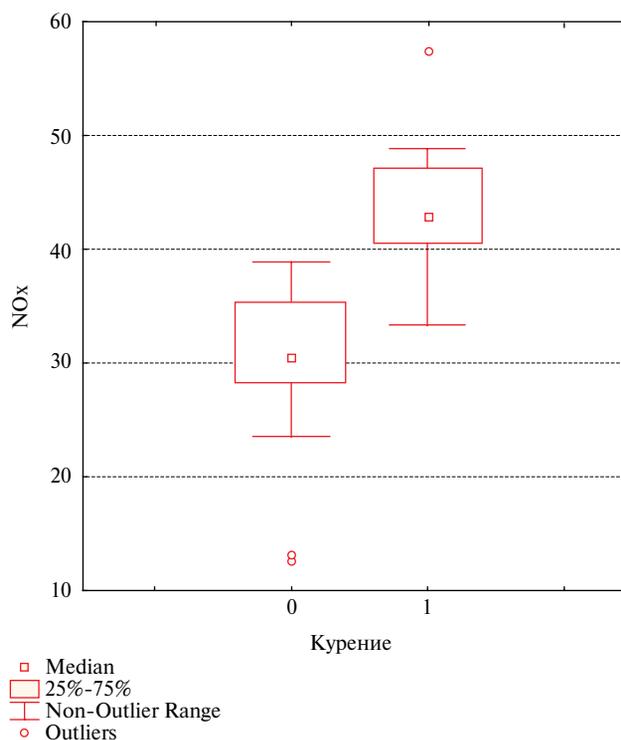


Рис. 1 Средние уровни NO_x у курящих и некурящих больных ГБ.

NO_x и фактом курения ($r=0,46$, $p < 0,05$), стажем табакокурения ($r=0,83$, $p < 0,05$) (рисунок 2).

Уровни других исследуемых маркеров ЭД — Э-1, Гц (рисунок 3), ФфВ и уровня тПА, также были достоверно выше у курящих больных ГБ при сравнении с некурящими пациентами (таблица 2).

Были получены положительные корреляционные связи между средней концентрацией Гц и курением ($r=0,4$, $p < 0,05$), стажем табакокурения ($r=0,87$,

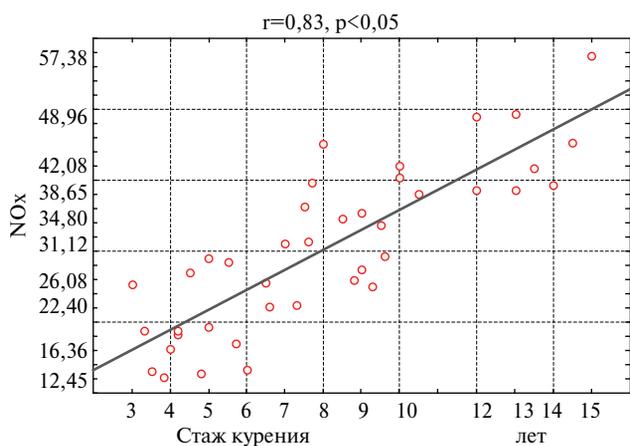


Рис. 2 Корреляционные связи уровня NO_x со стажем табакокурения у курящих больных ГБ.

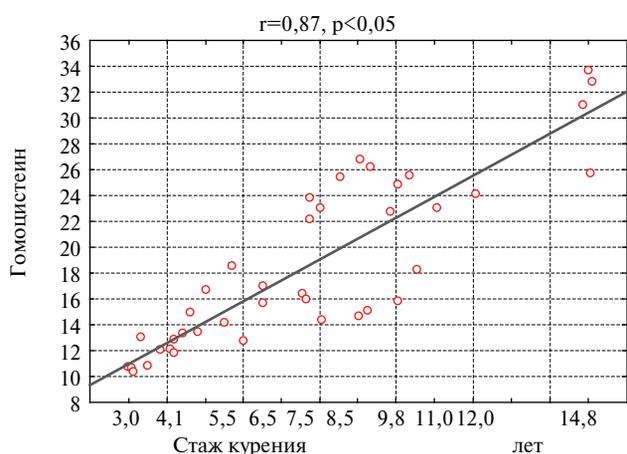


Рис. 4 Корреляционная связь концентрации Гц со стажем табакокурения у курящих больных ГБ.

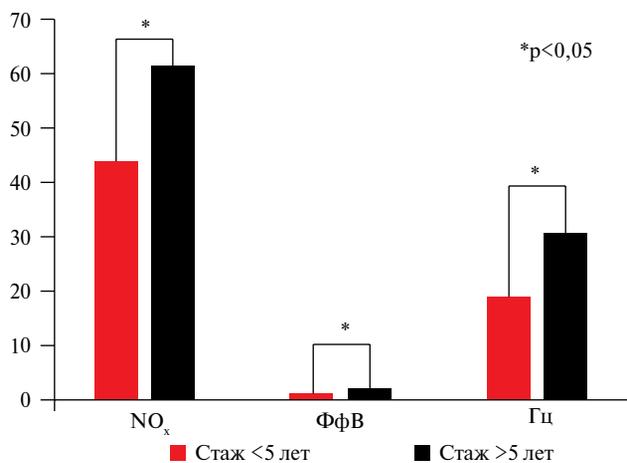
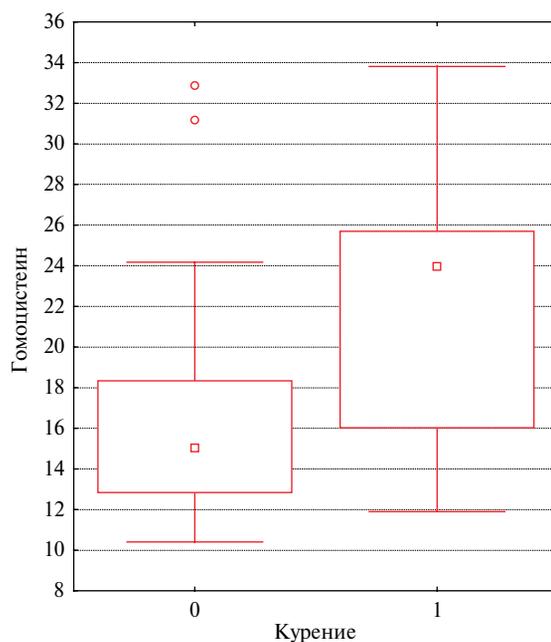


Рис. 6 Средние концентрации NO_x , ФФВ и Гц у больных ГБ с различным стажем табакокурения.

$p < 0,05$) (рисунок 4), и индексом курильщика ($r = 0,48$, $p < 0,05$), а также между уровнем ФФВ и стажем табакокурения ($r = 0,59$, $p < 0,05$) (рисунок 5) и уровнем риска SCORE в группе курящих больных



□ Медиана
 □ 25%-75%
 — Интерквартильный промежуток
 ○ Выпадающие величины

Рис. 3 Средние концентрации Гц у курящих и некурящих больных ГБ.

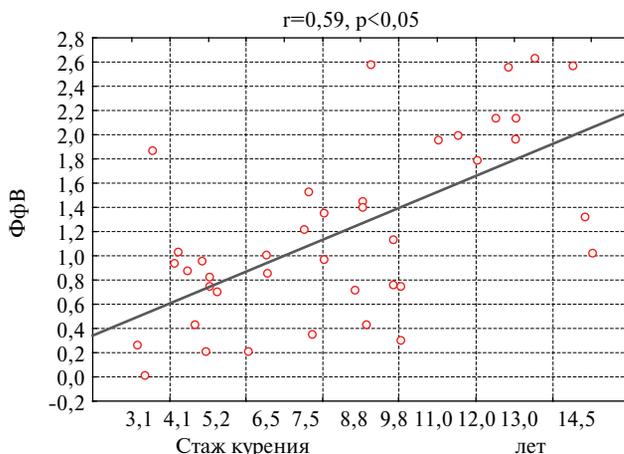


Рис. 5 Корреляционная связь концентрации ФФВ со стажем табакокурения у больных ГБ.

ГБ ($r = 0,43$, $p < 0,05$) одним из компонентов которого является курение.

В группе контроля были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц ($p < 0,05$), ФФВ ($p < 0,05$) и уровня тПА ($p < 0,05$). Статистически значимых различий уровня NO_x и Э-1 у курящих и некурящих здоровых лиц не наблюдалось (таблица 2).

Учитывая выявленные корреляционные связи уровней ряда маркеров ЭД (NO_x , Гц и ФФВ) со стажем табакокурения, выделены подгруппы больных ГБ со стажем табакокурения до 5 лет (34%) и от ≥ 5

Таблица 2

Концентрации NO_x, Э-1, Гц, ФфВ и тПА в основной и контрольной группах

	Больные ГБ (n=124)		Контроль (n=35)	
	Курящие (n=44)	Некурящие (n=80)	Курящие (n=13)	Некурящие (n=22)
NO _x , мкмоль/л	48,2±18,8*	40,3±21,2* [§]	27,1±10,8	29,6±8,4
Э-1, фмоль/л	1,2±0,16*	0,6±0,2 [§]	0,65±0,43	0,61±0,39
Гц, мкмоль/л	25,7±6,04*	16,2±6,5 [§]	20,7±5,3	17,2±4,7 [§]
ФфВ, мг/дл	1,39±0,7*	1,1±0,6 [§]	1,3±0,8	0,8±0,6 [§]
тПА, мкмоль/л	13,05±6,2*	8,5±6,2 [§]	11,1±6,5	6,6±5,2 [§]

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с контрольной группой, [§] — p<0,05 при сравнении 1 с 2 и 3 с 4 группами (курящих с некурящими).

лет (66%). В группе пациентов с небольшим стажем табакокурения (<5 лет) были обнаружены достоверно более низкие концентрации NO_x — 43,8±13,6 и 61,4±11,2 мкмоль/л, соответственно (p<0,05), Гц — 19,1±5,7 и 30,9±4,1 мкмоль/л, соответственно (p<0,05) и ФфВ — 1,19±0,4 и 2,05±0,3 мг/дл, соответственно (p<0,05) при сравнении с курящими >5 лет больными ГБ (рисунок 6). Статистически значимые различия уровней Э-1 и тПА отсутствовали.

Обсуждение

Полученные в представленном исследовании результаты свидетельствуют о более высоких уровнях маркеров ЭД на фоне курения, имеют подтверждение в литературе [6–12]. В частности, в исследовании [6] выявлено увеличение уровня эндотелиальных клеток-предшественниц в крови как активных, так и пассивных курильщиков, что косвенно согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами более высоких уровнях NO_x у курящих пациентов, и позволяет предполагать наличие нарастания окислительных процессов на этапах формирования ЭД у больных ГБ под воздействием курения. Необходимо учитывать и то, что компоненты табачного дыма непосредственно активируют реакции окислительного и нитрозативного стрессов [7], системного воспаления, с одной стороны повреждая сосудистый эндотелий и снижая биодоступность NO [8], а с другой, активируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы. Это приводит к стимуляции выработки мега концентраций NO, что также может вносить определенный вклад в формирование повышенного уровня NO_x у курильщиков с ГБ [3, 6].

Полученные в исследовании данные о более высоких средних концентрациях Э-1 [7], Гц [9, 10], ФфВ [11, 12] и тПА [11, 12] у курящих больных ГБ также не противоречат результатам других исследователей и отражают формирование ЭД с возможным прогрессированием поражения микроциркуляторного русла не только у больных ГБ, но и “здоровых” курильщиков.

В работе [10] изучалась роль гипергомоцистеинемии у пациентов с различными модифицируе-

мыми ФР как одного из важных патогенетических компонентов развития не только АГ, но и ее церебральных, коронарных, почечных и сосудистых осложнений. По мнению автора, нарушение синтеза NO и, в первую очередь, снижение экспрессии конститутивных форм NO-синтаз: эндотелиальной и нейрональной, последняя из которых играет важную роль не только в формировании нарушений кровоснабжения головного мозга, но и развитии деменции и болезни Альцгеймера.

Изменение уровней таких маркеров ЭД, как ФфВ и тПА описано во многих исследованиях у курящих пациентов с различными ССЗ [11, 12]. Полученные более высокие средние концентрации этих маркеров ЭД отражают напряженность у больных ГБ обеих про- и антикоагулянтных систем на фоне курения [11, 12]. Прогностическая значимость увеличения концентрации ФфВ в отношении риска смерти и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов хорошо известна, по некоторым данным ФфВ является независимым предиктором поражения органов-мишеней у больных ГБ [13].

Как в отечественной, так и зарубежной литературе практически отсутствуют исследования взаимосвязи стажа табакокурения, индекса курильщика с уровнями маркеров ЭД. В большинстве работ проводится оценка концентраций маркеров в зависимости от самого факта наличия курения или возраста пациентов [11, 12]. Полученные данные о более высоких средних концентрациях некоторых маркеров ЭД (NO_x, Гц и ФфВ) у больных ГБ с большим стажем табакокурения отражает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [14] и может быть связано как с естественными этапами старения [15], так и с нарастающей активацией окислительного и нитрозативного стресса, сопровождающейся истощением АОС [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования и возможности использования в клинической практике таких маркеров ЭД как стабильные

метаболиты NO, ГЦ и ФФВ у длительно курящих больных ГБ с целью создания групп повышенного риска ССЗ и их осложнений.

Заключение

• Уровни Гц, ФФВ и тПА достоверно выше у курильщиков как у здоровых, так и больных ГБ при сопоставлении с группами некурящих.

• У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO_x и Э-1 выше, чем у некурящих пациентов.

• Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом курения ($p < 0,05$), но и стажем табакокурения ($p < 0,05$).

• При стаже табакокурения >5 лет обнаружены наиболее высокие средние концентрации NO_x, Гц и ФФВ у больных ГБ.

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

Литература/References

1. Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow MIA 2016; p.426. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва, МИА 2016. 426 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
2. Whelton PK, Robert MC, Wilbert SA, et al. High Blood Pressure Clinical Practice Guideline 2017 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org> Hypertension. 2017;00:e000-e000. 978-5-9986-0264-1. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.745.
3. Guo X, Oldham M Kleinman M, et al. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;219:2354-61. doi:10.1152/ajpheart.00376.2006.
4. Podzolkov VI, Bragin AE, Murashko NA. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiia. 2016;7(56):14-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. Кардиология. 2016;7(56):14-9. doi:10.18565/cardio.2016.714-9.
5. Guidelines Committee ESH-ESC. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
6. Fariborz M. The Effects of Smoking on Levels of Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in the Blood of Healthy Volunteers. PLOS ONE. 2014;9:1-7. doi:10.1371/journal.pone.0090314.
7. Lee R, Margaritis M, Channon KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Current Medicinal Chemistry. 2012;19:2504-20. doi:10.2174/092986712800493057.
8. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. Curryre Vascular Pharmacology. 2007;5(4):276-92. doi:10.2174/157016107782023406.
9. Cao C, Hu J, Dong Y, et al. Gender differences in the risk factors for endothelial dysfunction in Chinese hypertensive patients: homocysteine is an independent risk factor in females. PLoS One. 2015;18;10(2):e0118686. doi:10.1371/journal.pone.0118686.
10. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. Pflugers Arch. 2016;468(9):1517-25. doi:10.1007/s00424-016-1849-y.
11. Sotoda Y, Hirooka S, Orita H, et al. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities Nihon. Eiseigaku Zasshi. 2015;70(3):211-9. doi:10.1265/jjh.70.211.
12. Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, et al. Endothelial Function, Inflammation, Thrombosis, and Basal Ganglia Perivascular Spaces in Patients with Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2925-31. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.007.
13. Jie Dong, Yan-Jun Li, Zhi-Kai Yang, et al. Prognostic value of serum von Willebrand factor, but not soluble ICAM and VCAM, for mortality and cardiovascular events is independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dialysis International. 2014;34:706-13. doi:10.3747/pdi.2012.00004.
14. Podzolkov VI, Bragin AE, Rodionova YN. Influence Tobacco on the state of renal and central hemodynamics in men and women with essential hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;6:10-5. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;6:10-5.
15. Ghasemi A. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. Life Sci. 2008;29:326-31. doi:10.1016/j.lfs.2008.06.010.

Предикторная значимость биомаркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда

Иванов М. В.¹, Попович М. И.¹, Чебан Л. М.^{1,2}, Попович И. М.², Иванов В. М.¹, Кобец В. А.³

¹НИИ кардиологии. Кишинев; ²Многопрофильная больница Novamed. Кишинев; ³Государственный университет медицины и фармации “Н. Тестемицану”. Кишинев, Республика Молдова

Цель. Изучение характера изменения циркулирующего уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, а также металлопротеиназы-8 (ММП-8) в первые 7 сут. после реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ↑ST) с целью выявления их прогностической значимости в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда.

Материал и методы. У 113 больных ОИМ↑ST, развившимся через 5 мес. после ангиопластики адаптивное ремоделирование миокарда (АРМ) (n=56) или патологическое ремоделирование миокарда (ПРМ) (n=57), определили методом иммуноферментного анализа ежедневную сывороточную концентрацию провоспалительных: высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли альфа и моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, противовоспалительных биомаркеров: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33, антагонист рецептора ИЛ-1 и херегулин-1бета, а также ММП-8 до и в первые 7 сут. после реваскуляризации миокарда. Обе группы пациентов по основным клинико-демографическим показателям были сопоставимы. Полученные биохимические данные сравнивали между группами, а также с контрольными биомаркерами, определяемыми у 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Результаты. Динамика изученных провоспалительных биомаркеров после реваскуляризации оказалась схожей у больных с АРМ и ПРМ. Она характеризовалась достоверным увеличением их содержания к 3 сут., после чего имело место их снижение, достигая к 7 сут. исходной величины. Для противовоспалительных биомаркеров ИЛ-4 и ИЛ-10 были характерны отличительная динамика и зависимость от ремоделирования миокарда. В обеих исследуемых группах содержание ИЛ после ангиопластики снижалось, достигая минимальный уровень на 3 сут. Однако, начиная с 4 сут. в группе больных с АРМ, отмечалось увеличение сывороточного

содержания ИЛ-4 и ИЛ-10, прирост которых к 7 сут. составил в среднем 52-55% (p<0,05). У больных с ПРМ увеличение этих ИЛ было незначительным, прирост которых находился в пределах 5,7-5,8%. Динамика ММП-8 также была отличительной в сравниваемых группах и коррелировала с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10. У больных с АРМ уровень ММП-8 снизился с 4 по 7 сут. на 46,6%, тогда как в группе с ПРМ уровень ММП в этом периоде практически не изменился, оставаясь достоверно выше контрольного в среднем на 45-53%.

Заключение. В представленном исследовании сывороточное содержание основных провоспалительных биомаркеров (вчСРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа) в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ↑ST достоверно не отличалось в группах больных с развитием АРМ и постинфарктного ПРМ. Среди противовоспалительных цитокинов динамика ИЛ-4 и ИЛ-10 зависела от ремоделирования миокарда. Их достоверное увеличение на 52-55%, начиная с 4-сут. по 7 сут. после ангиопластики наблюдалось в группе больных с АРМ, тогда как у больных с ПРМ их уровень за этот период не менялся, что позволяет предположить их прогностическую значимость. Характер изменения ММП-8 патогенетически согласуется с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование, биомаркеры воспаления.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):17–24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-17-24>

Поступила 21/05-2018

Принята к публикации 07/08-2018

Predictor value of the inflammation biomarkers regarding the post-infarction remodeling of myocardium

Ivanov M. V.¹, Popovich M. I.¹, Cheban L. M.^{1,2}, Popovich I. M.², Ivanov V. M.¹, Kobets V. A.³

¹Cardiology Research Center. Kishinev; ²Multi-specialty hospital Novamed. Kishinev; ³Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Kishinev, Republic Moldova

Aim. To study the trait of the changes of circulating level of pro- and anti-inflammatory biomarkers as well as metalloproteinase 8 (MMP-8) in the first 7 days after revascularization in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) for assessment of their prognostic value regarding post-infarction remodeling pattern.

Material and methods. In 113 patients with STEMI which developed in 5 months after angioplasty adaptive myocardium remodeling (AMR) (n=56) or pathological myocardium remodeling (PMR) (n=57), determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method daily serum concentration of pro-inflammatory ((high sensitive C

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (373-022) 72-75-11

e-mail: popovicim@gmail.com

[Иванов М. В. — резидент кардиолог, ORCID: 0000-0003-4063-2005, Попович М. И.* — д.м.н., профессор, академик АН Республики Молдова, зав. отделом интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7500-0625, Чебан Л. М. — д.м.н., с.н.с. отдела интервенционной кардиологии, врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-3583-4051, Попович И. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-0371-0791, Иванов В. М. — д.м.н., профессор, зав. отделом сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9258-2092, Кобец В. А. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0002-6141-1108].

reactive protein, interleukins (IL) 1, 6, tumor necrosis factor alpha and monocyte chemoattractant protein 1), anti-inflammatory biomarkers (IL-4, IL-10, IL-33, IL-1 receptor antagonist and heregulin-1beta) as well as MMP-8 in the first 7 days after myocardium revascularization. According to clinic-demographic indices both groups were comparable. Obtained data have been compared with results of 20 healthy persons (control group).

Results. The dynamics of pro-inflammatory biomarkers did not differ in patients with AMR and PMR after revascularization. It was characterized by a significant biomarker increase at 3-rd day followed by a decline toward 7-th day up to initial level. Among anti-inflammatory biomarkers IL-4 and IL-10 have manifested by a distinct dynamic in concern to myocardial remodeling pattern. In both groups these interleukins decreased after angioplasty, reaching a minimal level at 3-rd day. However, in patients with AMR since 4-th day has been established an increase of serum content of IL-4 and IL-10, their increment being at 7-th day in a range of 52-55% ($p < 0,05$). In patients with PMR the interleukins rise was negligible: 5,7-5,8%. MMP-8 dynamics also has been different in groups and was correlated with dynamics of IL-4 and IL-10. Thus, in patients with AMR its level has fallen since 4-th day up to 7-th day by 46,6%, while in group with PMR metalloproteinase level in this period practically did not change, remaining significantly higher than control by 45-53%.

Conclusion. In our study the serum content of main pro-inflammatory biomarkers (hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- α) didn't differ in the first 7 days after revascularization in patients with adaptive and pathological post-infarction remodeling of myocardium, and thus don't have predictive value concerning the remodeling pattern. Among anti-inflammatory cytokines dynamics of IL-4 and IL-10 differed in dependence on remodeling pattern. Their significant elevation by 52-55% from 4th up to 7th day after angioplasty was established in patients with adaptive myocardium remodeling, while in PMR their level didn't change during this period that can emphasize their prognostic value. The character of MMP-8 change is pathogenetically correlated with dynamics of IL-4 and IL-10.

Key words: post-infarction remodeling, inflammation biomarkers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):17-24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-17-24>

Ivanov M. V. ORCID: 0000-0003-4063-2005, Popovich M. I. ORCID: 0000-0002-7500-0625, Cheban L. M. ORCID: 0000-0002-3583-4051, Popovich I. M. ORCID: 0000-0002-0371-0791, Ivanov V. M. ORCID: 0000-0001-9258-2092, Kobets V. A. ORCID: 0000-0002-6141-1108.

Арил-1 — антагонист рецептора ИЛ-1, АРМ — адаптивное ремоделирование миокарда, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкины, ЛЖ — левый желудочек, ММП-8 — металлопротеиназа-8 внеклеточного матрикса, МХП-1 — монокитарный хемоаттрактивный белок-1, ОИМ \uparrow ST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПРМ — патологическое ремоделирование миокарда, РМ — ремоделирование миокарда, ФНО- α — фактор некроза опухолей.

Введение

Тяжесть течения сердечной недостаточности у больного после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ \uparrow ST) зависит от характера ремоделирования миокарда (РМ), начало которого закладывается в раннем периоде некроза и обусловлено активацией воспалительного ответа на некроз кардиомицитов в первые 5-7 сут., с последующим синтезом внеклеточного матрикса и гипертрофией интактного миокарда. К концу 5 мес. структурно-геометрическая перестройка миокарда, как правило, завершается, а тип ремоделирования, адаптивное РМ (АРМ) или патологическое РМ (ПРМ) определяется эхокардиографически и оценивается в зависимости от характера и степени изменения величин конечного диастолического и конечного систолического давления левого желудочка (ЛЖ). ПРМ характеризуется утончением и непропорциональным растяжением миокарда (экспансия инфаркта), неравномерной гипертрофией миокарда и постепенную сферотипичную дилатацию ЛЖ, что способствует отягощению сердечной недостаточности и неблагоприятному прогнозу [1, 2]. В функциональном плане этот тип РМ характеризуется повышением на $>20\%$ конечного диастолического объема ЛЖ, индекса конечного диастолического объема и конечного систолического объема ЛЖ в ходе РМ [3, 4].

В основе АРМ лежит процесс адекватного синтеза коллагена и равномерная эксцентрическая гипертрофия интактного миокарда.

Патогенез ПРМ до сих пор не раскрыт полностью. Среди различных механизмов ишемического-реперфузионного повреждения миокарда воспаление играет первостепенную роль в постинфарктном ремоделировании сердца. Некроз кардиомиоцитов запускает обе стороны воспалительного процесса: (1) про-воспалительные цитокины высвобождаемые нейтрофилами (максимум повышения через 24 ч) и макрофагами М1 (максимум повышения через 72 ч) и (2) противовоспалительные цитокины, высвобождаемые макрофагами М2 (максимум повышения через 5 сут.). Соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами представляется ключевым в определении активности фибробластов и металлопротеиназ внеклеточного матрикса (ММП), а значит и паттерна РМ. Согласно данным [5] (2016) характер постинфарктного РМ тесно связан с активностью воспалительного ответа [5].

В то же время многочисленные попытки противовоспалительной терапии гормональными и нестероидными препаратами, а также ингибиторами селектинов и интегринов не доказала эффективность у больных ОИМ [6, 7]. В этой связи целесообразно предположить патофизиологическую роль противовоспалительных цитокинов в проявлении связи воспаление-РМ, учитывая их способность подавляют активность ММП и способствовать трансформации фибробластов в миофибробластов [8].

Если изучению про-воспалительных маркеров при ОИМ \uparrow ST посвящено большое количество исследований, то работ по изучению характера

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с ОИМ[↑]ST

Показатель	Группа больных с АРМ (n=56)	Группа больных с ПРМ (n=57)	X ² /p
Мужчины/женщины (%)	65/35	68/32	нд
Возраст (M±m лет)	54,8±6,3	53,7±6,7	нд
Инфаркт-зависимая артерия	Левая нисходящая артерия (100%)	Левая нисходящая артерия (100%)	нд
Зона некроза (%; M±m)	25,3±2,2	26,6±2,5	нд
Фармакологический/металлический стент (%)	87/13	88/12	нд
Время первичной реваскуляризации от появления ангинозной боли (часы; M±m)	8,5±1	9,5±1	нд
Артериальная гипертензия (n/%)	33/58,9	33/57,9	нд
Сахарный диабет (n/%)	12/21,4	11/19,3	нд
Гиперхолестеринемия (n/%)	41/73,2	42/73,7	нд
Курение (n/%)	11/19,6	13/22,8	нд
Медикаментозная терапия после реваскуляризации (%):			
β-адреноблокаторы	88,5	87,4	нд
ИАПФ	78,9	81,4	нд
статины	61,5	68	нд
диуретики	42,3	44	нд
аспирин+клопидогрель	92,3	94,4	нд

Примечание: нд — недостоверно, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Исходные эхокардиографические показатели

Показатель	АРМ (n=56)	ПРМ (n=57)	p
Фракция выброса, %	44,7±4,2	43,4±4,4	нд
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	78,5±5,8	80,1±6,1	нд
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	28,2±4,1	29,8±4,3	нд
Конечно-диастолическое давление ЛЖ, mm Hg	16,3±1,6	17,8±1,7	нд
Конечный диастолический диаметр ЛЖ, мм	54,4±3,5	55,8±3,8	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели АРМ и ПРМ

Показатель	АРМ (n=56)	ПРМ (n=57)
Фракция выброса, %	50,8±5,9	45,1±5,7 p<0,05
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	73,6±5,2	99,4±6,9 p<0,05
Конечно-диастолическое давление ЛЖ, mm Hg	15,1±1,4	22,3±2,3 p<0,05
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	25,3±4,4	36,3±4,9 p<0,05
Концентрическая гипертрофия миокарда	n=49 (87,5%)	
Относительная толщина стенки	0,41±0,4	
Эксцентрическая гипертрофия миокарда		n=47 (82,4%)
Относительная толщина стенки		0,31±0,2

динамики противовоспалительных цитокинов в острой фазе (первые 5-7 сут.) инфаркта очень мало.

Цель исследования: изучение характера изменения циркулирующего уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, а также ММП-8 в первые 7 сут. после реваскуляризации у пациентов с ОИМ[↑]ST с целью выявления их прогностической значимости в отношении паттерна постинфарктного РМ.

Материал и методы

В исследование включены 194 пациента с ОИМ[↑]ST, подвергшихся реваскуляризации в первые 12 ч от начала инфаркта за период апрель 2016 — март 2017г в лаборатории интервенционной кардиологии, и у которых определяли исходный (до реваскуляризации) сывороточный уровень биомаркеров, а также ежедневно на протяжении первых 7 сут. после ангиопластики. Следует отметить, что эти биомаркеры были определены и через 3 мес., а также

Таблица 4

Сывороточное содержание провоспалительных цитокинов

Цитокин	Время	Контроль	АРМ	ПРМ
вчСРБ, мг/л	Исходно	0,87±0,1	4,17±0,4 ^к	4,22±0,4 ^к
	1 сут.		4,58±0,5 ^к	4,65±0,5 ^к
	2 сут.		6,73±0,6 ^{*к}	6,35±0,7 ^{*к}
	3 сут.		8,92±0,9 ^{*к}	9,23±0,8 ^{*к}
	4 сут.		8,12±0,8 ^{*к}	8,46±0,9 ^{*к}
	5 сут.		7,39±0,7 ^{*к}	7,84±0,8 ^{*к}
	6 сут.		6,84±0,7 ^{*к}	7,16±0,5 ^{*к}
	7 сут.		6,20±0,7 ^{*к}	6,58±0,8 ^{*к}
ИЛ-1, пг/мл	Исходно	5,13±0,6	6,87±0,6 ^к	6,83±0,5 ^к
	1 сут.		7,86±0,7 ^{*к}	7,93±0,8 ^{*к}
	2 сут.		8,86±0,6 ^{*к}	8,93±0,7 ^{*к}
	3 сут.		8,97±0,6 ^{*к}	8,95±0,6 ^{*к}
	4 сут.		8,14±0,9 ^{*к}	8,24±0,8 ^{*к}
	5 сут.		7,65±0,8 ^{*к}	7,75±0,9 ^{*к}
	6 сут.		6,96±0,9 ^к	6,92±0,6 ^к
	7 сут.		6,68±0,5 ^к	6,71±0,8 ^к
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	4,84±0,5	6,56±0,6 ^к	6,68±0,7 ^к
	1 сут.		7,04±0,9 ^к	7,14±0,8 ^к
	2 сут.		8,23±0,9 ^{*к}	8,39±0,9 ^{*к}
	3 сут.		8,87±0,8 ^{*к}	8,94±0,7 ^{*к}
	4 сут.		8,11±0,8 ^{*к}	8,19±0,9 ^{*к}
	5 сут.		7,21±0,8 ^{*к}	7,19±0,9 ^{*к}
	6 сут.		6,87±0,8 ^к	6,83±0,9 ^к
	7 сут.		6,48±0,9 ^к	6,56±0,8 ^к
ФНО-α, пг/мл	Исходно	5,68±0,6	7,23±0,8 ^к	7,35±0,9 ^к
	1 сут.		7,63±0,7 ^к	7,81±0,8 ^к
	2 сут.		8,87±0,7 ^{*к}	9,13±0,9 ^{*к}
	3 сут.		9,64±0,9 ^{*к}	9,83±0,9 ^{*к}
	4 сут.		9,18±0,8 ^{*к}	9,11±0,9 ^{*к}
	5 сут.		8,78±0,9 [*]	8,86±0,9 ^{*к}
	6 сут.		8,14±0,8 ^{*к}	8,26±0,9 ^{*к}
	7 сут.		7,48±0,8 ^к	7,52±0,9 ^к
МХП-1, пг/мл	Исходно	348,5±36	432,3±45 ^к	444,5±46 ^к
	1 сут.		457,6±48 ^к	473,2±49 ^к
	2 сут.		490,4±52 ^к	493,8±54 ^к
	3 сут.		543,6±58 ^{*к}	558,7±57 ^{*к}
	4 сут.		549,4±59 ^{*к}	544,6±61 ^{*к}
	5 сут.		527,8±62 ^{*к}	533,2±58 ^{*к}
	6 сут.		480,2±46 ^к	488,4±51 ^к
	7 сут.		447,5±45 ^к	451,6±48 ^к

Примечание: ^к — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем.

и на момент определения паттерна РМ, т.е. в среднем через 5 мес.

Эхокардиографическое исследование в режиме Доорлег проводили исходно (первые 1-2 сут. после ангиопластики) и повторно, в среднем через 5 мес. с использованием эхокардиографа Philips HD 11XE, когда определяли характер постинфарктного РМ (АРМ или ПРМ).

Критерием ПРМ послужило увеличение величин индекса конечного диастолического объема (или давления) ЛЖ и индекса конечного систолического объема ЛЖ на ≥20% по сравнению с исходными данными [3, 4]. Ко-

нечное диастолическое давление ЛЖ определяли по предложенной [9] формуле, включающей 4 показателя эхокардиографии, характеризующие диастолу.

С целью определения связи типа постинфарктного РМ и характера динамики биомаркеров воспаления в острой фазе ОИМ↑ST отобраны 2 группы пациентов после анализа результатов эхокардиографий, проводимых у всех пациентов в среднем через 5 мес. после реваскуляризации:

- первая группа: 56 больных с АРМ;
- вторая группа: 57 больных с ПРМ.

Таблица 5

Сывороточное содержание противовоспалительных цитокинов

Цитокин	Время	Контроль	АРМ	ПРМ
Антагонист рецептора ИЛ-1, пг/мл	Исходно	5,78±0,5	5,33±0,6	5,37±0,7
	1 сут.		5,25±0,7	5,21±0,8
	2 сут.		5,14±0,6	5,17±0,5
	3 сут.		4,72±0,5 [Ⓚ]	4,79±0,6 [Ⓚ]
	4 сут.		4,96±0,6	4,93±0,7
	5 сут.		5,22±0,8	5,11±0,7
	6 сут.		5,30±0,9	5,27±0,8
	7 сут.		5,45±0,8	5,38±0,7
ИЛ-4, пг/мл	Исходно	4,88±0,6	3,91±0,4 [Ⓚ]	3,93±0,4 [Ⓚ]
	1 сут.		3,84±0,4 [Ⓚ]	3,80±0,5 [Ⓚ]
	2 сут.		3,79±0,5 [Ⓚ]	3,73±0,5 [Ⓚ]
	3 сут.		3,74±0,4 [Ⓚ]	3,71±0,3 [Ⓚ]
	4 сут.		4,21±0,4 [Ⓚ]	3,85±0,5 [Ⓚ]
	5 сут.		4,73±0,5* p<0,05	3,88±0,4 [Ⓚ]
	6 сут.		4,94±0,5* p<0,05	3,82±0,4 [Ⓚ]
	7 сут.		5,73±0,6* p<0,05	3,92±0,5 [Ⓚ]
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	6,92±0,7	5,12±0,6 [Ⓚ]	5,16±0,5 [Ⓚ]
	1 сут.		5,24±0,4 [Ⓚ]	5,21±0,4 [Ⓚ]
	2 сут.		5,16±0,6 [Ⓚ]	5,20±0,5 [Ⓚ]
	3 сут.		4,85±0,4 [Ⓚ]	4,83±0,4 [Ⓚ]
	4 сут.		5,78±0,6 [Ⓚ]	4,76±0,5 [Ⓚ]
	5 сут.		6,26±0,7* p<0,05	4,85±0,5 [Ⓚ]
	6 сут.		6,98±0,7* p<0,05	5,08±0,6 [Ⓚ]
	7 сут.		7,53±0,8* p<0,05	5,11±0,5 [Ⓚ]
ИЛ-33, пг/мл	Исходно	3,94±0,4	2,57±0,3 [Ⓚ]	2,61±0,3 [Ⓚ]
	1 сут.		2,48±0,3 [Ⓚ]	2,46±0,3 [Ⓚ]
	2 сут.		2,36±0,2 [Ⓚ]	2,27±0,3 [Ⓚ]
	3 сут.		2,23±0,5 [Ⓚ]	2,14±0,4 [Ⓚ]
	4 сут.		2,31±0,4 [Ⓚ]	2,25±0,4 [Ⓚ]
	5 сут.		2,66±0,4 [Ⓚ]	2,57±0,5 [Ⓚ]
	6 сут.		2,98±0,4 [Ⓚ]	2,89±0,3 [Ⓚ]
	7 сут.		3,39±0,5 [Ⓚ]	3,24±0,4 [Ⓚ]
Хередулин- 1бета, пг/мл	Исходно	5,54±0,6	4,41±0,6 [Ⓚ]	4,37±0,5 [Ⓚ]
	1 сут.		4,22±0,5 [Ⓚ]	4,18±0,5 [Ⓚ]
	2 сут.		4,10±0,5 [Ⓚ]	4,04±0,4 [Ⓚ]
	3 сут.		3,87±0,3 [Ⓚ]	3,82±0,5 [Ⓚ]
	4 сут.		3,94±0,4 [Ⓚ]	3,90±0,4 [Ⓚ]
	5 сут.		4,18±0,6 [Ⓚ]	4,07±0,5* [Ⓚ]
	6 сут.		4,23±0,5 [Ⓚ]	4,16±0,5 [Ⓚ]
	7 сут.		4,43±0,4 [Ⓚ]	4,33±0,4 [Ⓚ]

Примечание: [Ⓚ] — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем, p — достоверно по сравнению с маркером ПРМ.

Важный принцип выборки этих групп состоял в достижении их однородности по размеру зоны некроза миокарда, проводимой терапии после реваскуляризации и другим клиничко-демографическим критериям (табли-

ца 1), а также по исходным эхокардиографическим показателям (таблица 2).

Критерием исключения было наличие после ангиопластики повторного инфаркта миокарда, тромбоза,

Таблица 6

Динамика сывороточного содержания ММР-8 после ангиопластики

Серия	Исходно	После ангиопластики (сут.)						
		1	2	3	4	5	6	7
Контроль	3,1±0,29							
АРМ	4,7±0,44 [Ⓚ]	6,1±0,58 ^{Ⓚ*}	6,7±0,61 ^{Ⓚ*}	7,3±0,66 ^{Ⓚ*}	6,8±0,57 ^{Ⓚ*}	5,6±0,49 [Ⓚ] p<0,05	4,8±0,45 [Ⓚ] p<0,05	3,9±0,36 p<0,05
ПРМ	4,9±0,43 [Ⓚ]	6,4±0,59 ^{Ⓚ*}	6,9±0,62 ^{Ⓚ*}	7,7±0,71 ^{Ⓚ*}	7,6±0,72 ^{Ⓚ*}	7,2±0,71 ^{Ⓚ*}	7,5±0,73 ^{Ⓚ*}	7,1±0,68 ^{Ⓚ*}

Примечание: [Ⓚ] — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем, p — достоверно по сравнению с маркером ПРМ.

инсульта, внутрисстенного рестеноза, патологии почек, воспалительных заболеваний дыхательных путей и пищеварительного тракта, которые способны влиять на активность воспалительной реакции. Тем не менее, в обе группы включены по 2 пациента с нестабильной стенокардией.

Значения биомаркеров у пациентов первой и второй групп сравнивались между группами, а также с соответствующими показателями, определяемыми у 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Из противовоспалительных биомаркеров определяли: интерлейкины (ИЛ) 4, 10, 33, антагонист рецептора ИЛ-1 и херегулин-1бета, а из провоспалительных — высокочувствительный С реактивный белок (вчСРБ), ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО-α) и моноцитарный хемоатрактивный протеин-1 (МХП-1).

Сывороточные уровни биомаркеров воспаления, а также ММР-8, определяли твердофазным иммуноферментным анализом, используя наборы реагентов “CYTELISA” (“Cytimmune”, США).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Microsoft Excel (Statistica-8), применяя классический подход: характер распределения переменной определяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова; при равномерном распределении статистическую достоверность различий показателя между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента; при неравномерном распределении использовали тест Mann-Whitney с использованием медианы и значения соответствующего 25-го и 75-го перцентилей. В таблицах с цифровым материалом указано среднее значение и стандартное отклонение.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Эхокардиографические признаки, характеризующие тип постинфарктного РМ у больных с ОИМ↑ST к 5 мес. после реваскуляризации, отражены в таблице 3. Для пациентов с АРМ характерно преобладание концентрической гипертрофии миокарда, а для пациентов с ПРМ — эксцентрическая гипертрофия миокарда и дилатация полости ЛЖ.

Следует отметить, что в настоящем исследовании ПРМ развилось в 41% случаев (n=80 из n=194).

У пациентов с АРМ фракция выброса увеличилась в первые 5 мес. после ангиопластики на 13,6%, в то время как средний прирост показателя у больных с ПРМ за такой период времени составил лишь 3,9%.

Динамика сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов у больных ОИМ↑ST в течение первой нед после реваскуляризации представлена в таблице 4.

Анализ полученных данных свидетельствует, что больные с АРМ и с ПРМ имели схожие изменения исследуемых провоспалительных маркеров в первые 7 сут. после реваскуляризации.

Примечательно, что циркулирующий уровень исследуемых провоспалительных маркеров в обеих группах повышался, достигая максимального значения на 3 сут. — прирост составил в среднем 27–60%. Начиная с 4-х сут. наблюдалось их снижение, которое продолжалось до 7 сут., когда все исследуемые провоспалительные маркеры достигли в обеих группах исходную величину, оставаясь при этом достоверно выше контрольного уровня. Сывороточный уровень одного из ключевых биомаркеров воспаления, вчСРБ, также достоверно не отличался между исследуемыми группами в первые 7 сут. после ангиопластики. Важно отметить, что исходное среднее содержание маркера было в обеих группах >4,1 мг/л, что соответствует высокому сердечно-сосудистому риску. Значение вчСРБ увеличилось в >2 раза на 3 сут. (8,92–9,23 мг/л), которое, начиная с 4 сут., снижалось, достигнув к 7 сут. 6,2–6,58 мг/л.

Характер изменения противовоспалительных цитокинов представлен в таблице 5.

Динамика сывороточного содержания антагониста рецептора ИЛ-1 (АрИЛ-1), ИЛ-33 и херегулина-1бета была одинакова в обеих исследуемых группах, и характеризовалась снижением их уровня в первые 3 сут. после реваскуляризации. С 4 по 7 сут. наблюдался прирост биомаркеров до исходного значения, который не достиг контрольного уровня (таблица 4).

Отличительная динамика между группами с АРМ и ПРМ была выявлена в отношении ИЛ-4 и ИЛ-10, начиная с 4 сут. реваскуляризации. В группе с АРМ сывороточная концентрация ИЛ-4

и ИЛ-10 начала расти с 4 сут., достигая к 7 сут. значения достоверно выше исходного показателя. Выявленный прирост ИЛ-4 на 7 сут. по сравнению с уровнем 3 сут. составил 52,8%, а прирост ИЛ-10 за такой же период составлял — 55,3%. Более того, циркулирующий уровень ИЛ-4, и ИЛ-10 был выше, хотя недостоверно к значению контрольной группы.

В группе больных с ПРМ выявили за этот же период статистически недостоверный прирост противовоспалительных биомаркеров ИЛ-4 на 5,7% и ИЛ-10 на 5,8%.

Важно отметить, что динамика циркулирующего уровня ММП-8 также была разной в исследуемых группах, начиная с 4 сут. с момента реваскуляризации и обратно, коррелировала с изменениями ИЛ-4 и ИЛ-10 (таблица 6).

Исходный уровень ММП-8 был достоверно выше в обеих группах по сравнению с контролем, и возрос до 3 сут. в среднем на 55-57% ($p < 0,05$). Затем уровень ММП-8 в группе больных с АРМ снижался на 46,6% по сравнению с его содержанием на 3 сут.

В группе больных с ПРМ в этом периоде уровень ММП-8 практически не изменился, в результате чего разница показателя между группами оказалась достоверной, начиная с 5 сут. реваскуляризации. На 7 сут. постинфарктного периода циркулирующий уровень ММП-8 у больных, с АРМ, было $<$ на 45,1%, чем в группе больных с ПРМ.

Важно отметить, что биомаркеры воспаления, как и ММП-8, не отличались достоверно между группами через 3 мес. после реваскуляризации или к моменту определения типа РМ, в среднем через 5 мес.

Обсуждение

РМ является ключевым патофизиологическим фактором, определяющим эволюцию сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. Выявление патогенетических механизмов, а также предикторов ПРМ является важным в плане выбора подходов к патогенетической терапии.

РМ после ОИМ \uparrow ST тесно связано с ранним воспалительным ответом, который зависит от объема некроза миокарда, от нейроэндокринной активации, а также от экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов [10, 11]. Медиаторы воспаления стимулируют формирование свободных радикалов кислорода, активируют синтез и распад фибриллярного коллагена внеклеточного матрикса и, следовательно, влияют на качество процесса ремоделирования.

Тем не менее, как показали результаты подавляющего большинства проведенных исследований неспецифическая противовоспалительная терапия, направленная на подавление воспалительной реак-

ции у больных в острой фазе ОИМ \uparrow ST, не оказала ожидаемого терапевтического эффекта [6].

По-видимому, правомочно утверждение, что воспаление при инфаркте миокарда является двухсторонним мечом, т.е. обладает как положительными — заместительный синтез коллагена и ограничение зоны некроза, так и отрицательными эффектами — активация ММП, истончение стенки, экспансия инфаркта и развитие выраженной диастолической сердечной недостаточности [12].

В этом контексте можно предположить, что соотношение между про- и противовоспалительными медиаторами является если не определяющим, то очень важным фактором развития АРМ или ПРМ. Именно противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10 способны снизить активность и экспрессию ММП интерстиция миокарда. Это воздействие обусловлено, по-видимому, стимулированием синтеза специфических тканевых ингибиторов ММП [13].

Целью представленного исследования было изучение характера изменения основных про- и противовоспалительных медиаторов в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ \uparrow ST у больных, развивающих в течение постинфарктного периода (5 мес.) АРМ или ПРМ.

Полученные данные показали, что провоспалительные маркеры — вчСРП, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и МХП-1, имеют схожую динамику при обоих паттернах РМ: увеличение их циркулирующих уровней на протяжении первых 3 сут.; период, соответствующий накоплению в зоне инфаркта провоспалительных макрофагов М-1, с последующим снижением, достигшем к 7 сут. — период соответствующий накоплению противовоспалительных макрофагов 2-го типа, исходного значения, которое остается достоверно выше уровня контрольного значения.

Следовательно, определение только провоспалительных маркеров не позволяет прогнозировать характер постинфарктного РМ.

Анализ противовоспалительных цитокинов, наоборот, выявил характерные отличия в динамике содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в зависимости от типа РМ. Они касаются в основном периода с 4 сут. по 7 сут. реваскуляризации, в первые 3 сут. в обеих группах больных наблюдалась тенденция снижения их сывороточной концентрации.

Увеличение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 к 7 сут. на 52,8-55,3% по сравнению со значением 3 сут. обнаружено у больных с АРМ. У больных, развивших ПРМ, прирост ИЛ-4 и ИЛ-10 не превысил 6%.

В настоящем исследовании площадь зоны некроза миокарда была схожей у обеих групп больных, равно как и частота основных факторов сердечно-сосудистого риска, также проведенная фармакологическая терапия после ангиопластики. Следовательно, ведущим фактором, определяющим

тип РМ, является воспалительная реакция, отражающая в первые 7 сут. характерный клеточный субстрат: накопление нейтрофилов (24-48 ч), провоспалительных макрофагов (72 ч) и противовоспалительных макрофагов (5-7 сут.). Видимо, именно высокий уровень экспрессии последних и синтеза противовоспалительных цитокинов является необходимым условием для уравнивания активности ММП интерстиция миокарда и адекватного накопления коллагена в зоне некроза, что способствует ограничению экспансии некроза и утончению миокарда, основные проявления патологического ремоделирования. За этот же период содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 возросло в среднем на 52-55%. В группе больных с ПРМ уровень ММП-8 и указанных противовоспалительных ИЛ не изменился практически за этот период.

С этим утверждением хорошо согласуется динамика уровня ММП-8, который в группе больных с АРМ уменьшился на 7 сут. реваскуляризации по сравнению с уровнем 3 сут. на >46%. При ПРМ содержание ММП оставалось повышенной.

Таким образом, определение в первые 7 сут. после ангиопластики динамики сывороточного уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 является важным в плане прогнозирования характера РМ, а также возможности решения вопроса осторожного применения противовоспалительной терапии. Иными словами, при наличии характерного для АРМ увеличения ИЛ-4 и ИЛ-10 с 4 сут. по 7 сут. постинфарктного периода применение неспецифической противовоспалительной терапии, по-видимому, нецелесообразно,

поскольку приведет к уменьшению экспрессии противовоспалительных ИЛ. В этом случае при выраженном росте провоспалительных маркеров можно прибегнуть к назначению специфических антагонистов цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α . В этой связи заслуживают внимание обнадеживающие результаты триала CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), показавшие эффективность каникумаба, антагониста ИЛ-1 β , у больных, перенесших ОИМ \uparrow ST с уровнем вЧСРБ >2,0 мг/л [14].

Заключение

В настоящем исследовании сывороточное содержание основных провоспалительных биомаркеров — вЧСРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ \uparrow ST достоверно не отличалось в группах больных с АРМ и постинфарктным ПРМ.

Среди противовоспалительных цитокинов динамика ИЛ-4 и ИЛ-10 зависела от паттерна РМ. Их достоверное увеличение на 52-55%, начиная с 4 сут. по 7 сут. после ангиопластики, наблюдалось в группе больных с АРМ, тогда как у больных с ПРМ их уровень за этот период не менялся, что позволяет предположить их прогностическую значимость. Характер изменения ММП-8 патогенетически согласуется с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10.

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

Литература/References

- Galli A, Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiology Research and Practice* 2016; 2016: Article ID 2579832, 12 pages, doi:10.1155/2016/2579832.
- French BA, Kramer CM. Mechanisms of post-infarct ventricular remodeling. *Drug Discov today Dis Mech.* 2007;4(3):185-96. doi: 10.1016/j.ddmec.2007.12.006.
- Borekci A, Gur M, Turkoglu C, et al. Neutrophil to lymphocyte ration predicts left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction aafter primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2016;46(1):15-22. doi:10.4070/kcj.2016.46.115.
- Pokorney SD, Rodriguez JF, Ortiz JT, et al. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *J of Cardiovasc Magnetic Resonance.* 2012;14:62-72. doi:10.1186/1532-429X-14-62.
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *JACC.* 2016;67(17):2050-60.
- Seropian IM, Toldo S, Van Tassel BW, et al. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *JACC.* 2014;63(16):1593-603. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.014.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909. doi:10.1136/bmj.j1909.
- Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators of Inflammation.* 2015; http://dx.org/10.1155/2015/764641.
- Mulvagh S, Quinones M, Kleiman NS, et al. Estimation of Left Ventricular End-Diastolic Pressure From Doppler Transmitral Flow Velocity in Cardiac Patients Independent of Systolic Performance. *JAAC.* 1992;20(1):112-9.
- Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
- Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Therapeut.* 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword. *Circ J.* 2013;77:580-7. doi:10.1253/circj.CJ-13-0013.
- Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2304-10. doi:10.1172/JCI118286.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libbi P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162(4):597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.

Прогностические маркеры развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты наблюдательной программы “ФАКЕЛ”)

Золотовская И. А.¹, Давыдкин И. Л.¹, Дупляков Д. В.¹, Кокорин В. А.²

¹ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России. Самара;

²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить вероятность развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. В период с декабря 2015г по ноябрь 2017г проведено проспективное исследование с последовательным включением 107 пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения в поликлиники г. Самара после ИМ \uparrow ST, перенесших первичное ЧКВ. Средний возраст больных 69,5 \pm 7,8 лет, из которых 40 (37,4%) — женщины. Период наблюдения составил 18 мес., включавших три визита (V): V₁ — при включении в исследование, V₂ — через 12 мес. и V₃ — через 18 мес. Конечные точки исследования: случаи впервые диагностированной ФП (вдФП), кардиоэмболический инсульт (КЭИ), смертельные исходы. На всех визитах в плазме крови определяли лабораторные маркеры: фактор Виллебранда, цистатин С, предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектин-3.

Результаты. Через 18 мес. наблюдения у 19 (17,8%) больных диагностирована ФП, из них у 5 (4,7%) развился КЭИ, смерть наступила у 3 больных. Медиана времени развития ФП от начала ИМ \uparrow ST составила 308 сут. По многомерной модели Кокса факторами риска развития вдФП были NT-proBNP — относительный риск (ОР): 1,05;

95% доверительный интервал (ДИ): 0,99-1,10 (p=0,038), цистатин С — ОР: 1,44; 95% ДИ: 0,98-2,12 (p=0,043), галектин-3 — ОР: 1,20; 95% ДИ: 1,03-1,40 (p=0,022).

Заключение. NT-proBNP \geq 400,0 пг/мл, цистатин С \geq 1,45 нг/мл и галектин-3 \geq 25 мг/мл высокозначимо взаимосвязаны между собой у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичное ЧКВ и могут служить предикторами развития вдФП. Определение этих биомаркеров может иметь потенциальную терапевтическую пользу для улучшения прогноза больных после ИМ \uparrow ST, перенесших первичное ЧКВ, и уменьшить смертность от КЭИ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, смертность, NT-proBNP, галектин-3, цистатин С.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):25–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-25-33>

Поступила 26/02-2018

Принята к публикации 11/04-2018

Predictive markers of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (the results of observational program “FAKEL”)

Zolotovskaya I. A.¹, Davydkin I. L.¹, Duplyakov D. V.¹, Kokorin V. A.²

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Aim. To assess probability of atrial fibrillation (AF) in patients after ST-elevated myocardial infarction (STEMI) with undergone primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. Prospective study in the period from December 2015 to November 2017 was carried out with consecutive inclusion of 107 patients at outpatient follow-up stage after STEMI who have undergone primary PCI. The mean age of patients was 69,5 \pm 7,8 years (40 (37,4%) women). Follow-up period was 18 months and included three visits (V): V₁ — when included in the study, V₂ — after 12 months, and V₃ — after 18 months. The endpoints of the study were cases of first diagnosed AF, cardioembolic stroke and death. At all visits predictive

markers (Willebrand factor, Cystatin C, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3) in the blood plasma were determined.

Results. After 18 months of follow-up period in 19 (17,8%) patients were diagnosed AF, 5 of them (4,7%) had cardioembolic stroke, and 3 patients died. Median time of AF development from the onset of STEMI was 308 days. Cox multivariate analysis showed that the risk factors for first diagnosed AF were NT-proBNP — relative risk (RR): 1,05; 95% confidence interval (CI): 0,99-1,10 (p=0,038), cystatin C — RR: 1,44; 95% CI: 0,98-2,12 (p=0,043), galectin-3 — RR: 1,20; 95% CI: 1,03-1,40 (p=0,022).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (927) 768-78-94

e-mail: zolotovskay@list.ru

[Золотовская И. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Кокорин В. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542].

Conclusion. There was a highly significant relationship between NT-proBNP of $\geq 400,0$ pg/mL, cystatin C of $\geq 1,45$ ng/mL and galectin-3 of ≥ 25 mg/mL in patients after STEMI who underwent primary PCI. These markers might serve as predictors of first diagnosed AF. Identification of these biomarkers may have potential therapeutic benefit in improving the prognosis of patients after STEMI who have undergone primary PCI and reduce mortality from cardioembolic stroke.

Key words: myocardial infarction, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, mortality, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):25–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-25-33>

Zolotovskaya I. A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kokorin V. A. ORCID: 0000-0001-8614-6542.

вдФП — впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ \uparrow ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, МАС — множественный анализ соответствий, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-pro-BNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, V — визит, wVF — фактор Виллебранда.

Несмотря на внедрение инновационных технологий при оказании медицинской помощи, включая высокотехнологичные методы, а также профилактические программы, сердечно-сосудистые заболевания во всем мире остаются ведущей причиной смерти населения [1]. В связи с этим, крайне актуален вопрос поиска маркеров, позволяющих в условиях реальной клинической практики прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Современные модели стратификации риска в основном направлены на профилактику первичных сердечно-сосудистых событий, тогда, как вопрос вторичной профилактики в популяционном аспекте снижения смертности не менее значим, особенно для пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В одном из последних обзоров обсуждаются возможности новых биомаркеров с позиции разработки и внедрения предупредительных стратегий [2]. Авторы акцентируют внимание, что в настоящее время идентифицировано большое количество белков, поддающихся количественной оценке и отражающих те или иные патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы. Однако их “польза” с точки зрения использования в условиях реальной клинической практики требует изучения и обсуждения. Продемонстрировано разнообразие данных, в т.ч. в отношении пациентов с ИМ, и сложность прогноза по каким бы то ни было отдельным биомаркерам. Это может быть обусловлено тем, что сегодня пациент с ИМ имеет, как правило, отягощенный соматический статус, особенно в старших возрастных группах, отражающийся в одновременном изменении множества биомаркеров. Поэтому особый интерес представляет изучение данных о выявлении наиболее значимых факторов риска (ФР) у пациентов с ИМ, в частности — возможность прогнозирования развития фибрилляции предсердий (ФП) и последующего неблагоприятного клинического события в виде инсульта и смерти. Несмотря на все достижения, распространенность ФП растет, и по прогнозам может удвоиться к 2050г [3]. В связи с чем сохраня-

ется интерес к изучению ФР, которые могут быть прогностически полезными в оценке вероятности развития ФП у пациентов, страдающих теми или иными заболеваниями.

Цель исследования — изучить частоту развития ФП у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST), перенесших первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), и возможности ее прогнозирования с помощью различных биомаркеров.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа “Инфаркт миокарда: прогностические маркеры впервые диагностированной фибрилляции предсердий” (акроним “ФАКЕЛ”), проведено в период с декабря 2015г по ноябрь 2017г с последовательным включением 107 пациентов: 67 (62,6%) мужчин, 40 (37,4%) женщин, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ. Средний возраст больных составил $69,5 \pm 7,8$ лет.

Критериями включения в исследование являлись:

- ИМ \uparrow ST, с проведенной реперфузией методом первичного ЧКВ, давностью < 60 сут.,
- отсутствие аритмического анамнеза до момента включения,
- возраст ≥ 60 лет,
- добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- заболевания щитовидной железы,
- онкологические заболевания в анамнезе,
- системные аутоиммунные заболевания,
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе,
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$,
- наличие пристеночного тромбоза в полости левого предсердия,
- хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадий,
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA,
- планируемое коронарное шунтирование или ЧКВ в ближайшем периоде после перенесенного ИМ \uparrow ST,
- уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) ≤ 26 баллов.

Длительность наблюдения составила 18 мес., в течение которых проводили три визита (V): V₁ — визит включения, V₂ — через 12 мес. и V₃ — через 18 мес. от момента ИМ[†]ST. На этапах V₁-V₃ определяли уровень в плазме крови предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, цистатина С, фактора Виллебранда (vWF). Также оценивали показатель ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии на аппарате Vivid 5 (по методу Симпсона). Конечные точки исследования: развитие ФП и/или кардиоэмболического инсульта (КЭИ), а также смертельные исходы. В соответствии с протоколом исследования все пациенты были информированы о необходимости обращения за медицинской помощью в случае развития приступа неритмичного сердцебиения. За критерии впервые диагностированной ФП (вдФП) принимали случаи развития ФП, зафиксированные на электрокардиограмме при обращении пациента в клинику или службу скорой медицинской помощи.

Уровень vWF оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания) с референсными значениями ≤50 и ≤150%. Показатель цистатина С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью диагностического набора “DiaSys” (Германия) с референсными значениями 0,5-1,1 мг/л. Уровень галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (по методике ELISA) с использованием наборов eBioscience (США) с референсными значениями 0,12-10,45 нг/мл. N-концевой прогормон натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobase601 (производитель Roche) с референсными значениями <125 пг/мл у пациентов <75 лет и <450 пг/мл у пациентов ≥75 лет. Забор венозной крови проводили по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7:30 ч и 9:30 ч при помощи силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

В электронные индивидуальные регистрационные карты каждого пациента вносились клинико-демографические и инструментально-лабораторные данные, а также информация о назначенных и принимаемых пациентом лекарственных средствах.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета “IBM SPSS Statistics 21” (лицензия № 20130626-3). Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD), а признаков с распределением, отличным от нормального, в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 0,25-й и 0,75-й квартили, соответственно. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки влияния признаков на риск развития ФП применяли модель пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением показателей. Для оценки качества прогноза, полученного уравнением логистической регрессии, был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой и расчетом по-

Таблица 1

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=107)

Показатели	Все пациенты (n=107)
Основные демографические и клинико-лабораторные параметры, Me (SD)	
Возраст, лет	69,5 (7,80)
Женщины, n, абс./%	40/37,4
ИМТ, кг/м ²	25,81 (4,53)
Давность ИМ, дни	42,18 (8,90)
ФВ ЛЖ, %	51,47 (3,76)
Объем ЛП, мл ³	45,1 [43; 52,0]
САД, мм рт.ст.	133,70 (14,12)
ДАД, мм рт.ст.	84,22 (8,87)
ЧСС, уд./мин	74,54 (10,95)
Цистатин С, мг/л	1,10 (0,39)
NT-proBNP, пг/мл	323,57±150,63
Галектин-3, нг/мл	23,92±3,39
vWF, %	158,32±17,47
Анамнез, n, абс./%	
Killip класс >1*, n, абс./%	4/3,7
Курение	18/16,8
Артериальная гипертензия	107/100,0
СД	33/30,8
ХБП	55/51,4
Анемия	46/43
ХСН (NYHA)	107/100,0
I ФК	37/34,6
II ФК	59/55,1
III ФК	11/10,3
Лекарственная терапия, n, абс./%	
Бета-адреноблокаторы	107/100,0
Ингибиторы АПФ	83/77,6
Сартаны	24/22,4
Диуретики	61/57,0
Ацетилсалициловая кислота	107/100,0
Тикагелор/клопидогрель	107/100,0
Статины	107/100,0

Примечание: * — Killip класс при поступлении в стационар (анамнестически), ЛП — левое предсердие, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ИМТ — индекс массы тела. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD или медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).

казателя площади под кривой (AUC). За критерий оптимального диагностического порога (порога отсечения) принимали вероятность исхода, при котором сумма чувствительности и специфичности была максимальной. С целью анализа взаимосвязи между значениями биомаркеров и клиническими параметрами — сахарный диабет (СД), ХБП и анемии, применен множественный анализ соответствий (MAC). Этот метод является описательным, и предназначен для анализа простых двух- и многомерных таблиц, содержащих некоторые меры соответствия между признаками, указанными в строках и столбцах. Метод MAC позволяет визуализировать отношение между собой категориальных признаков в графическом изо-

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов без ФП (n=83) и с ФП (n=24) в период V₁-V₃

Показатели	ФП		p
	Нет n=83/83/83	Да n=24/23/21	
Возраст, лет	67,59±7,17	76,08±6,21	<0,001
Женщины, n, абс./%	31 (37,4%)	9 (37,5%)	0,989
Давность ИМ, дни	42,94±8,56	39,54±9,74	0,178
САД, мм рт.ст. — V ₁	130,95±13,89	143,21±10,43	<0,001
ДАД, мм рт.ст. — V ₁	82,84±8,59	89,00±8,31	0,008
ЧСС, уд./мин — V ₁	73,12±10,40	79,46±11,59	0,023
Объем ЛП, мл ³ — V ₁	45,9 [43,5; 51,5]	46,3 [44,0; 52,0]	0,305
ФВ ЛЖ, %, — V ₁	52,22±3,79	48,88±2,17	<0,001
ФВ ЛЖ, %, — V ₂	56,78±2,95	48,25±1,70	<0,001
ФВ ЛЖ, %, — V ₃	58,61±2,45	47,50±2,19	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₁	270,20±119,93	508,17±86,36	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₂	168,19±97,47	502,08±98,68	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₃	150,91±86,82	507,88±114,33	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₁	0,96±0,34	1,56±0,08	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₂	1,02±0,30	1,57±0,08	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₃	1,05±0,33	1,58±0,08	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₁	22,58±2,14	28,58±2,78	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₂	22,12±2,23	29,03±2,90	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₃	22,01±2,86	29,63±2,63	<0,001
vWF, % — V ₁	152,51±13,38	178,41±15,01	<0,001
vWF, % — V ₂	155,73±21,36	179,78±18,43	<0,001
vWF, % — V ₃	157,57±20,68	180,97±17,93	<0,001
	Анамнез, n, абс./%		
СД	15/18,1	9 (37,5%)	<0,001
ХБП	31/37,4	22 (91,6%)	<0,001
Анемия	23/27,7	17 (70,8%)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). ЛП — левое предсердие.

бражении. Критическое значение уровня значимости (p) принимали <0,05. Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии с требованиями CONSORT (1996).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета МЗ РФ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Проведенное исследование продемонстрировало, что пациенты с ИМ[↑]ST — это больные, имеющие помимо сердечно-сосудистого анамнеза отягощенный соматический статус в виде наличия анемии, СД, ХБП с их высокой распространенностью. Данные, представленные в таблице 1, дают общую клинико-демографическую характеристику всей группе больных на момент включения в исследование. Следует отметить, что все изучаемые мар-

керы — цистатин С, NT-proBNP, галектин-3, vWF, имели значения выше нормированных для данной популяционной группы пациентов.

Из всех пациентов через 18 мес. наблюдения у 24 (22,4%) больных была диагностирована аритмия в виде пароксизмов ФП, из них у 5 (4,7%) развился ишемический инсульт, верифицированный в условиях сосудистого центра, куда были госпитализированы пациенты, как КЭИ. Исследование закончили 104 пациента, 3 больных (2,8%) умерли в течение периода наблюдения. Причина смерти при патологоанатомическом вскрытии: КЭИ, отек и вклинение головного мозга. Медиана времени развития ФП от начала ИМ составила 308 сут., т.е. наибольший риск развития аритмии отмечен к концу первого года после острого коронарного события.

Для определения прогностической значимости изучаемых биомаркеров, проведен сравнительный анализ групп пациентов без ФП (n=83) и с ФП (n=24), представленный в таблице 2. Группы были сравнимы по полу на момент включения в исследование. Пациенты, у которых развилась ФП, были

Таблица 3

Относительные риски развития ФП (по одномерной модели Кокса)

ФР	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,16 (1,09-1,24)	<0,001
Пол	0,96 (0,42-2,20)	0,929
Давность ИМ	0,97 (0,92-1,01)	0,143
САД*	1,90 (1,35-2,67)	<0,001
ДАД*	2,08 (1,30-3,32)	0,002
ЧСС*	1,73 (1,16-2,57)	0,007
ФВ ЛЖ, % – V ₁	0,80 (0,71-0,90)	<0,001
ФВ ЛЖ, % – V ₂	0,63 (0,55-0,72)	<0,001
ФВ ЛЖ, % – V ₃	0,69 (0,62-0,76)	<0,001
NT-proBNP – V ₁ *	1,15 (1,10-1,19)	<0,001
NT-proBNP – V ₂ *	1,10 (1,08-1,13)	<0,001
NT-proBNP – V ₃ *	1,10 (1,07-1,12)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₁ [^]	2,97 (2,07-4,25)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₂ [^]	3,13 (2,22-4,40)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₃ [^]	3,00 (2,04-4,41)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₁	1,52 (1,35-1,71)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₂	1,47 (1,32-1,62)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₃	1,49 (1,34-1,65)	<0,001
vWF, % – V ₁	1,78 (1,48-2,14)	<0,001
vWF, % – V ₂	1,28 (1,14-1,43)	<0,001
vWF, % – V ₃	1,31 (1,16-1,49)	<0,001
СД	10,36 (4,09-26,25)	<0,001
ХБП	81,69 (2,97-2247,32)	0,009
Анемия	42,08 (5,67-312,10)	<0,001

Примечание: * – ОР пересчитаны на изменение 10 ед., ^ – ОР пересчитаны на изменение 0,1 ед., ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

старше, имели на V₁ более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также уровни всех изучаемых биомаркеров. Кроме того, у них отмечались более низкая ФВ ЛЖ и более тяжелый соматический статус в отношении наличия СД, ХБП и анемии. При сравнительном анализе на V₁, V₂, V₃ каждого биомаркера в отдельности не отмечено достоверных изменений за исключением NT-proBNP. Показатель NT-proBNP в группе больных, у которых не отмечено развития ФП после ИМ[↑]ST, имел статистически значимое снижение на V₂ (p=0,039) и V₃ (p=0,015) в сравнении с V₁.

В отношении пациентов, у которых на фоне вдФП развился КЭИ (n=5) следует отметить, что в сравнении со всеми пациентами они статистически значимо не отличались по возрасту от всей группы больных, и были сравнимы на момент включения в исследование по уровню ДАД. Все изучаемые биомаркеры были статистически значимо выше на момент включения в исследование у больных с последующим развитием КЭИ на фоне вдФП

Таблица 4

Относительные риски развития ФП в зависимости от биомаркеров (многомерная модель Кокса)

ФР	ОР (95% ДИ)	p
NT-proBNP – V ₁ *	1,05 (0,99-1,10)	0,038
Цистатин С – V ₁ [^]	1,44 (0,98-2,12)	0,043
Галектин-3 – V ₁	1,20 (1,03-1,40)	0,022

Примечание: * – ОР пересчитаны на изменение 10 ед., ^ – ОР пересчитаны на изменение 0,1 ед., ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

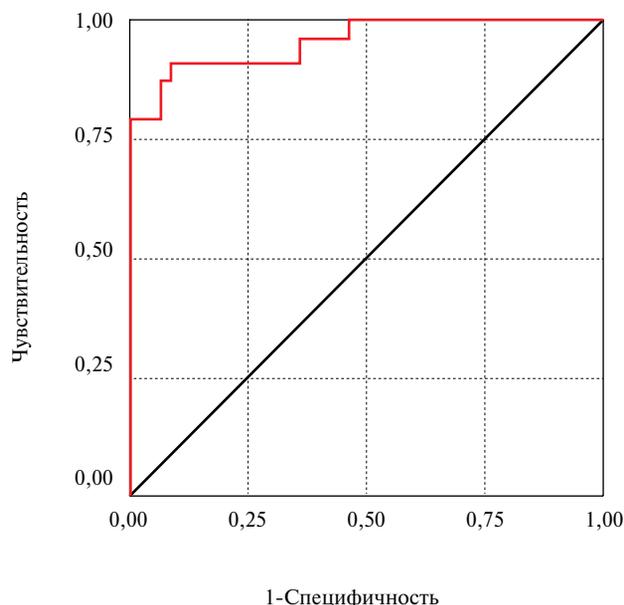


Рис. 1 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ[↑]ST по NT-proBNP.

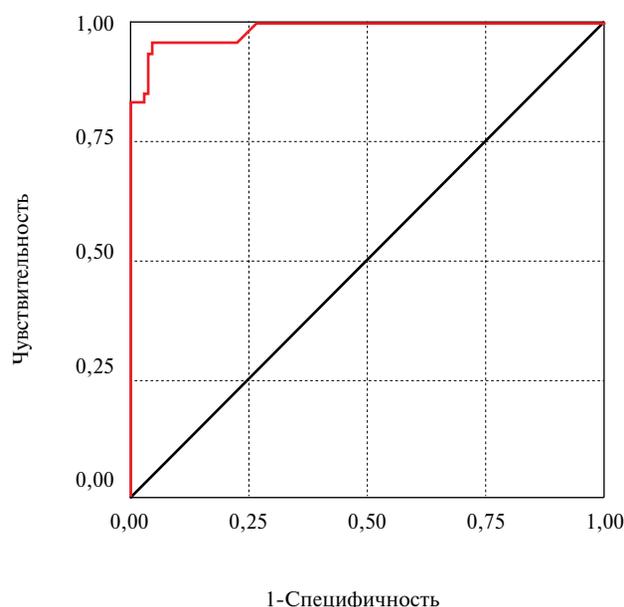


Рис. 2 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ[↑]ST по показателю цистатин С.

в сравнении с пациентами без аритмического анамнеза: цистатин С ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,005$), галектин-3 ($p = 0,001$), vWF ($p = 0,002$). При корреляционном анализе установлено, что ФВ ЛЖ коррелировала с показателем NT-ProBNP ($r = -0,303$;

$p = 0,001$), галектином-3 ($r = 0,392$; $p = 0,000$), цистатином С ($r = 0,365$; $p = 0,000$) и vWF ($r = 0,410$; $p = 0,000$). Такие результаты получены для всех пациентов на V_1 ; при анализе в группах такие корреляции отсутствовали. Показатель ФВ ЛЖ у больных с КЭИ статистически значимо ($p = 0,001$) был ниже ($46,2 \pm 1,6\%$), чем у пациентов без КЭИ ($51,7 \pm 3,6\%$) при сравнении групп в начале исследования.

Все включенные в исследование пациенты были проанализированы по изучаемым параметрам на V_1 - V_3 с целью уточнения их значимости в отношении вероятного риска развития ФП. В таблице 3 представлены результаты этого анализа, выполненного с помощью построения многомерной регрессионной модели Кокса. Все рассмотренные признаки оказались высоко значимыми. Следует отметить, что ограниченный объем выборки и тесная взаимосвязь ФР друг с другом вызвали статистический эффект избыточности предсказательной информации. В итоге многомерная модель построена только по самым первым клинико-лабораторным показателям. Построение осуществляли методом пошагового включения. Вошедший в i -й модели лабораторный маркер исключали из числа возможных предикторов в $i+1$ модели. Таким образом,

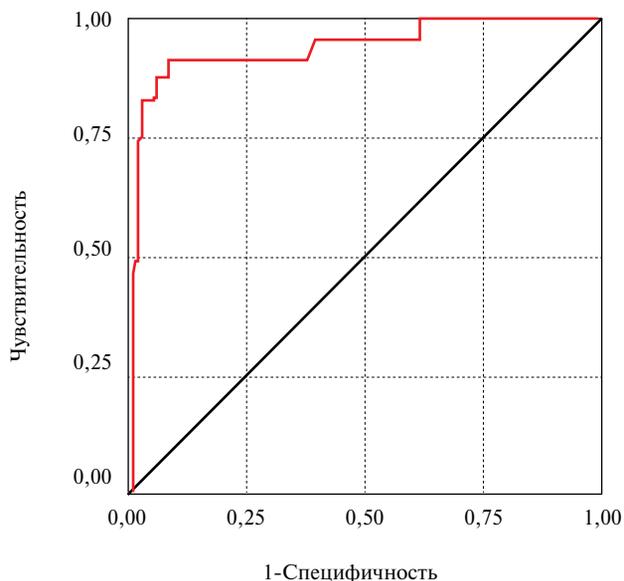


Рис. 3 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМТ по показателю галектин-3.

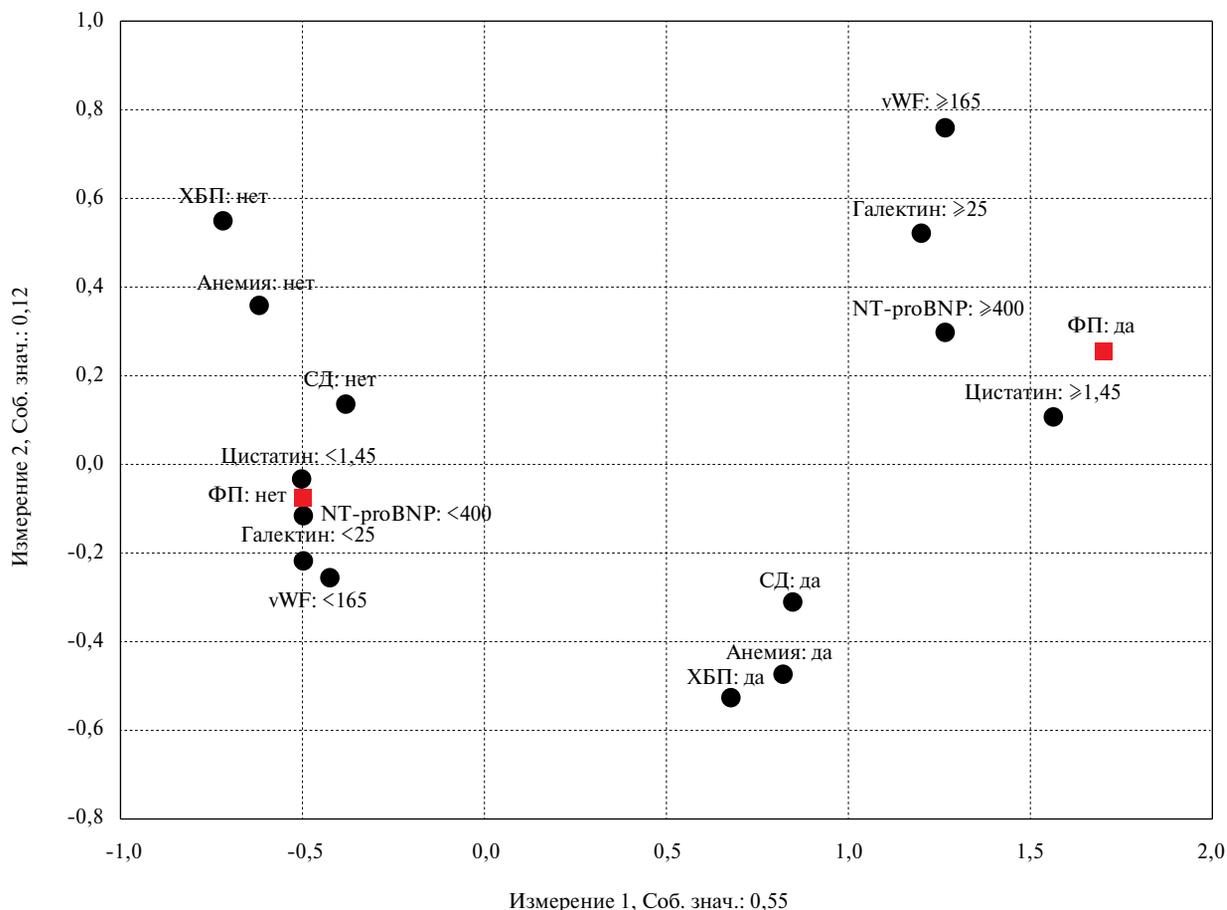


Рис. 4 Множественный анализ соответствия 107 пациентов с ИМТ, перенесших первичные ЧКВ.

в многомерную модель Кокса вошли NT-proBNP, цистатин С и галектин-3. Их оценка на V_1 явилась высокозначимым критерием (по каждому параметру) для прогнозирования риска развития ФП после ИМ \uparrow ST. Качество прогноза по каждому биомаркеру представлено на рисунках 1-3 в виде ROC-кривой. В отношении предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST по данным ROC-анализа по показателю NT-proBNP площадь под графиком составила $0,957 \pm 0,015$ при точке разделения $=0,24$ (чувствительность — 83%, специфичность — 99%); по показателю цистатин С площадь под графиком составила $0,986 \pm 0,011$ при точке разделения $=0,22$ (чувствительность — 87%, специфичность — 99%) и по показателю галектин-3 площадь под графиком составила $0,948 \pm 0,001$ при точке разделения $=0,03$ (чувствительность — 88%, специфичность — 99%).

В одномерной модели Кокса выявлено множество взаимосвязанных между собой признаков, влияющих на риск развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ. Проведенный MAC позволил отразить сложные взаимосвязи всех изучаемых признаков. Высокие значения NT-proBNP (≥ 400 пг/мл), цистатина С ($\geq 1,45$ нг/мл) и галектина-3 (≥ 25 мг/мл) расположены в правом верхнем квадранте графика и высокозначимо взаимосвязаны между собой у пациентов с вдФП (рисунок 4). Наличие СД, ХБП, анемии при графическом изображении, несмотря на высокий вес в прогностической одномерной модели, в MAC имели меньшую значимость в отношении риска развития ФП.

Обсуждение

Исследование “ФАКЕЛ” явилось пилотным в отношении изучения распространенности возникновения ФП и значимости биологических маркеров по результатам наблюдения в течение 18 мес. у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичное ЧКВ. При подготовке материала выполнен анализ исследований и доказательных материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, E-Library, который выявил отсутствие подобных работ.

Известно, что ФП является одним из прогностически неблагоприятных осложнений ИМ. Частота возникновения ФП после ИМ составляет от 5% до 23% [4]. Успешное внедрение в тактику ведения при ИМ первичных ЧКВ повысило выживаемость такой категории пациентов. Однако в случае развития ФП в остром периоде ИМ \uparrow ST прогноз жизни становится менее благоприятным [5].

Механизм развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST с точки зрения структурных изменений миокарда достаточно изучен. Учитывая ремоделирование миокарда, изменение геометрии ЛЖ, повышение жесткости миокарда, нарастание диастолической дисфункции с перегрузкой объемом, возни-

кающие нарушения ритма патогенетически понятны [6]. Результаты недавних исследований показывают, что развитие ФП после ИМ \uparrow ST взаимосвязано с рядом биомаркеров [7]. В представленной работе изучили изменение в динамике уровней NT-proBNP, галектина-3, цистатина С, vWF с целью определить их прогностическую значимость в развитии ФП. Полагаем, что выбранные маркеры отражают основные патогенетические процессы, как в сердечной ткани, так и в организме в целом, а именно: воспаление, фиброз и дисфункция эндотелия. Это важно, с учетом той коморбидной патологии, которая имела место и отягощала прогноз включенных в исследование больных.

Цистатин С является не только чувствительным маркером почечной, но также независимым и сильным предиктором развития сердечно-сосудистых событий [8]. Более того установлено, что цистатин С связан с другими факторами воспаления, влияющими на развитие острого коронарного синдрома [9]. Однако вопрос наличия корреляций между цистатином С и ФП продолжает находиться в фокусе внимания. В 2014г были опубликованы результаты исследования, в которое включены 235 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, 254 пациента с постоянной ФП и 221 здоровых лиц [10]. По результатам проведенного анализа авторы показали, что уровень цистатина С в сыворотке крови имеет значимые корреляции с ФП, и может играть важную роль в процессе развития ФП. Известно, что при ФП часто имеет место воспалительный субстрат с инфильтрацией мышечной ткани, с некрозом клеток и фиброзом интерстициального пространства. Следовательно, предположение, что провоспалительные цитокины, включая цистатин С, участвуют в формировании воспалительного процесса со значимым повреждением кардиомиоцитов предсердий — оправдано [11]. Настоящее исследование имело ограничение и не рассматривало такие цитокины, как интерлейкины 1, 6, TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1), фактор некроза опухоли α . Тем не менее, полученные результаты по цистатину С, позволяют его рассматривать прогностическим маркером не только риска развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ, но и предиктором развития КЭИ. Однако следует признать, что точный механизм влияния цистатина С на риск возникновения вдФП после ИМ \uparrow ST требует дальнейшего изучения. Отмечены более высокие уровни в плазме крови цистатина С в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на всех визитах.

В целом ряде исследований установлена прогностическая значимость NT-proBNP, отражающего тяжесть состояния пациента как в остром периоде ИМ \uparrow ST, так и в последующем [12]. Резуль-

таты ретроспективного исследования 1928 пациентов подтверждают прогностическую значимость NT-proBNP в отношении риска развития ФП у пациентов после ИМ[↑]ST [13]. Как и в ранее выполненных исследованиях, было показано, что пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний являются ФР развития ФП в отсроченном периоде после ИМ[↑]ST. Данные согласуются с результатами предыдущих исследований, и подтверждают, что повышение уровня NT-proBNP имеет существенное прогностическое значение в возникновении ФП у пациентов после ИМ. Были отмечены более высокие уровни NT-proBNP в плазме крови в начале исследования у пациентов с впоследствии развившейся ФП. Такая тенденция сохранялась на всех визитах.

В исследовании [14] (2010) показано, что у пациентов с ХСН галектин-3 служит независимым предиктором выживаемости, не зависящим от содержания натрийуретического пептида. Галектин-3 является растворимым бета-галактозид-связывающим лектином, продуцируется активированными макрофагами, и модулирует ряд физиологических и патологических процессов. Этот протеин усиливает пролиферацию фиброцитов и отложение коллагена I типа во внеклеточном матриксе не только в сердце, но и в печени и почках. Таким образом, галектин-3 участвует в важных регуляторных механизмах адгезии, воспаления и фиброза, что может иметь значение в патогенезе ФП. Активированные макрофаги выделяют галектин-3, что приводит к пролиферации фибробластов, коллагена, дисфункции миоцитов с развитием каскада структурных изменений, предрасполагающих к ФП. Отмечены более высокие уровни галектина-3 в плазме крови в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на всех визитах.

Особого внимания заслуживают результаты исследования, проведенного в 2005г, в котором изучены предикторы возникновения и прогностическое значение постоянной и пароксизмальной форм ФП для ближайшего и отдаленного исхода у больных ИМ [15]. Авторами выявлено, что ФП, как предшествующая ИМ, так и возникшая в стационаре, ассоциировалась с повышенной госпиталь-

ной и отдаленной (2 года наблюдения) летальностью. В исследовании получены данные об увеличении числа нарушений мозгового кровообращения у больных ИМ, имевших в стационаре пароксизм ФП. В представленное наблюдение были включены пациенты без аритмического анамнеза, но авторы, также как и участники вышеуказанного исследования, считают необходимым тщательное мониторирование пациентов после ИМ[↑]ST с целью предупреждения КЭИ и снижения смертности. Важным вопросом представляется выбор метода скрининга и обнаружения ФП. В исследовании [16], проведенном в 2011г, показано, что при использовании имплантируемого регистратора в течение 2 лет после ИМ возникновение ФП отмечено в 25% случаев. Возможно, что именно электронные устройства в будущем будут способствовать более ранней и достоверной регистрации эпизодов ФП у пациентов после ИМ.

Заключение

В проведенном исследовании “ФАКЕЛ” у пациентов после ИМ[↑]ST без аритмического анамнеза в течение 18 мес. наблюдения в 22,4% случаях зарегистрирована ФП. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между уровнем таких маркеров, как NT-proBNP, цистатин С, галектин-3 и риском развития ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМ[↑]ST.

Потенциальные ограничения. Авторы признают, что представленное исследование имело ряд ограничений, в первую очередь в виду небольшой выборки, что не позволяет в полной степени экстраполировать полученные данные на генеральную совокупность. Однако авторы сочли возможным представить полученные результаты для обсуждения с точки зрения необходимости уточнения биомаркеров у пациентов после ИМ[↑]ST, прогностически значимо влияющих на риск развития ФП, инсульта и смерти.

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

Литература/References

- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287-323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
- Wang J, Tan GJ, Han LN, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Geriatr Cardiol*. 2017;14(2):135-50. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.
- Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *BMJ Open*. 2014;4(1):003839. doi:10.1136/bmjopen-2013-003839.
- Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):601-10. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7:201-7. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- St John Sutton M. Quest for diastolic prognostic indicators of clinical outcome after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2570-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772483.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *JACC*. 2012;60(22):2263-70.

8. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *JACC*. 2010;56(21):1712-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.049.
9. Lee SH, Park SA, Ko SH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 2010;59(2):241-6. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.019.
10. Liu P, Sui S, Xu D, et al. Clinical analysis of the relationship between cystatin C and metabolic syndrome in the elderly. *Russ J Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):411-6.
11. Yap YG. Inflammation and atrial fibrillation: cause or para-phenomenon? *Europace*. 2009;11(8):980-1. doi:10.1093/europace/eup191.
12. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(4):192-8. doi:10.1016/j.jsha.2014.04.004.
13. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):878-82. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.025.
14. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010 May;99(5):323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
15. Shulman VA, Shesternya PA, Golovenkin SE, et al. Prognostic value of atrial fibrillation with regard to early and late outcomes of myocardial infarction *Journal of Arrhythmology*. 2005;39:5-9. (In Russ.) Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. и др. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения влияния на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии*. 2005;39:5-9.
16. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):342-8. doi:10.1016/j.hrthm.2010.09.090.

Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Полунина О. С.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

Цель. Изучить и проанализировать уровень маркеров окислительного стресса (ОС): малоновый диальдегид (MDA), супероксиддисмутазы (SOD), продукты глубокого окисления белков (AOPPs) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фракции выброса (ФВ) и функционального класса (ФК).

Материал и методы. Обследованы 60 соматически здоровых лиц и 345 пациентов с ХСН, которые были разделены на три основные группы в зависимости от ФВ левого желудочка и на подгруппы в зависимости от ФК. В сыворотке крови определялся уровень маркеров ОС — MDA, SOD и AOPPs.

Результаты. В группе пациентов с сохраненной ФВ II, III и IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, а уровень SOD ниже по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с промежуточной и низкой ФВ уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, а активность SOD ниже по сравнению с группой контроля и группой больных с ХСН с сохраненной ФВ. У больных с ХСН с более высоким ФК наблюдалось статистически значимое увеличение уровня MDA и AOPPs и уменьшение активности SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с низкой ФВ. По данным корреляционного анализа выявлено наличие прямой зависимости между уровнем изучаемых маркеров ОС и клиническими проявлениями заболевания.

Заключение. У пациентов с ХСН выявлено изменение уровня MDA, SOD и AOPPs уже на ранних этапах заболевания по сравнению с группой контроля. У пациентов с более тяжелым ФК ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой ФВ наблюдалось статистически значимое увеличение уровня MDA и AOPPs и уменьшение активности SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с низкой ФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, малоновый диальдегид, супероксиддисмутазы, продукты глубокого окисления белков.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов окислительного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления» (МК-4540.2014.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-34-39>

Поступила 24/08-2018

Принята к публикации 28/09-2018

Analysis of levels of oxidative stress markers depending on the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure

Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Polunina O. S.

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan, Russia

Aim. To study and analyze the levels of oxidative stress (OS) markers (malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPPs)) depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) and functional class (FC) in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. We examined 60 somatically healthy individuals and 345 patients with CHF, which were divided into three main groups depending on the LVEF and subgroups depending on FC. The levels of OS markers were determined in blood serum — MDA, SOD and AOPPs.

Results. In the group of patients with preserved LVEF and FC II-IV CHF, levels of MDA and AOPPs were statistically significantly higher, and the SOD level was lower compared to the control group. In the group of patients with moderately reduced and reduced LVEF, the levels of MDA and AOPPs were statistically significantly higher, and SOD activity was lower compared with

the control group and the group of patients with CHF and preserved LVEF. In patients with CHF with higher FC, there was a statistically significant increase of MDA and AOPPs levels and decrease of SOD activity. The most pronounced changes in the levels of above-mentioned markers were recorded in patients with reduced LVEF. According to the correlation analysis a direct relationship between the levels of markers of the OS and clinical manifestations of the disease was found.

Conclusion. Changes in levels of MDA, SOD and AOPPs in patients with CHF were detected already in the early stages of the disease compared with the control group. In patients with higher FC CHF and preserved, moderately reduced and reduced LVEF, a statistically significant increase in the levels of MDA and AOPPs and a decrease of SOD activity were observed. The most pronounced changes in the levels of the markers were indicated in patients with reduced LVEF.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (908) 618-41-78

e-mail: gilti2@yandex.ru

Полунина Е. А.* — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Попов Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582J.

Key words: chronic heart failure, malondialdehyde, superoxide dismutase, advanced oxidation protein products.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-34-39>

Conflicts of interest. This work was funded from the grant of RF President for state support of young scientists for the project: “Developing of algorithm for predicting the development of chronic heart failure with preserved systolic function based on a study of the endothelium vasoregulative function, products of oxidative stress, markers of collagen formation and inflammation”.

Polunina E.A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L. P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Popov E.A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Polunina O. S. ORCID: 0000-0001-8299-6582.

ОС — окислительный стресс, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНпрФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, 6ТМХ — тест с 6-минутной ходьбой, АОРРPs — продукты глубокого окисления белков, MDA — малоновый диальдегид, SOD — супероксиддисмутаза.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) уже многие годы является одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных исходов большого количества заболеваний сердечно-сосудистой системы, определяющих выживаемость пациентов. По статистическим результатам крупных эпидемиологических исследований наблюдается ежегодный и неуклонный рост числа пациентов с ХСН, обусловленный в первую очередь ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [1]. За десятилетия изучения патогенеза ХСН сменилось достаточно большое количество парадигм (теорий) развития и прогрессирования ХСН, что, безусловно, внесло свои коррективы в современную классификацию ХСН, стандарты обследования и лечения. Особое внимание в последние годы уделяется пациентам с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и пациентам с промежуточной ФВ. Такое, особое внимание, продиктовано ростом доли пациентов (~56,8%) с практически нормальной ФВ при наличии явных клинических проявлений ХСН [2, 3].

В результате эволюции знаний сложившаяся к настоящему времени модель развития и прогрессирования ХСН является “мультифакторной”, со сложными патогенетическими механизмами, среди которых важную роль играет так называемый окислительный стресс (ОС) [4, 5]. Установлено, что ОС и его интенсивность имеют корреляционные связи с клиническими проявлениями как самой ХСН, так и рядом сердечно-сосудистых заболеваний, исходом которых является ХСН [6]. Доказано, что свободные радикалы, образующиеся в большом количестве, оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов и кардиомиоциты, что в свою очередь способствует возрастающей вазоконстрикции [7], ухудшению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН [8]. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о механизмах развития ОС и его взаимодействии с другими механизмами патогенеза ХСН. Также продолжается

поиск биомаркеров, позволяющих дать оценку выраженности данного процесса.

Наиболее изученными маркерами ОС у пациентов с ХСН является малоновый диальдегид (malondialdehyde, MDA) — продукт перекисного окисления липидов, и супероксиддисмутаза (superoxide dismutases, SODs) — металлоэнзимы, которые являются важнейшей частью механизма клеточной антиоксидантной защиты [9, 10]. Еще одним маркером ОС является показатель уровня продуктов глубокого окисления белков (advanced oxidation protein products — АОРРPs). К настоящему времени накоплено большое количество исследований, доказывающих прогностическую роль изучения АОРРPs как маркера ОС при различных заболеваниях. Исследования по изучению уровня АОРРPs у пациентов с ХСН не представлены в современной литературе.

Цель исследования — изучить, и проанализировать уровень маркеров ОС: MDA, SOD, АОРРPs, у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ и функционального класса (ФК).

Материал и методы

В рамках исследования были обследованы 345 пациентов с ХСН, которые были разделены на три основные группы в зависимости от ФВ левого желудочка и на подгруппы в зависимости от ФК (таблица 1).

Диагноз ХСН верифицировали на основании национальных рекомендаций 2017г. Тяжесть клинического состояния у пациентов оценивалась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю. (2000г), ФК ХСН был определен по классификации NYHA (New York Heart Association) на основании результатов теста 6-минутный ходьбы (6ТМХ). Клиническая характеристика пациентов с ХСН представлена в таблице 2.

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n=60). Группа контроля была сопоставима по гендерному составу и возрасту с группой пациентов с ХСН.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этиче-

Таблица 1

Дизайн исследования пациентов с ХСН

Пациенты с СНсФВ $\geq 50\%$, n=148	Пациенты с СНпрФВ 40-49%, n=65	Пациенты с СНнФВ $< 40\%$, n=132
ФК		
I, n=25 (16,9%)	I, n=9 (13,8%)	I, n=17 (12,9%)
II, n= 53 (35,8%)	II, n= 21 (32,3%)	II, n= 42 (31,8%)
III, n= 58 (39,1%)	III, n= 26 (40,1%)	III, n= 54 (40,9%)
IV, n=12 (8,1%)	IV, n=9 (13,8%)	IV, n=19 (14,4%)

Примечание: группы пациентов с ХСН были сопоставимы по проценту распределения пациентов по ФК.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	СНсФВ	СНпрФВ	СНнФВ	p
	1	2	3	
Пол:	50 (33,8)	31 (47,7)	64 (48,5)	$\chi^2=1,6$; df=1; $p_{1-2}=0,205$
Мужчины, n (%)				$\chi^2=2,62$; df=1; $p_{1-3}=0,105$ $\chi^2=0,01$; df=1; $p_{2-3}=0,934$
Женщины, n (%)	98 (66,2)	34 (52,3)	68 (51,5)	$\chi^2=0,9$; df=1; $p_{1-2}=0,324$ $\chi^2=1,61$; df=1; $p_{1-3}=0,205$ $\chi^2=0,01$; df=1; $p_{2-3}=0,953$
Возраст, лет	53 [49; 60]	52 [48; 60]	56 [55; 60]	$p_{1-2}=0,716$, $p_{2-3}=0,322$, $p_{1-3}=0,264$
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 9]	8 [2; 10]	8 [3; 12]	$p_{1-3}=0,057$, $p_{1-2}=0,108$, $p_{2-3}=0,615$
бТМХ, м	299 [137; 532]	282 [112; 507]	259 [78; 485]	$p_{1-2}=0,021$, $p_{2-3}=0,039$, $p_{1-3}<0,001$
Баллы по ШОКС	7 [2; 15]	7 [2; 16]	8 [4; 17]	$p_{1-2}=0,511$, $p_{2-3}=0,145$, $p_{1-3}=0,052$
Этиологическая основа ХСН	Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, перенесенный - в прошлом инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия 2-3 степени			
Критерии исключения пациентов из исследования:	Возраст > 60 лет; индекс массы тела > 30 кг/м ² ; аортокоронарное - шунтирование; острое или онкологическое заболевание			

ским комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2). До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканере "G-60" фирмы "Siemens" (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц по стандартной методике.

У всех обследованных лиц определяли уровни следующих сывороточных маркеров:

- MDA мкмоль/мл с применением тиобарбитуровой кислоты;
- SOD всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) ед./мл методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Superoxide Dismutase Assay Kit ("Cayman Chemical", США);
- AORPs мкмоль/л методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы AORP Kit ("ImmunDiagnostik", Германия).

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект "Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов оксидативного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления" (МК-4540.2014.7). При финансовой поддержке гранта Президента РФ была произведена закупка необходимых для данного исследования реактивов.

Обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA, версия 11.0, (StatSoft, Inc.,

США). Все полученные результаты представлены в виде медианы и процентилей Me [5 и 95]. Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна-Уитни (сравнение количественных признаков) и χ^2 Пирсона (сравнение качественных признаков). Интенсивность корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

В группе пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (СНсФВ) I ФК уровень MDA и AORPs был сопоставим с показателем в группе контроля, при этом у пациентов II, III и IV ФК уровень MDA и AORPs был статистически значимо выше, чем в группе контроля (таблица 3).

У пациентов с СН с низкой ФВ (СНнФВ) уровень MDA и AORPs у пациентов I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Уровень MDA и AORPs у пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ II ФК был выше, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был выше, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был выше, чем у пациентов III ФК (все различия были статистически значимы).

Активность SOD в группе пациентов с СНсФВ I ФК была сопоставима с показателем в группе контроля, а у пациентов II, III и IV ФК активность SOD была статистически значимо ниже, чем в группе

Таблица 3

Уровень маркеров ОС у пациентов с СНсФВ и СНнФВ

Группа	MDA, мкмоль/мл	AOPPs, мкмоль/л	SOD Ед./мл
Контроль	2,04 [0,61; 4,26]	60,24 [16,17; 153,32]	0,1002 [0,046; 0,2578]
СНсФВ			
ФК I	3,6 [0,63; 4,35] $p_1=0,052$	71,12 [46,21; 140,17] $p_1=0,057$	0,0985 [0,0442; 0,1361] $p_1=0,054$
ФК II	5,0 [2,81; 6,14] $p_1^*, p_2=0,008$	86,34 [68,22; 168,15] $p_1=0,003, p_2=0,025$	0,0892 [0,038; 0,1114] $p_1=0,012, p_2=0,006$
ФК III	6,4 [4,5; 7,2] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,013$	138,11 [70,15; 206,41] p_1^*, p_2^*, p_3^*	0,0696 [0,031; 0,0886] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,002$
ФК IV	7,9 [6,5; 8,9] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,025$	167,22 [134,25; 296,31] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,022$	0,0461 [0,0301; 0,0621] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,035$
СНнФВ			
ФК I	4,33 [3,82; 5,31] p_1^*, p_5^*	89,12 [85,12; 160,17] $p_1=0,034, p_5=0,044$	0,0585 [0,0545; 0,0601] p_1^*, p_5^*
ФК II	6,1 [4,81; 6,99] $p_1^*, p_2=0,021, p_5=0,041$	106,34 [98,22; 183,15] $p_1^*, p_2=0,042, p_5=0,031$	0,0511 [0,0433; 0,0592] $p_1^*, p_2=0,056, p_5^*$
ФК III	7,53 [5,94; 8,31] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,022$	159,15 [113,14; 231,51] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,043$	0,0436 [0,0314; 0,0578] $p_1^*, p_2=0,031, p_3=0,042, p_5=0,011$
ФК IV	8,55 [7,94; 9,91] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,013, p_5=0,034$	199,45 [189,42; 305,32] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,002, p_5=0,041$	0,0305 [0,0143; 0,0401] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,036, p_5=0,034$

Примечание: * — $p < 0,001$, p_1 — уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 — уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК в соответствующей группе, p_3 — уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК в соответствующей группе, p_4 — уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК в соответствующей группе, p_5 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ.

Таблица 4

Уровень маркеров ОС у пациентов с СНпрФВ

Группа	MDA, мкмоль/мл	AOPPs, мкмоль/л	SOD Ед./мл
Контроль	2,04 [0,61; 4,26]	60,24 [16,17; 153,32]	0,1002 [0,046; 0,2578]
I ФК	4,23 [0,83; 4,96] $p_1=0,039, p_5=0,051, p_6=0,255$	78,25 [62,2; 154,3] $p_1=0,315, p_5=0,167, p_6=0,054$	0,0792 [0,0623; 0,0854] $p_1^*, p_5=0,007, p_6=0,017$
II ФК	5,7 [3,12; 6,42] $p_1^*, p_2=0,001, p_5=0,042, p_6=0,274$	97,2 [85,4; 172,2] $p_1=0,002, p_2=0,013, p_5=0,025, p_6=0,186$	0,0602 [0,0514; 0,0724] $p_1^*, p_2=0,034, p_5=0,011, p_6=0,021$
III ФК	7,26 [5,12; 8,2] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,041, p_6=0,475$	154,82 [92,13; 244,62] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_5=0,042, p_6=0,614$	0,0519 [0,0467; 0,0745] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,049, p_5=0,019, p_6=0,023$
IV ФК	8,22 [7,21; 9,7] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4=0,001, p_5=0,049, p_6=0,415$	179,51 [164,14; 305,2] $p_1^*, p_2^*, p_3^*, p_4^*, p_5=0,048, p_6=0,581$	0,0415 [0,0376; 0,0561] $p_1^*, p_2^*, p_3=0,011, p_4=0,044, p_5=0,049, p_6=0,004$

Примечание: * — $p < 0,001$, p_1 — уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 — уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК, p_3 — уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК, p_4 — уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК, p_5 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНсФВ, p_6 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ.

контроля. В группе пациентов с СНнФВ активность SOD у пациентов I, II, III и IV ФК была статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Активность SOD у пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ II ФК была ниже, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был ниже, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был ниже, чем у пациентов III ФК; все различия были статистически значимы.

По результатам межгруппового анализа в группе пациентов с СНсФВ и СНнФВ установлено, что уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше в группе пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующего ФК,

а активность SOD была статистически значимо ниже в группе пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующего ФК.

В группе пациентов с СН с промежуточной ФВ (СНпрФВ) I, II, III и IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, чем в группе контроля (таблица 4).

Уровень MDA и AOPPs был выше у пациентов II ФК, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК был выше, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК был выше, чем у пациентов III ФК (все различия были статистически значимы). Активность SOD у пациентов с СНпрФВ I, II, III и IV ФК была ста-

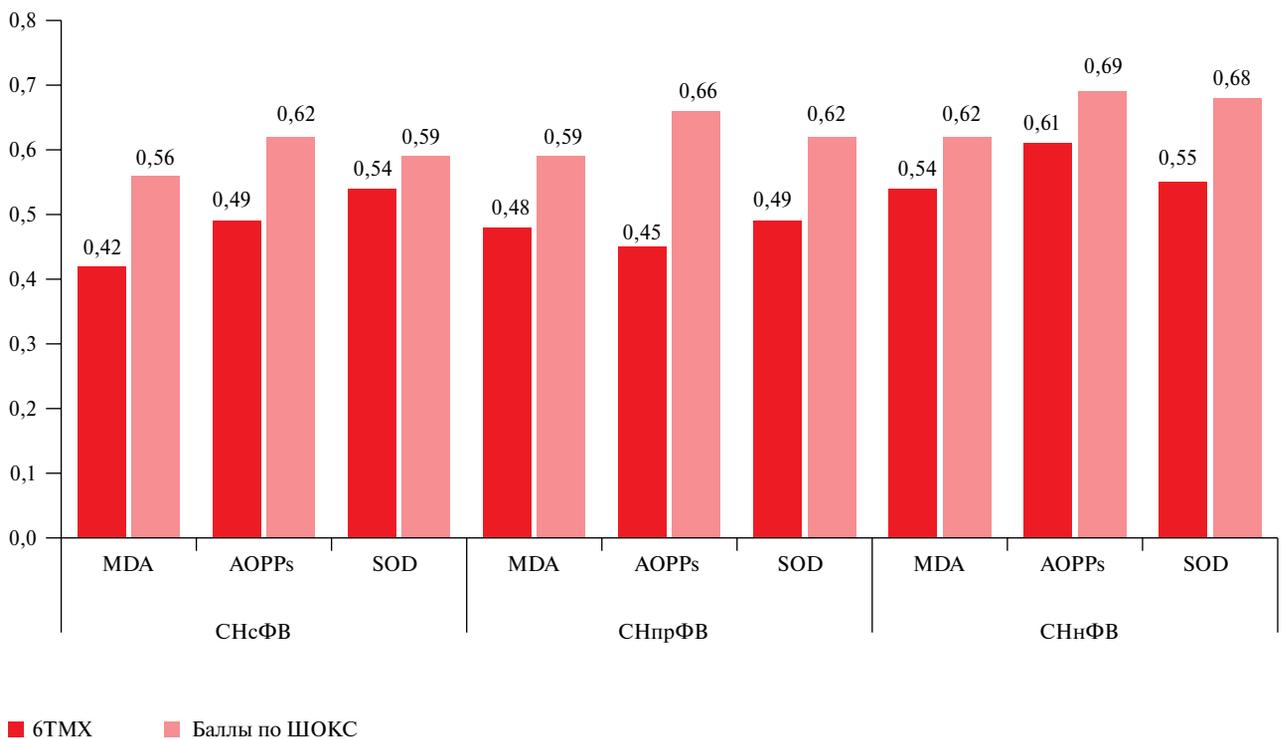


Рис. 1 Значение коэффициента корреляции (r) между уровнем маркеров ОС и результатами бТМХ и количеством баллов по ШОКС в изучаемых группах пациентов.

Примечание: уровень статистической значимости коэффициента корреляции $p < 0,001$.

статистически значимо ниже, чем в группе контроля. При этом активность SOD в группе пациентов с СНпрФВ II ФК была ниже, чем у пациентов I ФК, у пациентов III ФК — ниже, чем у пациентов II ФК и у пациентов IV ФК — ниже, чем у пациентов III ФК; все различия были статистически значимы.

При сравнении уровня изучаемых маркеров ОС между всеми группами пациентов было установлено, что в группе пациентов с СНпрФВ I ФК уровень MDA и AOPPs сопоставим с уровнем этих маркеров в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ФК. У пациентов с СНпрФВ II, III, IV ФК уровень MDA и AOPPs был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ, но сопоставим с уровнем маркеров у пациентов с СНнФВ. Активность SOD в группе пациентов с СНпрФВ I, II, III, IV ФК была статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ и статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ в соответствующем ФК.

При корреляционном анализе установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем изучаемых маркеров ОС, результатами бТМХ и количеством баллов по ШОКС у всех пациентов с ХСН (рисунок 1).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования было выявлено, что в группе пациентов с СНсФВ II, III и IV ФК более высокий уровень продукта перекисного окисления липидов — MDA, и уровня продуктов глубо-

кого окисления белков — AOPPs, при снижении активности антиокислительного фермента SOD по сравнению с группой контроля. При этом в группе пациентов СНсФВ I ФК уровни SOD, MDA и AOPPs были сопоставимы с показателями в группе контроля. Также были выявлены более высокие уровни MDA и AOPPs и более низкая активность SOD у пациентов СНсФВ с повышением ФК. В группе пациентов с СНпрФВ и СНнФВ с I по IV ФК прослеживалось изменение изучаемых маркеров по сравнению с группой контроля. При этом увеличение уровней MDA и AOPPs, а также снижение активности SOD были более выражены в группах с более высоким ФК ХСН. Результаты анализа свидетельствуют об активации процессов ОС во всех группах пациентов с ХСН, но изменения уровня изучаемых маркеров носили более выраженный характер в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля и пациентов с СНсФВ — MDA, AOPPs и SOD, и СНпрФВ — SOD.

Ранее другие исследователи выявили изменение уровня MDA и SOD у пациентов с ХСН и у пациентов с заболеваниями, которые являются этиологической основой ХСН. Одним из отличий настоящего исследования стало изучение уровня общей SOD всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), другие исследования в большей части посвящены изучению одного из типов SOD: SOD1, SOD2, SOD3 [11, 12].

При этом если уровень MDA и SOD в качестве маркеров ОС хорошо изучен у пациентов с СНнФВ

и с СНсФВ, то знания об их уровне у пациентов с СНпрФВ находятся лишь на стадии накопления. Это связано с тем, что долгое время пациентов с ФВ от 40–49% относили к “серой зоне”, и, зачастую, для оценки уровня этих маркеров их оценивали вместе с уровнем у пациентов с СНсФВ.

Исследования, посвященные изучению уровня АОРPs у пациентов с ХСН, как указывалось выше, отсутствуют в доступной литературе. Но, по результатам исследований ряда авторов, подтверждается перспективность изучения уровня АОРPs как высокопрогностического маркера ОС при различных заболеваниях, в т.ч. при заболеваниях, являющихся этиологической основой ХСН: сахарный диабет 2 типа [13], атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов [14], артериальная гипертензия [15] и др. заболевания. При этом большинство исследований принадлежит зарубежным авторам. Результаты представленного исследования свидетельствуют о возможности оценки уровня АОРPs у пациентов с ХСН в качестве маркера ОС.

Заключение

В результате проведенного анализа уровня MDA, SOD и АОРPs было обнаружено, что у всех пациентов с ХСН изменения уровня этих маркеров регистрировались уже на ранних этапах заболевания. У пациентов с более тяжелым ФК с СНсФВ,

СНпрФВ и СНнФВ наблюдались статистически значимо более высокие уровни MDA и АОРPs и более низкий уровень SOD. Наиболее выраженные изменения уровня изучаемых маркеров регистрировались у пациентов с СНнФВ. Полученные результаты подтверждались данными корреляционного анализа и свидетельствуют об активации процессов ОС у пациентов с ХСН уже на ранних этапах заболевания и наличии взаимосвязи усиления процессов ОС со снижением сократительной функции левого желудочка и утяжелением ХСН.

Результаты анализа вносят новые данные в изучение процессов ОС у пациентов с ХСН, особенно СНпрФВ и подтверждают перспективность изучения уровня АОРPs как нового маркера ОС при ХСН. Дальнейшее использование полученных данных возможно для составления прогностических моделей для пациентов с ХСН в зависимости от ФВ.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Разработка алгоритма прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией на основе изучения вазорегулирующей функции эндотелия, продуктов оксидативного стресса, маркеров коллагенообразования и воспаления” (МК-4540.2014.7).

Литература/References

- Mareyev VYu, Fomin VYu, Ageyev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhifj.2017.1.2346.
- Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. Card Fail Rev. 2018;4(1):9-13. doi:10.15420/cfr.2018.10:1.
- Wang N, Hales S, Barin E, et al. Characteristics and outcome for heart failure patients with mid-range ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(6):297-303. doi:10.2459/JCM.0000000000000653.
- Palatkina LO, Korneyeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):91-4. (In Russ.) Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(6):91-4.
- Shchukin YuV, Seleznev EI, Berezin II, et al. The connection of plazma contents of galectin-3 with markers of oxidative and nitrosylate stresses of patients with chronic cardiac insufficiency. Medical Almanac. 2012;1(20):189-91. (In Russ.) Щукин Ю.В., Селезнев Е.И., Березин И.И. и др. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский Альманах. 2012;1(20):189-91.
- Hu J, Cheng P, Huang GY, et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. Phytomedicine. 2018;42:245-57. doi:10.1016/j.phymed.2018.03.036.
- Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. Cardiovasc Res. 2018;114(7):954-64. doi:10.1093/cvr/cvy038.
- Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA, et al. The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;22(219):18-25. (In Russ.) Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А. и др. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015;22(219):18-25.
- Baranov AP, Strutynskiy AV, Panchenko LF, et al. Peculiarities of vegetative dysfunction, system activity of proinflammatory cytokines and oxidative stress status in patients with chronic heart failure and depressive disorders. Pathogenesis. 2016;14(2):66-70. (In Russ.) Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф. и др. Особенности вегетативной дисфункции активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. Патогенез. 2016;14(2):66-70.
- Wert KJ, Velez G, Cross MR, et al. Extracellular superoxide dismutase (SOD3) regulates oxidative stress at the vitreoretinal interface. Free Radic Biol Med. 2018;124:408-19. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.024.
- Maksimova LN, Maksimov ML, Nartsissov YaR, et al. Role of the metabolite therapy for the treatment of chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(5):577-81. (In Russ.) Максимова Л.Н., Максимов М.Л., Нарциссов Я.Р. и др. Роль метаболитной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(5):577-81.
- Sairam T, Patel AN, Subrahmanian M, et al. Evidence for a hyper-reductive redox in a sub-set of heart failure patients. J Transl Med. 2018;16(1):130. doi:10.1186/s12967-018-1503-x
- Liang M, Wang J, Xie C, et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria. J Diabetes. 2014;6(5):417-26. doi:10.1111/1753-0407.12134.
- Ou H, Huang Z, Mo Z, et al. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. Cardiovasc Toxicol. 2017;17(1):1-12. doi:10.1007/s12012-016-9377-8.
- Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, et al. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. Aging ClinExp Res. 2016;28(4):625-32. doi:10.1007/s40520-015-0464-7.

Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда

Гракова Е. В., Тепляков А. Т., Копьева К. В., Ахмедов Ш. Д., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В.

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

Цель. Изучить прогностическую значимость биомаркеров растворимого ST2 (sST2) и натрийуретического гормона N-концевого пропептида (NT-proBNP) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материал и методы. Обследованы 87 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ХСН I-III функциональных классов (NYHA) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 63 [55; 65]%, средний возраст 63 [57; 69] года. Содержание sST2 и NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом до проведения реваскуляризации миокарда.

Результаты. Через 12 мес. проспективного наблюдения больные разделены на 2 группы в зависимости от характера течения ХСН. В I группу включены пациенты (n=35) с неблагоприятными ССС, во II группу — пациенты (n=52) с благоприятным течением патологии. Установлено, что у больных I группы уровень sST2 был больше на 41,5% (p=0,000) и составил 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, тогда как у пациентов во II группе — 27,39 [23,02; 35,4] нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковую в 2,5 раза (p=0,004) по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения, составив 189,21 [74,46; 580,79] и 73,58 [26,64; 155,77] пг/мл, соответственно. При ROC-анализе установлено, что уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88,

p<0,0001) и уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, p<0,004) можно рассматривать в качестве маркеров развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом определение комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, p<0,0001).

Заключение. Таким образом, препроцедурный уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования неблагоприятных ССС. Комбинированное использование sST2 и NT-proBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, прогнозирование, биомаркеры, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):40–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-40-46>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 16/03-2018

Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization

Grakova E. V., Teplyakov A. T., Kopyeva K. V., Akhmedov Sh. D., Ogurkova O. N., Soldatenko M. V.
Tomsk National Research Medical Centre of RAS. Tomsk, Russia

Aim. To evaluate prediction role of the biomarkers soluble ST2 (sST2) and natriuretic hormone N-terminal propeptide (NT-proBNP) in risk assessment of adverse cardiovascular events (ACVE) in coronary heart disease patients (CHD) with chronic heart failure (CHF) after myocardial revascularization.

Material and methods. Totally, 87 patients included (72 males) with CHD and CHF I-III functional class by NYHA with ejection fraction of the left ventricle (LVEF) 63 [55; 65]%, mean age 63 [57; 69] y.o. Levels of sST2 and NT-proBNP in plasma were measured by immune enzyme assay before myocardial revascularization.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 955-36-59

e-mail: vgelen1970@gmail.com

[Гракова Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Тепляков А. Т. — Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Копьева К. В. — лаборант-исследователь отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0791-7466, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Солдатенко М. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9886-0695].

Results. In 12 months of prospective follow-up, patients were selected to 2 groups according to clinical course of CHF. To the group I the patients included (n=35) with ACVE, group II (n=52) — with none. It was found that in the group I the level of sST2 was higher by 41,5% (p<0,001) and reached 46,78 [37,88; 64,96] ng/mL, and in the group II — 27,39 [23,02; 35,4] ng/mL. Concentration of NT-proBNP in the group with ACVE was 2,5 times (p=0,004) higher comparing with group II and reached 189,21 [74,46; 580,79] and 73,58 [26,64; 155,77] pg/mL, respectively. In ROC-analysis it was found that the level of sST2 \geq 34,18 ng/mL (sensitivity — 90,6%, specificity — 75,0%, AUC — 0,88, p<0,0001) and level of NT-proBNP \geq 276,96 pg/mL (sensitivity — 88,4%, specificity — 43,7%, AUC — 0,64, p<0,004) can be regarded as markers of ACVE during 12 months in CHD and CHF patients after revascularization. Also, together these two markers increase predictive significance of the analysis (sensitivity — 92,6%, specificity — 77,1%, AUC — 0,90, p<0,0001).

Conclusion. Therefore, the preprocedural level of sST2 can be regarded

as non-invasive marker for prediction of ACVE. Combination of sST2 and NT-proBNP shows higher diagnostic sensitivity and specificity for prediction of adverse CHF course.

Key words: coronary heart disease, myocardial revascularization, adverse cardiovascular events, prediction, biomarkers, heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):40–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-40-46>

Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Akhmedov Sh. D. ORCID: 0000-0002-0791-7466, Ogurkova O. N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Soldatenko M. V. ORCID: 0000-0002-9886-0695

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОХС — общий холестерин, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IL-1, -33 — интерлейкин-1, -33, NT-proBNP — натрийуретического гормона N-концевой пропептид, sST2 — растворимый ST2, ST2L — мембран-связанная форма ST2.

Несмотря на улучшение качества диагностики и лечения, одной из наиболее частых причин госпитализации, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой в общей популяции составляет 1,5–2,0%, а среди лиц >65 лет достигает 6–10% [1]. В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Современные знания по биомаркерам находят свое отражение и в клинических рекомендациях: для определения вероятности сердечной недостаточности (СН) применяется оценка плазменного уровня натрийуретических пептидов (NT-proBNP/BNP) [2], в качестве дополнительной риск-стратификации могут использоваться биомаркеры миокардиального фиброза и воспаления.

Современные биомаркеры являются высокочувствительными медиаторами для оценки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН [3]. Особый интерес представляют показатели по плазменной концентрации нового биомаркера, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) — растворимой изоформы ST2 (sST2), лигандом которого является интерлейкин-33 (IL-33). Реакция здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с мембран-связанной формой ST2 (ST2L), запуская кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и развития ХСН. sST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33 [4].

Накопление знаний о влиянии sST2 и ST2L на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в плазме рассматривается как новый маркер сердечно-сосудистых событий (ССС) и клинических состояний, прежде всего связанных с ХСН. В частности, в настоящее время sST2 активно изучается у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии. При этом патофизиологическая роль sST2 в развитии рестенозов стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза пока мало изучена.

Целью исследования являлось изучение прогностической роли sST2 и NT-proBNP в развитии неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в течение 12 мес. после коронарной реваскуляризации.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: больные ИБС с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; планируемая или перенесенная коронарная реваскуляризация.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия >3 степени; систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; атриовентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия с высокой легочной гипертензией; <6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; де-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=87)

Показатель	Количество пациентов
Возраст, годы, Ме [Q25; Q75]	63 [57; 69]
Муж/Жен, абс. (%)	72 (82,7)/15(17,3)
ФК I ХСН (по NYHA)	5 (5,7)
ФК II ХСН (по NYHA)	55 (63,2)
ФК III ХСН (по NYHA)	27 (31,1)
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	22 (25,3)
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	63 (72,4)
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	2 (2,3)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	53 (60,9)
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	36 (41,4)
Перенесенное КШ, абс. (%)	13 (14,9)
Перенесенное стентирование КА, абс. (%)	29 (33,3)
Перенесенное КШ и стентирование КА, абс. (%)	5 (5,7)
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	29 (33,3)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	87 (100)
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	26 (29,9)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	15 (17,2)
Нарушение толерантности к глюкозе, абс. (%)	11 (12,6)
Курение, абс. (%)	22 (25,3)
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	17 (19,5)

Примечание: КШ — коронарное шунтирование.

компенсированный сахарный диабет, сопутствующий ИБС; печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин; тяжелые клапанные пороки сердца с митральной недостаточностью ≥III степени, аортальной недостаточностью ≥III степени, трикуспидальной недостаточностью ≥III степени).

В исследование включены 87 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ХСН I-III функциональным классом (ФК) (NYHA) с ФВ ЛЖ 63 [55; 65]%, в среднем возрасте 63 [57; 69] года. Больные ИБС с ХСН получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями. Межгрупповых статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных средств установлено не было.

Неблагоприятными ССС, зарегистрированными в течение 12 мес. наблюдения, считали смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на ≥1 ФК, прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lowp, фибрилляции предсердий. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное, если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии у пациента отсутствовали неблагоприятные ССС.

Определение содержания sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) до выполнения реваскуляризации миокарда. Были использованы коммерческие наборы фирм “Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay” и “Biomedica”.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с квартилями [Q25; Q75]. Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манн-Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ. Критический уровень *p*-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Среди обследованных преобладали пациенты со стенокардией напряжения III ФК — 72,4% и ФК II ХСН (NYHA) — 63,2%, в анамнезе 41,4% пациентов перенесли Q-инфаркт миокарда (ИМ) давностью ≥6 мес. Клинико-демографическая и лабораторная характеристики больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование представлена в таблицах 1 и 2. По результатам корреляционного анализа лабораторных показателей и циркулирующих уровней sST2 установлено, что sST2 имел слабой силы корреляцию с холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($r=0,301$, $p<0,05$) и общим холестерином (ОХС) ($r=0,251$, $p<0,05$).

Таблица 2
Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Значение	Референсный интервал
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,3; 6,5]	4,0-6,1
ОХС, ммоль/л	4,47 [3,71; 5,3]	3,1-5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,52 [1,11; 1,95]	0,5-1,7
ХС ЛНП, ммоль/л	2,51 [2,09; 3,41]	2,1-3,37
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,9; 1,26]	0,9-1,9
Креатинин, ммоль/л	85,0 [77,0; 94,0]	64,0-104,0
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/м ³	77,0 [70,0; 94,0]	>50
Растворимый ST2, нг/мл	34,84 [26,11; 47,86]	<35
NT-proBNP, пг/мл	79,27 [38,44; 308,99]	<125

Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

В таблице 3 представлены данные эхокардиографических показателей структурно-функционального состояния ЛЖ. По результатам корреляционного анализа показателей структурно-функционального состояния ЛЖ с концентрацией sST2 установлена слабой силы взаимосвязь ($p < 0,05$) sST2 с ФВ ЛЖ ($r = -0,325$), конечным систолическим объемом ($r = 0,495$); конечным диастолическим объемом ($r = 0,438$), конечным систолическим размером ($r = 0,446$), конечным диастолическим размером ($r = 0,381$), конечным диастолическим индексом ($r = 0,286$), конечным систолическим индексом ($r = 0,346$).

По результатам коронароангиографии у 47 (54,0%) пациентов диагностировали гемодинамически значимые ($>70\%$) стенозы ≥ 3 коронарных арте-

Таблица 3

Показатели структурно-функционального состояния сердца, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %	63 [55,0; 65,0]
Масса миокарда ЛЖ, г	186,0 [165,0; 207,0]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	94,0 [88,0; 109,0]
Конечный систолический размер, мм	33,0 [32,0; 37,0]
Конечный диастолический размер, мм	50,6 [48,0; 52,0]
Конечный систолический объем, мл	43,0 [38,0; 54,0]
Конечный диастолический объем, мл	116,0 [105,0; 127,0]
Е/А, у.е.	0,87 [0,7; 1,15]
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 [10,0; 11,0]
Межпредсердная перегородка, мм	10,5 [10,0; 12,0]

Примечание: Е/А — отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ.

Таблица 4

Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес. проспективного наблюдения, абс, %

Показатель	Количество больных, n=35
Рецидив стенокардии	21 (60,0)
Повторная реваскуляризация миокарда:	16 (45,7)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	10 (28,6)
Рестеноз стента/шунта	6 (17,1)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации	1 (2,8)
ИМ↓ST	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	6 (17,1)
Фибрилляция предсердий	4 (11,4)
Желудочковая экстрасистолия IV-V градаций	2 (5,7)
Смертельный исход:	2 (5,7)
Q-ИМ	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН в раннем послеоперационном периоде после КШ	1 (2,8)

Примечание: ИМ↓ST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы.

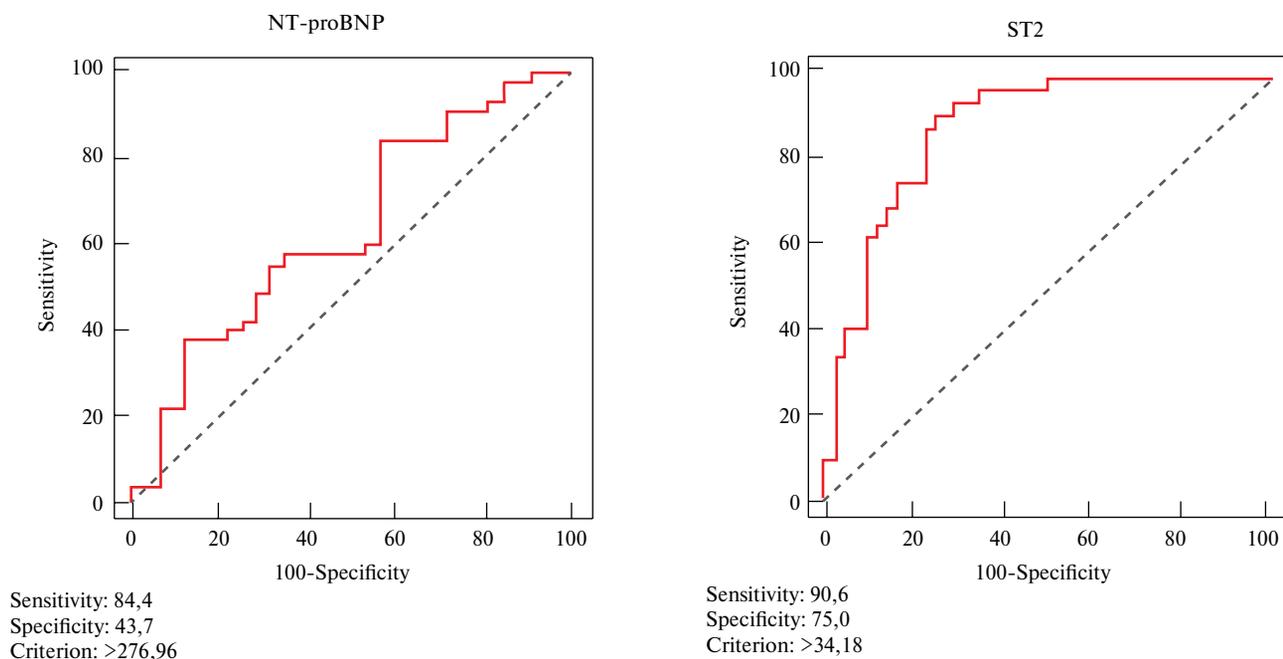
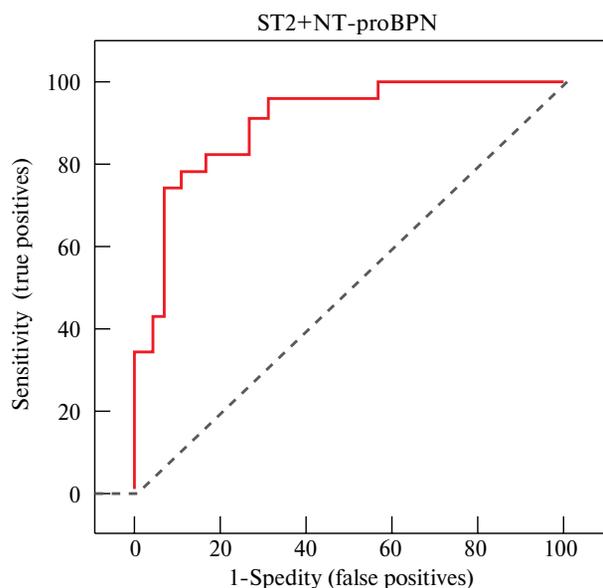


Рис. 1 Чувствительность и специфичность значений плазменных концентрации sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ).

рий (КА). Всего первично 65 (74,7%) больным были имплантированы стенты, а в 22 (25,3%) случаях выполнено коронарное шунтирование. Выявлены статистически значимые различия уровней sST2 в зависимости от степени поражения коронарного русла, так у пациентов с односудистым пораже-

нием уровень sST2 был статистически значимо ниже на 21% ($p=0,002$) и составил 29,92 (22,43; 32,68) нг/мл, а у пациентов с поражением ≥ 2 КА — 37,87 (37,87; 51,82) нг/мл. При корреляционном анализе выявлена слабой силы взаимосвязь уровней sST2 с количеством пораженных КА ($r=0,284$, $p<0,05$).



Sensitivity: 92,6
Specificity: 77,1
AUC: 0,90
 $p<0,0001$

Рис. 2 Чувствительность и специфичность комбинации sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ).

С целью определения возможности ассоциации уровня sST2 с наступлением неблагоприятных ССС, обследованные больные ретроспективно были распределены на две группы. В I группу ($n=35$) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН, во II группу ($n=52$) — пациенты с благоприятным течением патологии. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12-месячного проспективного наблюдения представлена в таблице 4. Концентрация sST2 в сыворотке крови в I группе была больше на 41,5% ($p=0,000$) и составляла 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, а во II группе — 27,39 (23,02; 35,4) нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковой показатель в 2,5 раза ($p=0,004$) по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения, составив 189,21 (74,46; 580,79) и 73,58 (26,64; 155,77) пг/мл, соответственно.

По результатам ROC-анализа установлено, что уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88, $p<0,0001$) и уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, $p<0,021$) можно рассматривать в качестве маркеров развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда (рисунок 1). При этом опре-

Таблица 5

Динамика лабораторных показателей в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p Mann-Whitney U Test	Через 12 месяцев			p Mann-Whitney U Test	Δ , % 2-6	Δ , % 3-7
	Благоприятное течение (n=52)	Неблагоприятное течение (n=35)	Δ , % 2-3		Благоприятное течение (n=52)	Неблагоприятное течение (n=35)	Δ , % 6-7			
ОХС, ммоль/л	4,34 [3,67; 5,06]	4,80 [3,80; 5,90]	+9,6	0,221	4,26 [3,54; 5,06]	4,42 [3,73; 4,89]	+3,6	0,752	-1,8	-7,9
ТГ, ммоль/л	1,46 [1,11; 2,06]	1,64 [1,24; 1,86]	+10,1	0,921	1,24 [1,0; 1,91]	1,64 [1,08; 2,42]	+24,3	0,221	-15,1	0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,44 [2,03; 3,34]	3,04 [2,13; 3,82]	+19,7	0,367	2,22 [1,74; 2,96]	2,43 [2,12; 2,90]	+8,6	0,982	-9	-20
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,90; 1,19]	1,05 [0,90; 1,26]	+1	0,996	1,10 [0,93; 1,42]	1,12 [0,88; 1,27]	+1,8	0,471	+3,6	+6,2

Примечание: ХС ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Таблица 6

Приверженность к приему статинов и режимы дозирования в течение 12-месячного проспективного наблюдения после коронарной реваскуляризации (n=87)

Показатель	Исходно	На момент выписки	Через 12 мес.
Принимали статины, абс., %	77 (88,5)	86 (98,8)	73 (85,9)
Эзетрол 10 мг	-	1 (1,2)	-
Доза аторвастатина, мг, Ме [Q25; Q75]	20 [20; 20]	40 [20; 40]	20 [20; 40]
Доза розувастатина, мг, Ме [LQ; UQ]	10 [10; 10]	10 [10; 20]	10 [10; 15]

деление комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, $p < 0,0001$) (рисунок 2).

При оценке показателей липидного спектра в зависимости от течения ХСН в исходном периоде и через 12 мес. проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий. При этом только в группе с благоприятным течением ХСН в 5 (9,6%) случаях были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, тогда как во II группе достижение целевых уровней ХС ЛНП не зарегистрировано (таблица 5). Показано, что через 12 мес. после коронарной реваскуляризации отмечалась достаточно высокая приверженность приему статинов, но уровень достижения целевых значений ХС ЛНП оставался сравнительно низким. Наиболее вероятной причиной этого является низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена — аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг (таблица 6).

Обсуждение

Принимая во внимание высокие распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском. Современная терапия является весьма затратной, поэтому поиск простых и недорогих диагностических тестов становится все более необходимым для выбора оптимальной стратегии лечения.

Из всего многообразия существующих современных биохимических маркеров лишь натрийуретические пептиды вошли в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [5]. Однако если BNP/NT-proBNP помогают врачу идентифицировать диагноз СН у пациентов с клиническими проявлениями, то ряд исследований [6, 7] подтверждает высокоточную прогностическую роль sST2 в качестве аддитивного маркера, особенно у бессимптомных пациентов. В то же время один биомаркер не может учесть все аспекты синдрома ХСН [8]. По литературным данным, колебание физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ); его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции. Уровень ST2 не зависит от таких факторов как возраст, пол, ИМТ, фибрилляция предсердий, ХСН в анамнезе, анемия и почечная недостаточность [3]. В представленном исследовании также не было выявлено взаимосвязей между концентрацией sST2 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем глюкозы, стажем ИБС, курением, возрастом, полом и наличием фибрилляции предсердий у больных ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ

ЛЖ. Однако установлена положительная статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,05$) sST2 с уровнем ОХС и ХС ЛНП, тяжестью поражения коронарного русла. В исследовании [9], включавшем 373 пациента с ИБС, также не выявлена корреляция уровней sST2 с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска — пол, возраст, гиперлипидемия, уровень АД, курение и др., и не установлено статистически значимых различий между уровнями sST2 у пациентов с ИБС и контрольной группой с ангиографически подтвержденным отсутствием атеросклеротического поражения КА. Напротив, в исследовании [10] (2010) установлена взаимосвязь между полиморфизмами дистальной части гена ST2 и тяжестью поражения коронарного русла. Все это свидетельствует о том, что данные о роли sST2 в развитии атеросклероза КА довольно противоречивы, в связи с чем требуются дальнейшие исследования sST2 в данной области.

Имеется обнадеживающая информация о потенциальной роли sST2 при ИМ и СН. Этот биомаркер недавно был включен в Европейские и Американские руководства по лечению ХСН [3]. В исследованиях (2008, 2009) [11, 12] при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности, и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами. В 2013г была установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [13, 14]. По результатам исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) установлено, что у больных со стабильной ИБС пороговый уровень ST2 $> 24,6$ нг/мл являлся долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности с медианой наблюдения 9,8 лет [15].

Полученные результаты позволяют отнести sST2 к важным биомаркерам развития, прогрессирования ХСН и прогнозирования отдаленных неблагоприятных ССС. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН уровень sST2 был больше на 41,5% ($p = 0,000$) и составлял 46,78 (37,88; 64,96) нг/мл, тогда как у пациентов с благоприятным течением — 27,39 (23,02; 35,40) нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковую по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения в 2,5 раза ($p = 0,004$) — 189,21 (74,46; 580,79) и 73,58 (26,64; 155,77) пг/мл, соответственно. Вместе с тем медиана концентрации NT-proBNP в группе благоприятного течения ХСН не превышала референсного значения > 125 нг/мл, а в группе неблагоприятного течения патологии была больше таковой лишь на 34%, что, вероятно, связано с включением в иссле-

дование пациентов с компенсированной после подбора оптимальной терапии СН. Выявлено, что уровень ST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88, $p < 0,0001$) и уровень NT-проBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, $p < 0,021$) можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом определение комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, $p < 0,0001$).

Заключение

Новый биомаркер ST2 является надежным предиктором прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных

ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в течение 12 мес. после коронарной реваскуляризации. Комбинированное использование sST2 и NT-проBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН. Поскольку существует низкая взаимосвязь между симптомами и тяжестью ишемической дисфункции сердца при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию, аддитивное исследование биомаркеров для ранней оценки прогноза представляется целесообразным и информативным.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons — “Epidemiology and treatment of highrisk patients in realworld Clinical practice, 20052006”. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(1):47-53. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования OSCAR — “Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):47-53.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Тепляков АТ, Гракова ЕВ, Березикова ЕН, et al. Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(1):37-46. (In Russ.) Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Бюллетень сибирской медицины 2016;15(1):37-46. doi:10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, and interleukin1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
- Kakkar R, Lee RT. The IL33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-40. doi:10.1038/nrd2660.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med*. 2008;358:2148-59. doi:10.1056/NEJMra0800239.
- Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
- Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
- Demyanets S, Speidl SW, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and Interleukin-33 Levels in Coronary Artery Disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome. *Ed. Ingo Ahrens. PLoS ONE* 2014;9(4):e95055. PMC. Web. 21 Apr.2014. doi:10.1371/journal.pone.0095055.
- Tsapaki A, Zaravinos A, Apostolakis S, et al. Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30:365-71. doi:10.1007/s11239-010-0496-y.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC*. 2008;52(18):1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail*. 2009;2:311-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707.
- Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *JACC*. 2007;50(7):607-13. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
- Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz, et al. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Archives of Medical Science: AMS*. 2013;9(1):21-6. doi:10.5114/aoms.2013.33344.
- Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi:10.1373/clinchem.2013.209858.

Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью

Попов Е. А., Полунина Е. А., Воронина Л. П., Полунина О. С., Белякова И. С.
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

Цель. Проанализировать уровень фракталикина, неоптерина и С-реактивного белка (СРБ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка и от стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 340 человек, из них 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ левого желудочка (с сохраненной и с низкой ФВ) и стадии заболевания (I-III стадии). Группу контроля составили 60 соматически здоровых лиц. Методом иммуноферментного анализа у всех обследуемых исследован уровень неоптерина, фракталикина и СРБ.

Результаты. У больных с ХСН в независимости от ФВ и стадии заболевания наблюдалась гиперпродукция неоптерина, фракталикина и СРБ по сравнению с группой контроля. Были выявлены корреляционные связи между уровнем неоптерина, фракталикина, СРБ и баллами по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы. У больных с ХСН с сохраненной ФВ IIB+III стадий заболевания наблюдалось снижение уровня фракталикина, неоптерина и СРБ по сравнению с больными IIA стадии.

Заключение. У больных с ХСН с сохраненной и с низкой ФВ выявлено изменение уровня неоптерина, фракталикина и СРБ. Более выраженная тенденция к гиперпродукции была отмечена у больных с низкой ФВ в группе больных IIB+III стадий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракталикин, неоптерин, С-реактивный белок.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-47-52>

Поступила 24/05-2018

Принята к публикации 18/09-2018

Analysis of inflammatory marker levels in patients with chronic heart failure

Popov E. A., Polunina E. A., Voronina L. P., Polunina O. S., Belyakova I. S.
Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan, Russia

Aim. To analyze the levels of fractalkine, neopterin and C-reactive protein (CRP) in patients with chronic heart failure (CHF) depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) and stage of the disease.

Material and methods. We examined 340 people (280 patients with CHF) divided into groups depending on LVEF and stage of the disease (stage I-III). The control group consisted of 60 somatically healthy individuals. Levels of neopterin, fractalkine and CRP were indicated with the use of enzymeimmunoassay.

Results. Compared with the control group, patients with CHF, regardless of LVEF and the stage of the disease, had hyperproduction of neopterin, fractalkine and CRP. We indicated correlations between the level of neopterin, fractalkine, CRP and Rating Scale of Clinical State (RSCS) scores, as well as with the results of 6-minute walk distance. Compared with patients with CHF IIA, patients with CHF IIB-III and preserved LVEF, had a decrease in levels of fractalkine, neopterin and CRP.

Conclusion. Changes in levels of neopterin, fractalkine and CRP were detected in patients with CHF and preserved and reduced LVEF. More

significant tendency to hyperproduction was noted in patients with reduced LVEF in the group of patients with CHF IIB-III.

Key words: chronic heart failure, fractalkine, neopterin, C-reactive protein.

Conflicts of interest. This work was funded from the grant of RF President for state support of young scientists for the project: "Personalized diagnostics and prediction of the course of cardiovascular diseases".

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-47-52>

Popov E. A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Polunina E. A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L. P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Polunina O. S. ORCID: 0000-0001-8299-6582, Belyakova I. S. ORCID: 0000-0002-1328-1628.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ст. — стадия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gjlti2@yandex.ru

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

[Попов Е. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Полунина Е. А.* — к. м. н., с. н. с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д. м. н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Полунина О. С. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582, Белякова И. С. — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1328-1628].

Введение

Ежегодный рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), высокий показатель инактивации и смертности среди трудоспособного населения обуславливают высокую медико-социальную значимость вопросов изучения механизмов, влияющих на патогенез развития и прогрессирования ХСН [1].

Основное значение в формировании и развитии иммуновоспалительных реакций у больных с ХСН в настоящее время отводится цитокинам и белкам острой фазы, причем в независимости от этиологического фактора и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2].

Установлено, что повышенная продукция цитокинов имеет корреляционные связи с гипертрофией кардиомиоцитов, их апоптозом и развитием кардиофиброза, что, в свою очередь, является основой для прогрессирования ХСН [3]. К хемоаттрактивным цитокинам, небольшим по размеру белкам, обладающим способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток, относится фракталкин. По результатам многочисленных исследований установлена роль фракталкина как прогностического маркера и независимого предиктора риска смертности у больных инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, с фибрилляцией предсердий, а также его участие в развитии рестеноза после коронарного стентирования, дисфункции сосудистого эндотелия и участие в атерогенезе и дестабилизации бляшки при поражении коронарных сосудов [4, 5]. При этом в современной литературе представлено незначительное количество исследований, посвященных изучению уровня фракталкина у больных с ХСН.

В последние десятилетия в научной литературе активно дискутируется целесообразность определения уровня неоптерина — неспецифического и высокочувствительного маркера активации моноцитарного звена клеточного иммунитета. Уровень неоптерина является интегральным результатом взаимодействия отдельных цитокинов. Повышение уровня неоптерина обнаруживают у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися активацией клеточного иммунитета [6]. Исследования, посвященные изучению уровня неоптерина у больных с ХСН, единичны. Целесообразно отметить, что взаимодействие факторов иммунной составляющей, в особенности цитокинового звена, в патогенезе ХСН — это сложный механизм, к настоящему времени до конца неизученный, но, безусловно, имеющий огромный потенциал.

Белки острой фазы являются показателями неспецифического системного воспаления у больных с ХСН, и их роль как маркеров воспаления в патогенезе ХСН является наиболее изученной к настоящему времени. Доказано, что повышение

концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови больных с ХСН является предиктором неблагоприятного исхода и коррелируется со степенью тяжести заболевания [7].

Цель — проанализировать уровень фракталкина, неоптерина и СРБ у больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и от стадии заболевания.

Материал и методы

В рамках исследования были обследованы 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

В исследование не включали лиц с перенесенным в течение последних 6 мес. инфарктом миокарда, с острым нарушением мозгового кровообращения, после аортокоронарного шунтирования, с сахарным диабетом, с острыми и злокачественными заболеваниями, в возрасте >60 лет и с индексом массы тела >30 кг/м².

В качестве группы контроля были обследованы 60 соматически здоровых лиц. Группа контроля была сопоставима по возрасту и гендерному составу с обследуемыми больными.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2). ХСН диагностировали на основании клинических рекомендаций от 2017г. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень неоптерина, фракталкина и СРБ исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем “Innovation Beyond Limits International”, Германия, “RayBiotech, Inc.”, США и “Bender MedSystems”, Австрия.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи статистической программы STATISTICA 11.0 (Stat Soft, Inc., США). Данные представлены в виде Me [5%-95%] (медиана; 5-95 процентиля). Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении связанных групп — W критерий Вилкоксона. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона (r-Пирсона). При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

На первом этапе исследования был проанализирован уровень маркеров воспаления у больных ХСН с сохраненной ФВ (СНсФВ) (таблица 2). У больных I, IIА и IIБ+III стадиями (ст.) уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе больных IIА ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем у больных I ст. У больных IIБ+III ст. значение уровня неоптерина было выше, чем у больных I ст., но без статистически значимых различий ($p=0,803$),

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ХСН

Показатель	СНсФВ (≥50%) n=148	СНнФВ (<40%) n=132	Уровень статистической значимости, p
Пол:			
мужчины, n (%)	50 (33,8)	64 (48,5)	$\chi^2=2,62$; df=1; p=0,105
женщины, n (%)	98 (66,2)	68 (51,5)	$\chi^2=1,61$; df=1; p=0,205
Возраст, лет	53 (49; 60)	56 (55; 60)	p=0,264
Длительность основного заболевания, лет	24 (15; 31)	26 (14; 32)	p=0,854
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 12)	8 (3; 18)	p=0,057
Тест 6-минутной ходьбы, м	299 (137; 532)	259 (78; 527)	p=0,121
Баллы по ШОКС	7 (2; 17)	8 (4; 16)	p=0,114
ХСН ст., n (%)			
I	78 (52,7)	59 (44,7)	$\chi^2=0,62$; df=1; p=0,433
IIА	44 (29,7)	41 (31,1)	$\chi^2=0,33$; df=1; p=0,859
IIБ+III	26 (17,6)	32 (24,2)	$\chi^2=1,24$; df=1; p=0,265
Дозы применяемых ИАПФ:			
эналаприл, мг/сут.,	20 (5; 30)	20 (5; 30)	
каптоприл, мг/сут.,	50 (25; 75)	50 (12,5; 75)	
фозиноприл, мг/сут.	10 (5; 20)	10 (5; 20)	
Дозы применяемых β-адреноблокаторов:			
бисопролол, мг/сут.,	7,5 (2,5; 10)	7,5 (1,5; 10)	
метопролол, мг/сут.	75 (25; 100)	75 (12,5; 100)	

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Уровень неоптерина, фракталкина и СРБ у больных с СНсФВ

Показатель	Группа контроля	I ст.	IIА ст.	IIБ+III ст.	Уровень статистической значимости, p
	1	2	3	4	
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,57 [0,18; 6,15]	6,06 [1,07; 13,22]	4,84 [0,18; 12,28]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ =0,803 p ₃₋₄ =0,405
Фракталкин, пг/мл	327 [226; 452]	486 [316; 509]	762 [462; 808]	501 [464; 522]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ =0,061 p ₃₋₄ *
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,17 [0,74; 1,6]	4,47 [2,13; 6,83]	4,8 [3,5; 5,6]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ * p ₃₋₄ =0,744

Примечание: * — различия статистически значимы (p<0,001).

и ниже, чем у больных IIА ст., также без статистически значимых различий (p=0,405).

Уровень фракталкина у больных I ст., IIА ст. и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. У больных IIА ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше, чем у больных I ст. В группе больных IIБ+III ст. уровень фракталкина был статистически незначимо выше, чем у больных I ст. (p=0,061) и статистически значимо ниже, чем у больных IIА ст.

Уровень СРБ у больных I ст., IIА ст. и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе больных IIА ст. уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у больных I ст. У больных IIБ+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у больных I ст., и статистически незначимо выше, чем у больных IIА ст.

На втором этапе исследования был проанализирован уровень маркеров воспаления у больных с ХСН с низкой ФВ (СНнФВ), при этом была выяв-

Таблица 3

Уровень неоптерина, фракталкина и СРБ у больных с СНФВ

Показатель	Группа контроля	I ст.	IIA ст.	IIIB+III ст.	Уровень статистической значимости, p
	1	2	3	4	
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,95 [1,5; 5,8] p ₅ =0,619	7,55 [5,2; 8,8] p ₅ =0,008	9,81 [7,36; 12,61] p ₅ *	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ * p ₃₋₄ *
Фракталкин, пг/мл	327 [226; 452]	498 [379; 588] p ₅ =0,122	779 [522; 1056] p ₅ =0,009	1839 [1034; 2089] p ₅ *	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ * p ₃₋₄ *
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	2,41 [1,28; 3,54] p ₅ *	8,96 [3,42; 13,82] p ₅ *	12,46 [8,75; 16,17] p ₅ *	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₁₋₄ * p ₂₋₃ * p ₂₋₄ * p ₃₋₄ *

Примечание: * — различия статистически значимы (p<0,001), p₅ — уровень статистической значимости различий с группами больных с СНФВ соответствующих ст.

Таблица 4

Коэффициент корреляции между уровнем неоптерина, фракталкина, СРБ и клиническими проявлениями у больных с ХСН

Показатели	Неоптерин	Фракталкин	СРБ
I ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,45*	r=0,31*	r=0,34*
Тест 6-минутной ходьбы	r=-0,47*	r=-0,34*	r=-0,36*
IIA ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,67*	r=0,49*	r=0,55*
Тест 6-минутной ходьбы	r=0,74*	r=0,54*	r=-0,61*
IIIB+III ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,43*	r=0,38*	r=0,47*
Тест 6-минутной ходьбы	r=-0,47*	r=0,41*	r=-0,58*
СНФВ			
I ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,37*	r=0,39*	r=0,4*
Тест 6-минутной ходьбы	r=-0,42*	r=-0,45*	r=-0,44*
IIA ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,48*	r=0,53*	r=0,58*
Тест 6-минутной ходьбы	r=-0,54*	r=-0,61*	r=-0,65*
IIIB+III ст.			
Баллы по ШОКС	r=0,63*	r=0,68*	r=0,71*
Тест 6-минутной ходьбы	r=-0,72*	r=-0,75*	r=-0,79*

Примечание: * — p<0,001.

лена общая тенденция в изменении уровня всех изучаемых маркеров воспаления (таблица 3). У больных I ст., IIA ст. и IIIB+III ст. уровень маркеров воспаления был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе больных IIA ст. уровень маркеров воспаления был статистически значимо выше, чем у больных I ст., и у больных

IIIB+III ст. уровень был статистически значимо выше, чем у больных I ст. и IIA ст.

При анализе уровня изучаемых маркеров между больными с СНФВ и СНФВ в зависимости от ст. было установлено, что уровень неоптерина у больных с СНФВ I ст. был выше, чем у больных с СНФВ I ст., но различия были статистически

незначимы ($p=0,619$). У больных с СНнФВ ПА ст. и ПБ+III ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ ПА ст. и ПБ+III ст. Уровень фракталкина у больных с СНнФВ I ст. был выше, чем у больных с СНсФВ I ст., но различия были статистически незначимы ($p=0,122$). У больных ПА ст. и ПБ+III ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ ПА ст. и ПБ+III ст. Уровень СРБ был статистически значимо выше у больных с СНнФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст., чем у больных с СНсФВ соответствующих ст. заболевания.

Третьим этапом исследования было проведение корреляционного анализа, по результатам которого у больных с СНсФВ и СНнФВ были выявлены взаимосвязи между уровнем неоптерина, фракталкина и СРБ и количеством баллов по ШОКС (шкала оценки клинического состояния при ХСН), а также результатами теста 6-минутной ходьбы (таблица 4). Сила корреляционных связей в группе больных с СНсФВ была больше у больных ПА ст., чем у больных I ст., и меньше, чем у больных ПБ + III ст. В группе больных с СНнФВ сила корреляционных связей была больше у пациентов ПА ст. чем у больных I ст., а у больных ПБ+III ст. больше по сравнению с пациентами I и ПА ст.

Обсуждение

В настоящее время большинство исследований, посвященных роли фракталкина и неоптерина в патогенезе ХСН, принадлежат зарубежным авторам. В исследовании [8] (2014) было установлено, что фракталкин является независимым предиктором риска смертности у больных с ХСН. Было доказано, что фракталкин и его рецептор CX3CR1 принимают активное участие в патогенезе развития и прогрессирования ХСН. В другом исследовании [9] (2008) выявили увеличение уровня фракталкина у больных с ХСН в соответствии с увеличением тяжести заболевания. Была доказана роль фракталкина в прогрессировании ХСН и развитии систолической дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением [10]. Изучению уровня неоптерина у больных с ХСН посвящены единичные исследования. По данным [11, 12] уровень неоптерина в моче и плазме крови у больных с ХСН коррелирует с прогрессированием нарушения функции и структуры ЛЖ. Установлено, что у больных с СНсФВ уровень неоптерина имел корреляционные связи с утяжелением функционального класса ХСН [13]. В свою очередь СРБ у больных с ХСН является хорошо изученным, высоко прогностическим маркером прогрессирования заболевания и развития ряда клинических проявлений заболевания, связанных с активацией иммуновоспалительных реакций. Увеличение СРБ и ряда провоспалительных цитокинов

и взаимосвязь их уровня с прогрессированием ХСН были выявлены в исследованиях [14-16].

В представленном исследовании было установлено, что уровень фракталкина, неоптерина и СРБ у больных с СНсФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Таким образом, уже на I ст. заболевания наблюдалась активация иммунного воспаления. У больных с СНсФВ ПА ст. было обнаружено статистически значимое увеличение уровня всех изучаемых маркеров воспаления по сравнению с больными I ст. При этом обращало на себя внимание, что уровень фракталкина у больных с СНсФВ ПБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем у больных ПА ст. Кроме того, не наблюдалось статистически значимого увеличения изменения уровня неоптерина и СРБ у больных с СНсФВ ПБ+III ст. по сравнению с больными ПА ст. Возможно, это связано с тем, что у больных с СНсФВ ПБ+III ст. роль иммунного воспаления становится менее значимой в патогенезе прогрессирования ХСН. Установленный факт требует дальнейшего изучения. Такая тенденция подтверждается уменьшением силы корреляционных связей между уровнем изучаемых маркеров воспаления и количеством баллов по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы.

В группе больных с СНнФВ было выявлено статистически значимое увеличение уровня всех изучаемых маркеров воспаления как при I ст., ПА ст., так и у больных ПБ+III ст. Также наблюдалась большая сила корреляционных связей между уровнем изучаемых маркеров и количеством баллов по ШОКС, с результатами теста 6-минутной ходьбы при увеличении стадии ХСН.

При сравнении уровня маркеров воспаления у больных с СНсФВ и СНнФВ было обнаружено следующее: уровень неоптерина и фракталкина у больных с СНнФВ ПА ст. и ПБ+III ст. был статистически значимо выше, чем у больных с СНсФВ соответствующих ст., при этом у больных с СНнФВ и СНсФВ I ст. значения уровней неоптерина и фракталкина были сопоставимы. Уровень СРБ был статистически значимо выше у больных с СНнФВ I ст., ПА ст. и ПБ+III ст., чем у больных с СНсФВ соответствующих ст.

Заключение

По результатам исследования установлено, что у больных с ХСН наблюдается гиперпродукция неоптерина, фракталкина и СРБ по сравнению с соматически здоровыми лицами. Более выраженная тенденция к гиперпродукции была выявлена у больных с СНнФВ. Также были определены корреляционные связи между уровнем неоптерина, фракталкина, СРБ и количеством баллов по ШОКС, а также с результатами теста 6-минутной ходьбы.

При этом стоит отметить, что у больных с СНсФВ ПБ+П ст. наблюдалось снижение уровня фракталкина, неоптерина и СРБ по сравнению с больными ПА ст. Это свидетельствует, с одной стороны, о том, что фракталкин, неоптерин и СРБ нельзя использовать как универсальный маркер прогрессирования для всех стадий у больных с СНсФВ, но с другой стороны, полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе изучаемых маркеров воспаления в патогенез развития и прогрессирования ХСН у больных с СНсФВ.

Полученные результаты настоящего исследования в сопоставлении с данными современ-

ной литературы свидетельствует об активации иммунно-воспалительных процессов и их участии в патогенезе ХСН как с сохраненной ФВ ЛЖ, так и с низкой ФВ ЛЖ и необходимости дальнейшего изучения и поиска высокопрогностических маркеров.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

Литература/References

- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Cardiac Failure*. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472.
- Kruchinkina EV, Ryabov VV. Immune response in case of decompensation of ischemic chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):72-7. (In Russ.) Кручинкина Е. В., Рябов В. В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):72-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-72-77.
- Tsoy LG. Cytokines and chronic heart failure. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2017;7(7):72-5. (In Russ.) Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2017;17(7):72-5.
- Gu X, Xu J, Yang XP, Peterson E, et al. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction. *Experimental Physiology*. 2015;100(7):805-17. doi:10.1113/EP085104.
- Guo Y, Apostalakis S, Blann AD, et al. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):204-11. doi:10.1159/000365841.
- Tavlyuyeva EV, Barbarash OL. Interrelation of the levels of proinflammatory markers in women and men in the early post-infarction period with the annual prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):35-9. (In Russ.) Тавлуева Е. В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь уровней провоспалительных маркеров у женщин и мужчин в раннем постинфарктном периоде с годовым прогнозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):35-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-35-39.
- Rebrov AP, Sazhina EYU, Toma MI. Endothelial dysfunction and changes in the level of cytokines and C-reactive protein in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;2:26-31. (In Russ.) Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2005;2:26-31.
- Koller L, Blum S, Korpak M, et al. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(1):96-7. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.082.
- Husberg C, Nygård S, Finsen AV, et al. Cytokine expression profiling of the myocardium reveals a role for CX3CL1 (fractalkine) in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):261-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.05.009.
- Kravchun PP, Kadykova OI, Gabisoniya TN. New markers of chronic heart failure progression in patients with postinfarction atherosclerosis, type 2 diabetes and obesity. *Georgian medical news*. 2015;238(1):60-4. (In Russ.) Кравчун П.П., Кадькова О.И., Габисония Т.Н. Новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Georgian medical news*. 2015;238(1):60-4.
- Ozerova EA, Knyazeva LI, Goryaynov II, et al. Dynamics of the content of TNF- α and neopterin in patients with chronic cardiac insufficiency on the background of treatment. *Fundamental research*. 2005;(6):99. (In Russ.) Озерова Е.А., Князева Л.И., Горайнов И.И. и др. Динамика содержания ФНО- α и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения. *Фундаментальные исследования*. 2005;(6):99.
- Shao Z, Zhang R, Shrestha K, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1839-43. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.016.
- Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2016;1:53-9. doi:10.1002/ehf2.12070.
- Makkonen KF, Suyazova SB, Osipova OA, et al. The content of proinflammatory cytokines and C-reactive protein in patients with chronic heart failure with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart. *Fundamental research*. 2012;7:123-7. (In Russ.) Макконен К.Ф., Суязова С.Б., Осипова О.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. *Фундаментальные исследования*. 2012;7:123-7.
- Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18255-64.
- Abernethy A, Raza S, Sun JL, et al. Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e007385. doi:10.1161/JAHA.117.007385.

Кластеры и компоненты метаболического синдрома — ассоциации с распространенностью депрессии среди мужчин открытой городской популяции

Акимова Е. В.¹, Акимов М. Ю.², Гакова Е. И.¹, Фролова Е. Ю.¹, Гафаров В. В.³, Кузнецов В. А.¹

¹“Тюменский кардиологический научный центр” — филиал ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН”. Томск; ²ФГБОУ ВО “Тюменский индустриальный университет”. Тюмень, Россия; ³Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”. Новосибирск — Томск — Тюмень, Россия

Цель. Определить ассоциации частоты выявления кластеров и компонентов метаболического синдрома (МС) с распространенностью депрессии среди мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено на репрезентативной выборке, сформированной из избирательных списков граждан одного из административных округов г. Тюмени среди лиц мужского пола в количестве 1 тыс. человек с откликом 85,0%. Для оценки МС использованы критерии IDF, для изучения уровней депрессии использовался сплошной опросный метод путем самозаполнения анкеты ВОЗ “МОНИКА-психосоциальная”. При статистической обработке результатов исследования применяли базовый пакет прикладных программ по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0.

Результаты. В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города у мужчин 25-64 лет при наличии депрессии преобладают кластеры МС: абдоминальное ожирение (АО) + гипертриглицеридемия (ГТГ) + гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности (гипо-ХС ЛВП) и АО + гипо-ХС ЛВП + артериальная гипертензия (АГ), при наличии высокого уровня депрессии — кластеры МС: АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП и АО + гипо-ХС ЛВП + АГ. Установлена прямая корреляционная связь распространенности депрессии с АО и АГ, а также распространенности высокого уровня депрессии с ГТГ и гипо-ХС ЛВП. В открытой городской популяции у мужчин 25-64 лет при высоком уровне депрессии преобладали кластеры МС: АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП и АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП + АГ. Установлено увели-

чение шансов развития высокого уровня депрессии с кластером МС, включающим сочетание АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП. Распространенность компонентов МС по критериям IDF в мужской популяции 25-64 лет г. Тюмени составила: АО — 42,6%; АГ — 59,8%; гипергликемия — 17,4%; ГТГ — 10,5%; гипо-ХС ЛВП — 4,6%. При преимущественной распространенности компонентов МС у мужчин 25-64 лет с низким уровнем депрессии, распространенность ГТГ и гипо-ХС ЛВП в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города преобладает при высоком и среднем уровнях депрессии.

Заключение. Подходы к профилактике МС у мужчин среднеурбанизированного сибирского города должны включать мероприятия, направленные на оптимизацию питания с учетом психосоциальных детерминант, что диктуется не только широкой распространенностью избыточной массы тела и ожирения в тюменской популяции, но и связанной с ними дислипидемией.

Ключевые слова: депрессия, метаболический синдром, открытая популяция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):53–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-53-58>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 16/04-2018

Clusters and components of the metabolic syndrome are associations with the prevalence of depression in open urban male population

Akimova E. V.¹, Akimov M. Yu.², Gakova E. I.¹, Frolova E. Yu.¹, Gafarov V. V.³, Kuznetsov V. A.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Tomsk; ²Industrial University of Tyumen. Tyumen; ³Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Institution of Internal and Preventive Medicine The federal research center institute of cytology and genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk. Tomsk. Tyumen, Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 920-60-43

e-mail: akimova@cardio.tmn.ru

[Акимова Е. В.* — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-9961-5616, Акимов М. Ю. — к.т.н., доцент, доцент кафедры ЗАТ, ORCID: 0000-0003-1016-7560, Гакова Е. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0255-697X, Фролова Е. Ю. — к.м.н., м.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3631-4362, Гафаров В. В.³ — д.м.н., профессор, руководитель Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела инструментальных методов исследований, ORCID: 0000-0002-1970-2606].

Aim. To establish associations of the frequency of detection of clusters and components of the metabolic syndrome (MS) with the prevalence of depression in open male population of moderately urbanized Siberian city.

Material and methods. Cross-sectional epidemiological survey included 1000 individuals formed from the election list of males in one of the Tyumen administrative districts. The response rate was 85,0%. MS was assessed using the International Diabetes Federation (IDF) criteria. A self-administered WHO MONICA-psychosocial questionnaire was used to assess the levels of depression. Statistical analysis was conducted using a package of software program for medical data IBM SPSS Statistics 21.0.

Results. In the open population of moderately urbanized Siberian city in men (age 25-64) with depression the following clusters of MS are prevalent: abdominal obesity (AO) + hypertriglyceridemia (HTG) + decrease of high-density lipoprotein cholesterol (hypoHDL-C) and AO + hypoHDL-C + arterial hypertension (AH); in the presence of a high level of depression AO + HTG + hypoHDL-C and AO + hypoHDL-C + AH are prevalent. A direct correlation was established between the prevalence of depression and abdominal obesity and hypertension, as well as the prevalence of a high level of depression with HTG and hypo-HDL cholesterol. In the open urban population in men (age 25-64) with high level of depression the following clusters of MS are prevalent: AO + HTG + hypoHDL-C and AO + HTG + hypoHDL-C + AH. We established an increase in the chances of developing a high level of depression with

following MS clusters: AO + HTG + hypoHDL-C. According to IDF criteria, the prevalence of MS components in male population (age 25-64) in Tyumen was: AO — 42,6%; AH — 59,8%; hyperglycemia — 17,4%; HTG — 10,5%; hypoHDL-C — 4,6%. With a primary prevalence of MS components in men (age 25-64) with a low level of depression, the prevalence of HTG and hypoHDL-C in open population of moderately urbanized Siberian city prevails in men with high and mean levels of depression.

Conclusion. The strategies for MS prevention in men of moderately urbanized city should contain measures to optimize nutrition regarding psychosocial determinants. This is due not only to the wide prevalence of overweight and obesity in Tyumen population but also to dyslipidemia associated with these factors.

Key words: depression, metabolic syndrome, open population.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):53–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-53-58>

Akimova E.V. ORCID: 0000-0002-9961-5616, Akimov M. Yu. ORCID: 0000-0003-1016-7560, Gakova E.I. ORCID: 0000-0002-0255-697X, Frolova E. Yu. ORCID: 0000-0003-3631-4362, Gafarov V.V. ORCID: 0000-0001-5701-7856, Kuznetsov V.A. ORCID: 0000-0002-1970-2606.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, гипо-ХС ЛВП — гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности, гиперГЛ — гипергликемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, МС — метаболический синдром, ПСФ — психосоциальные факторы, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, IDF — International Diabetes Federation.

Введение

Здоровье человека подвержено глубокому влиянию различных совокупностей факторов окружающей среды — физико-химического, микробиологического фона и психосоциального окружения. Психосоматическая гипотеза изучения влияния психосоциальных факторов (ПСФ) на риск возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний выдвинута F. Alexander >50 лет назад. Результаты экспериментальных и кросс-секционных исследований показали, что психосоциальный стресс, будучи сильным или длительным, чаще всего возникает под влиянием повторного опыта социальных поражений, сопровождается негативным эмоциональным фоном и ведет к разнообразным изменениям нейрохимической активности мозга и, как следствие, — к развитию тревожно-депрессивного синдрома [1-3]. Психосоциальный фон влияет через сигналы рецепторов, воспринимаемые центральной нервной системой. Будучи сильными и/или длительными, такие нейроэндокринные сигналы могут не только вызывать разнообразные психосоматические нарушения, но и вносить решающий вклад в развитие тяжелых заболеваний [4]. Среди последних, наряду с артериальной гипертензией (АГ), наиболее распространенным считают метаболический синдром (МС). МС по своей природе является многофакторным, но на его индукцию в крупных популяциях сильное влияние оказывают опосредуемые через центральную нервную сис-

тему нейроэндокринные воздействия, которые возникают из-за психосоциального напряжения, свойственного современному образу жизни [5].

В научной литературе наибольшее количество сведений в отношении сочетания ПСФ и МС имеется в основном по результатам, полученным на группах больных шизофренией и депрессией [6]. Тем не менее, в патогенетической цепи кардиоваскулярных заболеваний депрессия рассматривается как независимый фактор риска [7]. Депрессия может не только спровоцировать развитие неинфекционных заболеваний, но и явиться фактором, негативно влияющим на их прогноз [1, 2, 8].

Целью исследования явилось определить ассоциации частоты выявления кластеров и компонентов МС с распространенностью депрессии среди мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

Материал и методы

Одномоментное кросс-секционное исследование было проведено на сформированной из избирательных списков лиц мужского пола Центрального административного округа г. Тюмени репрезентативной выборке. Выборка составила 1 тыс. мужчин в возрасте 25-64 лет по 25,0% в каждой возрастной декаде 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 лет. Отклик на исследование составил 85,0% (n=850).

Анализ полученных результатов проводили по критериям IDF (International Diabetes Federation 2005). Абдоминальное ожирение (АО) оценивали по окружности талии:

Таблица 1

Кластеры МС в сочетании с разными уровнями депрессии у мужчин открытой городской популяции 25-64 лет

Кластеры МС	n	Низкий уровень Д		Средний уровень Д		Высокий уровень Д	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП (МС1)	4	2	50,0	—	—	2	50,0**
АО + ГТГ + АГ (МС2)	55	43	78,2	7	12,7***	5	9,1***
АО + ГТГ + гиперГЛ (МС3)	22	17	77,3	5	22,7	—	—
АО + гипо-ХС ЛВП + АГ (МС4)	23	16	69,6	4	17,4**	3	13,0***
АО + гипо-ХС ЛВП + гиперГЛ (МС5)	4	4	100,0	—	—	—	—
АО + АГ + гиперГЛ (МС6)	95	71	74,7	19	20,0***	5	5,3***
Нет МС	702	522	74,4	143	20,4	37	5,3

Примечания: звездочками (**, ***) в верхнем регистре обозначена достоверность различий показателей МС с низким уровнем депрессии и МС со средним и высоким уровнями депрессии, в нижнем регистре — достоверность различий формы МС с показателем “нет МС”; ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

≥94 см для мужчин европеоидной расы. МС регистрировался при наличии АО и 2-х из следующих критериев: содержание триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л, содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) <1,0 ммоль/л, систолическое артериальное давление (АД) ≥130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥85 мм рт.ст. либо предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия ≥5,6 ммоль/л или наличие сахарного диабета 2 типа [9].

Уровни депрессии определялись по анкете Всемирной организации здравоохранения “МОНИКА-МОРСУ” (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study). Анкета была выдана респондентам на самозаполнение во время прохождения кардиологического скрининга. Анализ уровней депрессии (низкий, средний, высокий) проводился в соответствии с тестом “МОНИКА-МОРСУ” — бланком шкалы депрессии, состоящим из 15 вопросов с двумя вариантами ответов — “согласен” или “не согласен”.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

При статистической обработке результатов исследования применяли базовый пакет прикладных программ по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0. Стандартизация данных по возрасту проведена прямым методом с использованием по возрастной структуры городского населения 25-64 лет РФ по результатам последней переписи населения. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (при $n \leq 10$), парную ранговую корреляцию Спирмана. Статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Результаты

Распространенность МС в тюменской популяции по критериям IDF (2005) была определена для ≥3 компонентов МС у 15,0% мужчин 25-64 лет. Трехкомпонентные кластеры МС были определены в 17,3% случаев, четырехкомпонентные — в 2,9% случаев, пятикомпонентные кластеры — в 0,1% случаев. При сочетании трех компонентов МС наиболее частыми формами МС явились следующие кла-

стеры: АГ ± АО ± гипергликемия (гиперГЛ) (11,2%) и АГ ± АО ± ГТГ (6,5%). Из-за малочисленности случаев четырех и пятикомпонентные кластеры МС не рассматривались при анализе результатов исследования.

Тюменская популяция отличалась достаточно высокой распространенностью депрессии. Стандартизованный по возрасту показатель высокого уровня депрессии у мужчин 25-64 лет составил 4,6%, среднего уровня депрессии — 19,0%.

В таблице 1 представлена частота выявления трехкомпонентных кластеров МС по критериям IDF в сочетании с распространенностью разных уровней депрессии среди мужчин 25-64 лет тюменской популяции. Более низкие показатели частоты выявления различных форм МС отмечались при среднем и высоком уровнях депрессии, сравнительно с их выявлением при низком уровне депрессии. Такая закономерность имела место при анализе всей развернутой формулы МС, за исключением единичных случаев, где различия по выявлению МС при низком уровне депрессии, сравнительно с выявлением показателей при среднем (МС3) и высоком ее уровнях (МС1), были статистически незначимыми (таблица 1).

Преобладания какой-либо из форм МС при низком, среднем или высоком уровнях депрессии среди мужчин тюменской популяции не определялись. Вместе с тем, в группе лиц с высоким уровнем депрессии сравнительно с общепопуляционным показателем “нет МС” (при отсутствии МС) существенно чаще определяли кластер МС1 — АО + ГТГ + гипохолестеринемия ЛВП (гипо-ХС ЛВП).

Распространенность компонентов МС по критериям IDF среди мужчин 25-64 лет тюменской популяции (стандартизованные по возрасту показатели) составила: АО — 42,6%; АГ — 63,1%; гипергликемия — 17,4%; ГТГ — 10,5%; гипо-ХС ЛВП — 4,6%.

При анализе распространенности компонентов МС в зависимости от уровней депрессии имела место следующая тенденция.

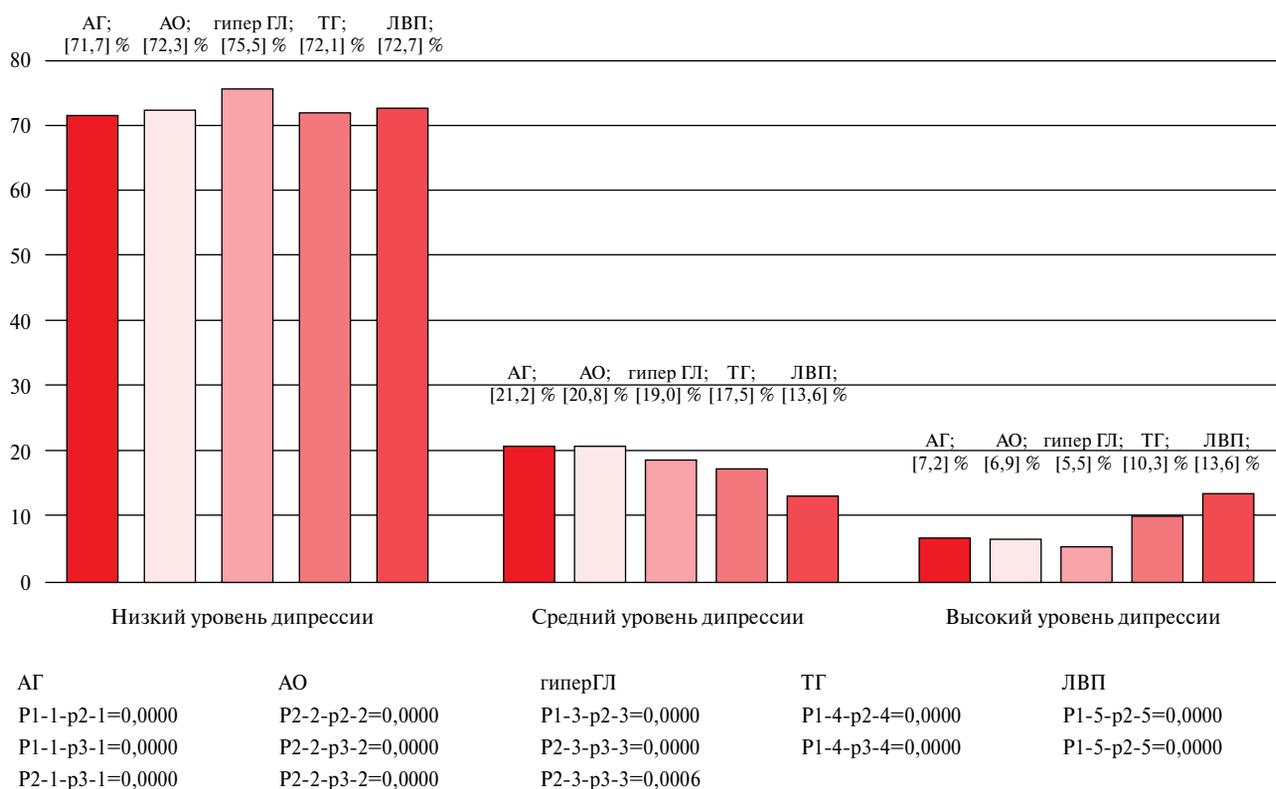


Рис. 1 Распространенность компонентов МС в зависимости от уровней депрессии в открытой популяции у мужчин 25-64 лет, %.

По трем компонентам МС (АГ, АО и гиперГЛ) их распространенность была существенно ниже у лиц со средним и высоким уровнями депрессии, чем в группе лиц с низким уровнем депрессии. Статистически значимые различия сохранялись и при сравнительном анализе распространенности этих компонентов МС в популяции (АГ, АО и гиперГЛ) среди лиц с высоким и средним уровнями депрессии, в последнем случае распространенность МС существенно преобладала (рисунок 1).

В отношении двух других компонентов МС — ГТГ и гипо-ХС ЛВП, прослеживались несколько иные закономерности. Так же, как и в предыдущем варианте, распространенность ГТГ и гипо-ХС ЛВП у лиц с низким уровнем депрессии преобладала над распространенностью ГТГ и гипо-ХС ЛВП у лиц со средним и высоким уровнями депрессии. В то же время, распространенность ГТГ и гипо-ХС ЛВП у лиц со средним и высоким уровнями депрессии практически не различалась (рисунок 1).

Прямая связь между наличием-отсутствием среднего и высокого уровней депрессии и некоторыми компонентами МС отмечена при парной ранговой корреляции Спирмана. Прямая слабая связь определена между депрессией (средним и высоким ее уровнями) и АО ($R=0,15$, $p<0,05$), а также между депрессией (средним и высоким ее уровнями) и АГ ($R=0,17$, $p<0,05$). Умеренная прямая связь определена между высоким уровнем депрессии и гипо-ХС

ЛВП ($R=0,38$, $p<0,05$), а также между высоким уровнем депрессии и ГТГ ($R=0,35$, $p<0,05$).

Обсуждение

Депрессия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями редко диагностируется терапевтами и кардиологами. В то же время, определение и лечение депрессии имеют решающее значение, поскольку больные с депрессией не только имеют большие социальные и психологические проблемы, но и чаще страдают от неинфекционных заболеваний, причем у больных с депрессией значительно менее выражен эффект от применения физических методов реабилитации и медикаментозного лечения [1, 10].

В настоящем исследовании уровень депрессии оказался достаточно высоким (23,6% популяции), однако он был несколько ниже, чем у мужчин открытой популяции г. Новосибирска (29,0%), что, вероятно, является закономерным с позиции патофизиологии и реакции на стресс в условиях мегаполиса сравнительно с темпами жизни в среднеурбанизированном сибирском городе. Вместе с тем, среди мужчин г. Тюмени относительно новосибирской популяции преобладал высокий уровень депрессии: в г. Тюмени — 4,6%, в г. Новосибирске — 3,1%; тогда как средний уровень депрессии в г. Тюмени, напротив, встречался значительно реже, чем среди мужчин г. Новосибирска: в г. Тюмени — 19,0%, в г. Новосибирске — 25,9% [8, 10].

В эпидемиологических исследованиях ПСФ являются малоизученными в сравнении с такими широко известными факторами риска МС, как курение, питание и другие поведенческие характеристики [5, 6, 11]. Существует множество возможных патогенетических цепочек, которые ведут от психосоциального стресса к повышению риска развития МС. Одна из них — это сформированный поведенческий паттерн, который способствует активации симпатической нервной системы и повышению в крови уровня катехоламинов, одним из основных кардиоваскулярных эффектов которых является увеличение АД. Во многих исследованиях рассматривалась связь между стрессом и изменением уровня АД [12, 13]. Другой возможный механизм связи между ПСФ и риском развития МС может быть реализован как через конвенционные поведенческие факторы риска, такие как табакокурение, употребление алкоголя, нарушение питания, низкая физическая активность, так и через социально-экономический статус в целом [5].

В контексте с вышесказанным, представляется закономерным определение высокого уровня депрессии у мужчин тюменской популяции с наличием МС в старшей возрастной категории [3]. В период социальных реформ в РФ мужчины пенсионного и предпенсионного периодов трудовой деятельности, в возрастной декаде 55-64 лет, оказались в большой мере невостребованными в сфере производственных отношений. Однако именно в этот возрастной период, когда мужчины должны быть основными кормильцами семьи, в связи с перестройкой нейроэндокринных механизмов у них формируется МС. В связи с этим, согласно результатам предыдущих исследований авторов на открытой популяции, наиболее уязвимый возрастной диапазон 55-64 лет для развития депрессии у мужчин с МС, безусловно, является обоснованным [8, 14].

По данным настоящего исследования, в целом распространенность компонентов МС при низком уровне депрессии была наиболее высокой, в то время как распространенность гипо-ХС ЛВП и ГТГ при среднем и высоком уровнях депрессии была практически одинаковой. С такими компо-

нентами МС, как АО, АГ, гипо-ХС ЛВП и ГТГ с распространенностью депрессии в популяции установлена прямая корреляционная связь, наиболее сильная в отношении атерогенных фракций липопротеидов. Следовательно, в соотношении высокого уровня депрессии и компонентов МС прежде всего необходимо отметить сдвиг в сторону увеличения параметров липопротеидного спектра, и прежде всего, ГТГ.

Таким образом, подходы к профилактике МС и его компонентов среди мужчин среднеурбанизированного города Западной Сибири должны быть направлены на оптимизацию питания с учетом ПСФ риска, что обосновано широкой распространенностью АО, избыточной массы тела и дислипидемии среди мужчин трудоспособного возраста с наличием депрессии. Преимущественное сочетание этих же компонентов МС имело место и при наличии у тюменских мужчин основных параметров хронического социального стресса [14]. Такие мероприятия необходимы и оправданы в других популяциях с установленной ассоциацией распространенности депрессии с вариантом МС, включающим сочетание АО и атерогенных фракций липопротеидов.

Заключение

В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города у мужчин 25-64 лет при наличии депрессии преобладают кластеры МС: АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП и АО + гипо-ХС ЛВП + АГ, при наличии высокого уровня депрессии — кластеры МС: АО + ГТГ + гипо-ХС ЛВП и АО + гипо-ХС ЛВП + АГ.

У мужчин 25-64 лет открытой городской популяции установлена прямая корреляционная связь распространенности депрессии с АО и АГ.

В открытой городской популяции у мужчин 25-64 лет установлена прямая корреляционная связь распространенности высокого уровня депрессии с ГТГ и гипо-ХС ЛВП.

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

Литература/References

- Oganov RG, Pogosova GV, Dyukova GM, Fedotova AV. Psychoemotional disorders in cardiovascular patients: problem scope and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6):82-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Дюкова Г.М., Федотова А.В. Психоземotionalные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(6):82-8.
- Vaccarino V, Johnson B, Sheps D, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *JACC*. 2007;20:2044-50. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.069.
- Akimova EV, Smaznov VYu, Kayumova MM, et al. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):28-31. (In Russ.) Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):28-31. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*. 1982;62:348-504. doi:10.1152/physrev.1982.62.2.347.
- Rodriguez-Colon S, Mo J, Duan Y, et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke*. 2009;40(1):200-5. doi:10.1161/STROKEAHA.108.523035.
- Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med*. 2009;71:266-72. doi:10.1097/PSY.0b013e318197a4d5.
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2017;6(146):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

- (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
8. Akimova EV, Kuznetsov VA, Kayumova MM, et al. Associations of the prevalence of cardiovascular diseases with a high level of depression in the open population of an average urbanized Siberian town. Therapeutic archive. 2014;12:27-33. (In Russ.) Акимова Е. В., Кузнецов В. А., Каюмова М. М. и др. Ассоциации распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с высоким уровнем депрессии в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. Терапевтический архив. 2014;12:27-33. doi:10.17116/terarkh2014861227-32.
 9. Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov YuN, Gagulin IV. Person and his interaction with social environment: unbeaten track. Novosibirsk: SB RAMS, 2008. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: СО РАН; 2008, 280 с. ISBN 978-5-7692-1025-9
 10. Kayumova MM, Akimova EV, Gafarov VV, et al. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. Russ J Cardiol. 2014;8(112):68-72. (In Russ.) Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В. и др. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):68-72. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
 11. Babin AG, Chechetkina EA, Koltunov IE. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(7):71-8. (In Russ.) Бабин А. Г., Четкина Е. А., Колтунов И. Е. Психосоматический аспект ожирения как фактора риска метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(7):71-8.
 12. Volkov VS, Tofilo AP. Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(7):105-11. (In Russ.) Волков В. С., Тофило А. П. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(7):105-11.
 13. Kopylov FYu, Syrkin AE, Drobizhev MM, et al. Clinical and psychosomatic peculiarities of essential hypertension under the conditions of chronic stress. Clinical medicine. 2008;2:6-23. (In Russ.) Копылов Ф. Ю., Сыркин Ф. Л., Дробижев М. Ю. и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008;2:6-23.
 14. Akimova EV, Gakova EI, Kayumova MM, et al. Components of the metabolic syndrome and stress in the workplace in men, the urban population. The Siberian Medical Journal (Tomsk). 2017;3:95-9. (In Russ.) Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмова М. М. и др. Компоненты метаболического синдрома и стресс на рабочем месте у мужчин открытой городской популяции. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2017;3:95-9. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99.

Медико-технологические аспекты реабилитационного консультирования с позиций “электронного” здравоохранения

Лямина Н. П., Котельникова Е. В.

ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского”

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Саратов, Россия

Цель. Оценить готовность пациентов с острым коронарным синдромом к дистанционной физической реабилитации (ДФР) в процессе офисного реабилитационного консультирования (ОРК).

Материал и методы. В открытом, ретроспективном исследовании анализировались данные 148 пациентов (117 мужчин и 31 женщины), участвовавших в ОРК с целью включения в систему ДФР. Основная часть ОРК выполнялась в формате работы врача с компьютеризированным алгоритмом. Полноценность информации для формирования программ физической реабилитации (ФР) оценивалась путем ручного реферирования выписных эпикризов. Оценивался клинический статус, при необходимости проводился тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Мотивационная составляющая исследовалась по результатам опросника “Программа расчета мотивационной готовности пациента к выполнению врачебных рекомендаций”; когнитивные функции оценивались по шкале MMSE.

Результаты. Доля “электронных” выписных эпикризов составила 88,5%. Анализ доступности данных эпикриза для модулей алгоритма показал, что полноценную информацию о клиническом диагнозе имели 134 (97,3%) пациента. Показано недостаточное количество стресс-тестов с регистрацией ЭКГ: 22 (14,9%) при 96 (64,9%) выполненных ТШХ; у 30 (20,2%) пациентов сведения о нагрузочном тестировании отсутствовали. Сведения о режиме ФР и связанная с ней оценка индивидуальной переносимости физических нагрузок имели 34 (23% от общего числа участников ОРК); все — из числа

прошедших стационарный этап. В программу ДФР были включены ~1/3 (31,1%) участников ОРК. В рамках ОРК программы ФР были сформированы 100% пациентам. По результатам исследования сформирована обобщенная клинико-инструментальная характеристика пациентов ДФР, дополненная мотивационно-психологическими особенностями.

Заключение. Установлено, что у каждого пятого пациента с острым инфарктом миокарда, выписанного из стационара, отсутствуют данные об индивидуальных параметрах ФР, что существенно ограничивает возможности врача амбулаторного звена в назначении и выполнении ее мероприятий. Использование инструментов eHealth на амбулаторном этапе кардиореабилитации позволяют решить эти вопросы в рамках ОРК, задачами которого, кроме формирования программ ФР, являлась оценка готовности пациента к включению в ДФР.

Ключевые слова: кардиологическая реабилитация, электронное здравоохранение, реабилитационное консультирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-59-64>

Поступила 12/04-2018

Принята к публикации 10/05-2018

Medical technology in rehabilitational counseling from the “Electronic Healthcare” perspective

Lyamina N. P., Kotelnikova E. V.

Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health. Saratov, Russia

Aim. To evaluate the readiness of acute coronary syndrome patients to distant physical rehabilitation (DPR) during the office rehabilitational counseling (ORC).

Material and methods. Open retrospective study included data of 148 patients (117 males, 31 female), who had participated in ORC with the aim to include to DPR. Main part of ORC was conducted in the format of physician work with a computerized algorithm. Completeness of data to form the programs of physical rehabilitation (PR) was assessed manually with reviewing of the discharge summaries. Clinical status was assessed, and if necessary, the 6 minute walking test was conducted. Motivational component was assessed by the results of questionnaire “Program of calculation of motivational readiness of patients to adhere clinician recommendations”. Cognition was assessed with MMSE.

Results. The part of “electronic” discharge summaries was 88,5%. Analysis of availability of epicrise data for algorithm modules showed

that only 134 patients (97,3%) had complete data in clinical diagnosis. Also, an insufficiency was shown for number of stress tests with ECG registration: 22 (14,9%), but 96 (64,9%) with 6-minute test. In 30 patients (20,2%) the data on exercise tests was lacking. Data on PR regimen and related assessment of individual exercise tolerance was found in 34 (23% of ORC); and all who passed in-hospital stage. To the program of DPR about 1/3 (31,1%) of ORC participants were included. Under the framework of ORC, PR programs were created for all patients. By the results of investigation, a generalized clinical and instrumental characteristics of DPR patients were formulated, with added motivational and psychological specificities.

Conclusion. It is found that in every 5th myocardial infarction patient discharged from hospital, there is lack of data on individual PR parameters that significantly reduces the ability of primary care physician in prescription and implementation of PR events. Usage of eHealth

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (917) 209-52-58

e-mail: lyana_n@mail.ru

[Лямина Н. П.* — д.м.н., профессор, зам. директора НИИ кардиологии по науке, ORCID: 0000-0001-6939-3234, Котельникова Е. В. — к.м.н., с.н.с. НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5263-5409].

instruments at outpatient stage of cardiorehabilitation make it to solve these issues of ORC, which has as its tasks the PR programs formulation and evaluation of patient readiness for ORC participation.

Key words: cardiovascular rehabilitation, electronic healthcare, rehabilitational counseling.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-59-64>

Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, Kotelnikova E. V. ORCID: 0000-0002-5263-5409

ДФР — дистанционная физическая реабилитация, КВЗ — кардиоваскулярные заболевания, КР — кардиологическая реабилитация, ОКС↑ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОРК — офисное реабилитационное консультирование, СППР — система поддержки принятия решений, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФР — физическая реабилитация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИБ — электронная история болезни, eHealth — электронное здравоохранение, MMSE — mini-mental state examination (краткое исследование когнитивного статуса).

Концепция кардиологической реабилитации (КР), состоящая в восстановлении и поддержании способности пациента с кардиоваскулярным заболеванием (КВЗ) к длительному независимому функционированию с низкой потребностью в госпитализациях, — полностью согласуется с современной стратегией пациент-центрированного здравоохранения [1, 2]. Доказано, что продолжительные реабилитационно-профилактические программы, включающие индивидуальную физическую реабилитацию (ФР) и мероприятия по модификации факторов риска, улучшают прогноз и выживаемость пациентов [3]. Общими требованиями к подобным программам являются их низкая стоимость, информативность, доступность для выполнения и привлекательность [4]; а эффективность во многом определяется активностью участников процесса КР (врача, пациента, администратора).

Информатизация отечественного здравоохранения ставит своей целью преобразование традиционной модели медицинской помощи в открытую технологию поддержания здоровья путем современного технического оснащения и рационального обмена информацией. Прежде всего, необходимы коллегиальные технико-технологические решения, отвечающие задачам передачи максимально четкой информации по кратко- и долгосрочным терапевтическим целям, особенностям течения заболевания, приемам самоконтроля и самопомощи. С позиций “электронного” здравоохранения (eHealth — электронное здравоохранение), ориентированного на пациента, эти потребности могут быть конкретно выражены в применении компьютеризированных алгоритмов для медицинского персонала, цифровых приборов самоконтроля для пациента и эффективных коммуникаций [5]. Ориентируясь на современное состояние и проблемы КР [6], такой подход видится рациональным в организации, прежде всего, ее амбулаторного этапа, — как качественная альтернатива поликлиническим центрам.

В соответствии с законодательством, дистанционное взаимодействие основных участников лечебно-профилактического процесса (врача и пациента) предполагает лишь коррекцию сформирован-

ных при офисном визите терапевтических программ [7]. Такой формат оказания телемедицинской помощи переносит основной акцент на офисное консультирование специалиста. Российские клинические рекомендации [8] содержат наиболее важные позиции формирования программ КР, однако единого алгоритма офисного реабилитационного консультирования (ОРК) пока не разработано. Положение еще более усложняется в ситуации дистанционного наблюдения, в технологию которого заложено офисное и удаленное консультирование, с ведущей ролью ОРК.

Изучение процессуальных факторов дистанционной физической реабилитации (ДФР) открывает массу дополнительных возможностей ведения пациентов с КВЗ в процессе их лечения, профилактики и реабилитации. С целью интеграции КР в амбулаторно-поликлиническое звено перед исследователями поставлены цели, направлением которых, в первую очередь, является выделение категорий пациентов с наибольшей эффективностью от ДФР (таргетные группы), изучение факторов успеха и наиболее информативных контролируемых показателей [9].

Цель: оценить готовность пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) к ДФР в процессе ОРК.

Материал и методы

Для выполнения открытого, ретроспективного, нерандомизированного исследования была создана выборка пациентов, в период 2016-2017гг принявших участие в ОРК, проводимого с целью формирования домашних программ ФР и включения в ДФР. Для анализа использованы данные 148 пациентов (117 мужчин и 31 женщина), выписанных из 5 стационаров г. Саратова и Саратовской области, в т.ч. 2 кардиореабилитационных. Помимо общепринятых критериев включения пациентов с ОКС↑ST в программы ФР [8], дополнительными критериями, связанными с использованием цифровых приборов домашнего самоконтроля, являлось наличие у пациента/членов семьи мобильного устройства (смартфон, планшетный компьютер на базе Android 4.3 и выше, выход в Интернет). Критерии исключения: IV функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), отсутствие навыков работы с мобильными устройствами,

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов, участвующих в ОРК

Показатель	Включенные в ДФР (n=46)	Не включенные в ДФР (n=102)
Возраст, годы	64,4±5,2	72,6±8,6
Мужчины, n (%)	44 (95,7%)	73 (70,2%)*
Первичное чрескожное коронарное вмешательство n (%)	39 (84,8%)	78 (75,0%)*
Стенокардия, n (%)	5 (10,8%)	18 (17,5%)
ХСН, n (%):	24 (52,2%)	76 (74,5%)
ФК ХСН	1,9±0,3	2,2±0,4
Сахарный диабет, n (%)	8 (17,4%)	23 (22,6%)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (93,5%)	98 (96,1%)
Сниженная систолическая функция миокарда, n (%)	2 (4,3%)	24 (23,5%)*
Документированная ишемия миокарда, n (%)	7 (15,2%)	11 (10,8%)
Нарушения сердечного ритма, n (%)	41 (89,1%)	67 (65,7%)*
GRACE, баллы	102±19	114±28
MMSE, баллы	28,5±1,4	24,4±2,5
Эпикризы, сформированные в ЭИБ	43 (93,5%)	88 (86,3%)
Выписаны из реабилитационного стационара, n (%)	39 (84,8%)*	2 (2,0%)
Наличие технических возможностей для включения в ДФР	46 (100%)*	53 (52,0%)

Примечание: * — значимость различий при $p=0,05$.

наличие когнитивной дисфункции — сумма баллов по шкале MMSE (mini-mental state examination, краткое исследование когнитивного статуса) <24.

Основная часть ОРК выполнялось в формате работы врача с компьютеризированным алгоритмом “Выбор программы физической реабилитации для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST” (Свидетельство о регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2016618410 от 28.07.2016). Для всех пациентов-участников автоматически формировалась “Реабилитационная карта пациента”, содержащая программу ФР, с выдачей бумажной копии.

С целью получения необходимого набора данных для работы с компьютеризированным алгоритмом использовался метод ручного реферирования выписных эпикризов врачом-исследователем. Анализировалась полноценность информации для формирования программ ФР в виде общепринятых интегральных оценок или наличие показателей для их автоматического расчета.

Клинический статус оценивался в соответствии с требованиями Российских рекомендаций [8]. При отсутствии результатов теста с физической нагрузкой (ФН) проводился тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Анализировались: дистанция ТШХ, функциональный класс (ФК) NYHA, оценка индивидуальной переносимости ФН по шкале Борга.

Мотивационная составляющая исследовалась по результатам компьютеризированного опросника “Программа расчета мотивационной готовности пациента к выполнению врачебных рекомендаций” (Свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2017615362 от 15.05.2017). Анализировали шкальные оценки, характеризующие отношение пациента к своему заболеванию, лечению и реабилитации, врачам и среднему медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, своим физическим функциям.

Для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE. Сумма баллов 28-30 свидетельствовала о нормальном когнитивном статусе; 24-27 баллов — о додементных нарушениях; 20-23 баллов — о деменции легкой степени; 11-19 баллов — о деменции умеренной степени.

Протокол консультирования включал инструктаж и обучение навыкам самоконтроля для работы с цифровыми приборами регистрации электрокардиограммы и физической активности: технические аспекты пользования, работа с мобильными приложениями, индивидуальный протокол передачи данных.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены как $M \pm m$; дискретные показатели — в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении (%). Сравнение независимых выборок проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

ОРК проводилась на поликлиническом этапе КР на 27 ± 10 сут. ОКС↑ST, при участии 117 (79,1%) мужчин и 31 (20,9%) женщины, из которых 41 (27,7%) были выписаны из реабилитационного стационара.

Процедура ОРК начиналась с оценки пригодности медицинской информации для работы с алгоритмом формирования программ ФР (таблица 1). По результатам ручного реферирования выписных эпикризов, доля документов из электронной истории болезни (ЭИБ) составила 88,5%. Полноценную информацию о клиническом диагнозе, полученную с целью заполнения информационных модулей “Оценка п/показаний к проведению ФР”, “Оценка тяжести острой сердечной недостаточности по Killip”,

Оценка пригодности информации о пациенте с ОКС↑ST, содержащейся в выписных эпикризах, для формирования программ ДФР

Информационный модуль алгоритма	Раздел выписного эпикриза	Наличие оценки или данных для ее вычисления (n=148)
Оценка п/показаний к проведению ФР	Диагноз (основной, сопутствующий, осложнения)	134 (97,3%)
Оценка тяжести острой сердечной недостаточности по Killip	Общие сведения о пациенте Диагноз (осложнения) Данные функциональных диагностических исследований Данные лабораторных исследований	101 (68,2%)
Категория риска смерти в течение 6 мес. по шкале GRACE	Диагноз (основной)	82 (55,4%)
Принадлежность пациента реабилитационной группе тяжести ОКС↑ST	Жалобы пациента Диагноз (основной, сопутствующий, осложнения) Данные функциональных диагностических исследований Лечение в стационаре Результаты лечения	58 (39,2)
Толерантность к ФН по данным стресс-теста	Жалобы пациента Данные функциональных диагностических исследований	22 (14,9%)
Категория риска развития осложнений на этапах реабилитации	Диагноз (основной, осложнения) Данные функциональных диагностических исследований	57 (38,5%)
ФК пациента по данным	Данные функциональных диагностических исследований	22 (14,9%)
Дистанция ТШХ (при отсутствии стресс-теста с ФН)	Данные функциональных диагностических исследований	96 (64,9%)
Данные о режиме ФР	Лечение в стационаре	54 (36,5%)
Переносимость режима ФР (оценка по шкале Борга)	Лечение в стационаре	32 (21,6%)

Примечание: данные представлены в натуральных величинах (n) и в процентном соотношении (%).

“Оценка категория риска смерти по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)”, “Принадлежность пациента реабилитационной группе тяжести ОКС↑ST”, — имели 134 (97,3%) пациента.

Анализ доступности данных для модулей, включающих сведения о ФН, показал небольшое количество стресс-тестов с регистрацией электрокардиограммы: 22 (14,9%) при 96 (64,9%) выполненных ТШХ; у 30 (20,2%) пациентов сведения о нагрузочном тестировании отсутствовали. Информация о режиме двигательной активности в стационаре и связанная с ней оценка индивидуальной переносимости ФН имели 34 (23% от общего числа участников ОРК); все — из числа прошедших II (стационарный) этап ФР.

После завершения этапа автоматического формирования домашних программ ФР (всем пациентам) проводилась оценка соответствия их индивидуальных данных критериям включения в ДФР. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациентов, составивших группу ДФР, и не вошедших в нее.

Обобщенная клинично-инструментальная характеристика группы ДФР включала пациентов преиму-

щественно мужского пола (95,7%), без нарушения когнитивного статуса, перенесших ОКС↑ST с коронарной реваскуляризацией (84,8%) в возрасте 64,4±5,2 лет, значительная часть которых имела артериальную гипертонию (93,5%), нарушения сердечного ритма (89,1%) и ХСН (52,5%); реже — симптомы стенокардии (10,8%) и документированную ишемию миокарда (15,2%), включая бессимптомную.

Особенностью мотивационно-психологической характеристики группы ДФР являлось преобладание 40 (87,0%) дезадаптивных поведенческих реакций при незначительной доле 6 (13,0%) пациентов с отсутствием признаков личностной дезадаптации; при этом доля пациентов с интрапсихической направленностью составила 27 (67,5%) при преобладании тревожного 16 (59,3%) и ипохондрического 11 (40,7%) типов реагирования на болезнь. Внутри блока с интерпсихическими дезадаптивными нарушениями — 13 (32,5%) пациентов, чаще других диагностировался эгоцентрический тип — 9 (69,2%).

В итоге в программу ДФР были включены 46 пациентов из числа участвующих в ОРК; т.е. отклик составил 31,1%.

Обсуждение

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению факторов эффективности технологии дистанционной КР, использующей инструменты электронного здравоохранения в виде системы поддержки врачебных решений (СППР) и мобильных устройств самоконтроля.

Не подлежит сомнению, что методология ДФР должна вписываться в общий и правовой контексты развития телемедицинских технологий в России. С этой точки зрения, офисному консультированию отводится роль главной компоненты в системе дистанционного наблюдения, поскольку именно здесь принимаются решения, касающиеся стратегии ведения пациента. Удаленное же консультирование рассматривается как метод динамического наблюдения и предназначено для принятия тактических решений. Эти позиции определили функциональность ОРК в представленном исследовании, которая заключалась в решении следующих задач:

- анализ медицинской информации с предыдущих этапов КР;
- формирование индивидуальной программы ФР;
- оценка мотивированности пациента к ДФР;
- оценка способности к восприятию и передаче информации (когнитивная функция);
- обучение пациента приемам самоконтроля.

Сведения, содержащиеся в эпикризе пациента с ОКС \uparrow ST, выписанного из стационара, представляют огромную важность для амбулаторной КР, особенно в части определения отдаленного прогноза [6]. Использование реферирования эпикризов было вызвано различием форм их представления; при этом выделение вручную текстовых единиц (блоков информации) более всего соответствовало требованиям, заложенным в алгоритме ОРК. Несмотря на значительную долю “электронных” эпикризов (88,5%) в настоящем исследовании, заключенная в них информация была недостаточно формализована, что создало определенные трудности при формировании программ ФР. Этот момент может служить фактором, сдерживающим процесс интеграции III этапа в российскую систему КР.

Определенный опыт применения компьютеризированных алгоритмов на основе доказательных знаний или, точнее, алгоритмических рекомендаций в формате СППР, свидетельствует о дополнительных возможностях в повышении результативности ОРК [10]. Несмотря на явный недостаток данных, извлеченных из выписных эпикризов, с помощью СППР удалось сформировать программы ФР 100% пациентам. Из числа дополнительных методов исследования в рамках ОРК возникла необходимость проведения ТШХ у 20,2% пациентов с отсутствием информации о толерант-

ности к ФН. Решающим условием выступала способность СППР к автоматическому расчету интегральных показателей: риск фатальных осложнений по шкале GRACE; принадлежность реабилитационной группе тяжести; риск развития осложнений на этапах реабилитации; ФК пациента по данным тестов с ФН, и оценке мотивационной готовности пациента к КР.

Принимая во внимание “дистанционность” предлагаемой технологии КР, в качестве первоочередной значится задача обеспечения функционирующей коммуникационной цепочки мотивированных участников реабилитационного процесса [11]. Называются более двухсот факторов, определяющих участие пациентов в длительных терапевтических программах [12]. Известная модель [13] объясняет и прогнозирует поведение пациента, в т.ч. в процессе потребления им медицинской помощи, в зависимости от степени озабоченности проблемой заболевания, мотивацией и имеющимся опытом лечения. При этом вероятность повышения мотивационного потенциала в контексте повышения ответственности пациента с хроническим заболеванием возрастает при включении доступных методов самоконтроля/сапомощи [14]. В процессе ДФР, построенном на принципах самоуправления заболеванием (self-management), пациенты с вариантами адекватного личностного реагирования на заболевание потенциально способны к модификации и поддержанию желаемого поведения [10]. В программу ДФР были включены $\sim 1/3$ (31,1%) от общего числа участников ОРК. При наличии характерных для больных с перенесенным инфарктом миокарда дезадаптивных расстройств [15], среди эмоционально-аффективных реакций преобладали “протективные”: поиск дополнительной информации и новых методов лечения, желание лечиться и требование постоянной опеки при желании делиться информацией о себе.

Полагаем, что полученная в исследовании клинико-инструментальная характеристика пациентов с ОКС \uparrow ST, включенных в ДФР, дополненная мотивационно-психологическими аспектами, может служить ориентиром в процессе отбора пациентов для дистанционного мониторинга.

Заключение

Установлено, что у каждого пятого пациента с ОКС \uparrow ST, выписанного из стационара, отсутствуют данные об индивидуальных параметрах выполненных ФН, что существенно ограничивает возможности врача амбулаторного звена в назначении и выполнении мероприятий КР. Это диктует необходимость поиска новых решений, направленных на поддержание деятельности врача и пациента, прежде всего, в процессе внестационарной ФР.

Реабилитационная помощь больным с КВЗ может быть инкорпорирована в существующую систему первичной помощи в “дистанционном” формате. Использование инструментов eHealth в исследовании позволило решить многие задачи дистанционного мониторинга в рамках ОРК, целью которого, кроме формирования программы ФР, являлась оценка готовности пациента к включению в ДФР на амбулаторном этапе

КР. Изучение мотивационно-психологического аспекта пациента в контексте исследования параметров эффективности ДФР видится перспективной как отдельная тематическая область eHealth.

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

Литература/References

- Doklad Komiteta jekspertov VOZ (serija tehniceskikh dokladov VOZ; 831). Rehabilitation of patients with cardiovascular disorders (special recommendations for developing countries). Zheneva 1995. P.167. (In Russ.) Доклад Комитета экспертов ВОЗ (серия технических докладов ВОЗ; 831). Реабилитация больных с сердечно-сосудистыми нарушениями (специальные рекомендации для развивающихся стран). Женева 1995. 167 с. ISBN 9241208317.
- Nolte E, McKee M. European Observatory on Health Systems and Policies. Assist in chronic conditions. A look from the position of the health system. Geneva 2008. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/96468/E91878.pdf ISBN 9780335233700 (pb).
- Martin BJ, Hauer T, Arena R, et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. *Circulation*. 2012;126(6):677-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111066738.
- Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177658. doi:10.1371/journal.pone.0177658.
- Mobile health. New horizons of healthcare through mobile communication technologies. Report on the results of the Second Global eHealth Survey. VOZ. Serija "Global'naja observatorija po jelektronnomu zdravoohranjeniju" 2011. Tom 3. (In Russ.) Мобильное здравоохранение. Новые горизонты здравоохранения через технологии мобильной связи. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. ВОЗ. Серия "Глобальная обсерватория по электронному здравоохранению" 2011. Том 3. ISBN 9789244564257.
- Aronov DM, Kozlova LV, Bubnova MG. Current status and problems of cardiac rehabilitation in Russia. *CardioSomatika*. 2017;8(3):5-9. (In Russ.) Аронов Д. М., Козлова Л. В., Бубнова М. Г. Современное состояние и проблемы кардио-реабилитации в России. *CardioSomatika*. 2017;8(3):5-9. doi:10.26442/2221-7185_8.3.5-9.
- Federal Law No 242-FZ "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Application of Information Technologies in the Sphere of Health Protection" of July 29, 2017. (In Russ.) Федеральный закон № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" от 29.07.2017. <https://rg.ru/2017/08/04/zdorovie-dok.html>.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatika*. 2014;Prilozhenie 1:5-42. Russian clinical guidelines. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. *CardioSomatika* 2014;Приложение 1:5-42.
- Zwisler AD, Norton RJ, Dean SG, et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Intern J Cardiol*. 2016;221:963-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.207.
- Ljamina NP, Kotelnikova EV. Organization of remote preventive observation of patients with cardiovascular diseases on the basis of the information and communication model. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2016;60(4):172-7. (In Russ.) Лямина Н. П., Котельникова Е. В. Организация дистанционного профилактического наблюдения пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями на базе информационно-коммуникационной модели. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016;60(4):172-7. doi:10.18821/0044-197X-2016-60-4-172-177.
- Shabanova MV, Bogovin LV, Kolosov VP. Models of therapeutic interaction between the doctor and the patient. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2016;60:106-10. (In Russ.) Шабанова М. В., Боговин Л. В., Колосов В. П. Модели терапевтического взаимодействия врача и пациента. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;60:106-10. doi:10.12737/20129.
- World Health Organization: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva 2003. P. 230. ISBN 9241545992.
- Rosenstock IM, Strecher V, Becker M. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q*. 1988;15(2):175-83. doi:10.1177/109019818801500203.
- Wu JR, Reilly CM, Holland J. Relationship of Health Literacy of Heart Failure Patients and Their Family Members on Heart Failure Knowledge and Self-Care. *J Fam Nurs*. 2017;23(1):116-37. doi:10.1177/1074840716684808.
- Perkins-Porrass L, Whitehead DL, Strike PC, et al. Causal beliefs, cardiac denial and pre-hospital delays. Following the onset of acute coronary syndromes. *J of Behav Med*. 2008;31(6):498-505. doi:10.1007/s10865-008-9174-3.

Ассоциация кальциноза коронарных артерий с психологическим дистрессом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области

Сумин А. Н., Райх О. И., Коков А. Н., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Кемерово, Россия

Цель. Изучить ассоциацию кальциноза коронарных артерий с типом личности Д по результатам исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) в Кемеровской области.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках исследования ЭССЕ-РФ. Стандартный протокол исследования расширен определением типа личности пациента с использованием опросника DS-14. Все пациенты прошли количественную оценку кальциноза коронарных артерий с использованием мультиспиральной компьютерной томографии. Полученный пакет данных анализировали по методике Агатстона. Сформированы 2 группы больных: 1 группа — пациенты с наличием типа личности Д (n=231), и 2 группа — пациенты без типа Д (n=1379).

Результаты. При оценке кальциевого индекса (КИ) выявлены значимые различия в группах: 689,3±53,7 у пациентов с типом Д и 546,5±47 без типа Д (p=0,048). Показатели умеренного и выраженного КИ были выше в группе с типом Д — 10,3% и 12,5% vs 5,8% и 2,9%, соответственно (p=0,043 и p=0,011). Наибольшие различия КИ выявлены по системе левой коронарной артерии, а именно по передней межжелудочковой ветви — 189,1±12,5 при типе Д vs 155,6±16,7 без типа Д (p=0,011) и огибающей ветви — 121,7±30,6 vs 63,8±21,7 (p=0,032). При логистическом регрессионном анализе в наибольшей степени влияли на выявление умеренного и выраженного коронарного КИ: возраст — отношение

рисков (ОР) 1,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07-2,14 (p=0,023), наличие сахарного диабета — ОР 1,32; 95% ДИ 1,09-1,62 (p=0,032), наличие типа личности Д — ОР 1,42; 95% ДИ 1,12-1,82 (p=0,023), наличие ишемической болезни сердца — ОР 1,12; 95% ДИ 1,01-1,21 (p=0,034). По результатам многофакторного анализа независимыми предикторами умеренного и выраженного КИ оставались такие показатели как наличие ишемической болезни сердца — ОР 1,24 95% ДИ 1,01-1,53 (p=0,04), сахарного диабета — ОР 1,28; 95% ДИ 1,80-3,24 (p=0,02) и тип Д — ОР 1,49; 95% ДИ 2,01-2,29 (p=0,01).

Заключение. Выявление типа личности Д целесообразно для раннего определения лиц с субклиническим поражением коронарных артерий для проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: кальциевый индекс, тип личности Д, исследование ЭССЕ-РФ, коронарный кальциноз, факторы риска, психологические факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):65-71
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-65-71>

Поступила 22/11-2017

Принята к публикации 13/04-2018

Coronary calcinosis and psychological distress association, by the data from ESSE-RF study in Kemerovskaya Region

Sumin A. N., Raikh O. I., Kokov A. N., Indukaeva E. V., Artamonova G. V.

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

Aim. To evaluate the association of coronary arteries calcinosis with personality type D, by ESSE-RF (Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in various regions of Russian Federation) trial data in Kemerovskaya Oblast.

Material and methods. The study has been done under the framework of ESSE-RF trial. Standard protocol was updated with personality type assessment by DS-14 questionnaire. All patients underwent quantitative assessment of coronary calcinosis with multispiral computed tomography. The data package was analyzed with Agatstone method. Two groups of patients collected: group 1 (n=231) with type D personality, and group 2 with non-D (n=1379).

Results. With the evaluation of calcium index (Cal) there were significant differences in groups: 689,3±53,7 in type D patients and 546,5±47 with none (p=0,048). Moderate and severe Cal was higher in type D patients — 10,3% and 12,5% vs 5,8% and 2,9%, respectively (p=0,043 and p=0,011). Highest differences in Cal in the left coronary artery, exactly in the left anterior descending, were 189,1±12,5 in type D vs 155,6±16,7 in non-type D (p=0,011), and circumflex artery — 121,7±30,6 vs 63,8±21,7 (p=0,032). With the logistic regression, the most influencing on moderate and severe Cal were age — hazard ratio (HR) 1,07-2,14 (p=0,023), diabetes — HR 1,32; 95% CI 1,09-1,62 (p=0,032), type D personality — HR 1,42; 95% CI 1,12-1,82 (p=0,023), coronary heart

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (384) 2-64-27-18, +7 (903) 940-86-68

e-mail: an_sumin@mail.ru, sumian@kemcardio.ru

[Сумин А. Н.* — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Райх О. И. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3852-4809, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Индукаева Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307].

disease — HR 1,12; 95% CI 1,01-1,21 ($p=0,034$). By the multifactorial analysis, as independent predictors of moderate and severe CI remained such parameters as coronary heart disease — HR 1,24 95% CI 1,01-1,53 ($p=0,04$), diabetes — HR 1,28; 95% CI 1,80-3,24 ($p=0,02$) and type D — HR 1,49; 95% CI 2,01-2,29 ($p=0,01$).

Conclusion. Screening for the influence of type D personality is worthy in persons with subclinical coronary arteries lesion to conduct on-time preventive events.

Key words: calcium index, personality type D, ESSE-RF study, coronary calinosis, risk factors, psychological risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):65–71
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-65-71>

Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Raikh O. I. ORCID: 0000-0002-3852-4809, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Indukaeva E. V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КИ — кальциевый индекс, ККИ — коронарный кальциевый индекс, ОБ — объем бедер, ОР — отношение рисков, ОТ — объем талии, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СД — сахарный диабет, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации.

Введение

Наличие депрессии, определяемой с помощью интервью и самооценок пациентов, ассоциируется с ростом общей смертности в 1,6 раза, независимо от хорошо изученных социальных, демографических и соматических факторов риска смерти [1]. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, то понятен интерес к влиянию психосоциальных факторов на их возникновение. Известно негативное влияние хронического стресса на развитие и прогрессирование атеросклероза [2]. В эпидемиологических исследованиях было показано, что уровень гормонов стресса (в частности, кортизола) был ассоциирован с более высокими значениями кальциевого индекса (КИ) коронарных артерий [3]. Наличие симптомов депрессии также было ассоциировано с наличием субклинического поражения коронарных артерий [4] и прогрессированием атеросклеротического процесса [5]. Исходя из этого, логичны, с одной стороны, выявление депрессии и коррекция ее проявлений [1], а с другой стороны — попытки предотвратить развитие депрессивных симптомов. Второй подход возможен путем изучения личностных особенностей пациентов, выявления лиц, склонных к развитию депрессии и тревожности. В последнее время выделяют тип личности Д, который характеризуется сочетанием выраженной негативной возбудимости и подавлением ее проявлений в социальных взаимодействиях, а также склонностью к развитию проявлений психологического дистресса, в частности депрессивных проявлений [6, 7]. К настоящему времени, показано негативное влияние типа личности Д на качество жизни кардиологических больных и их прогноз у отдельных категорий пациентов [8], также показана ассоциация типа личности Д с распространенностью атеросклероза у разных категорий больных [9, 10]. Вполне возможно, что такая ассоциация будет проявляться и в частоте выявления субклинического поражения коронарных артерий, однако таких исследований до настоящего времени не проводилось. Целью настоящего исследования было изучить

ассоциацию кальциноза коронарных артерий с типом личности Д по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) в Кемеровской области.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25-64 лет высокоурбанизированной территории Западной Сибири. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013г. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. В конечном виде объем выборки равен 1610 человек (мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет), отклик составил 81,4%. В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска, достаточно хорошо изученных и используемых в большинстве известных моделей оценки сердечно-сосудистого риска, рассматривались артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, ожирение.

Измерение артериального давления (АД) проводили по стандартной методике. За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., либо меньший уровень АД на фоне антигипертензивной терапии. Гиперхолестеринемии констатировали при уровне общего холестерина $>5,0$ ммоль/л. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (m^2). Под ожирением рассматривали ИМТ $>29,0$ кг/ m^2 . Также у обследуемых оценивали объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ). Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших ≥ 1 сигарету в день. Наличие СД определяли по данным анкетирования. Все обследуемые опрашивались по стандартной анкете, состоящей из 12 модулей и содержащей социально-демографическую информацию о возрастном-половом составе, образовательном статусе. Анкета включала анамнестические данные о перенесенных хронических заболеваниях и факторах риска, лекарственной терапии. Всем обследуемым измеря-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов. Антропометрические показатели и социально-экономический статус. Лабораторные показатели

Показатель	1 группа Тип Д (n=231)	2 группа Тип “не Д” (n=1379)	p
Возраст (лет, Ме [LQ;UQ])	46,3 (34,2;61,1)	49,6 (35,5;62,2)	0,113
Пол м/ж (n, %)	96 (41,5)/135(58,5)	651 (47,2)/728(52,8)	0,412
ИМТ (кг/м ² , Ме [LQ;UQ])	28,4 (24,9;31,9)	27,88 (25,05;31,0)	0,051
Вес (кг Ме [LQ;HQ])	80 (72; 90)	79,5 (73,0;89,0)	0,133
ОТ (см Ме [LQ;HQ])	95,5 (83,1;110)	92,8 (80,2;101)	0,002
ОБ (см, Ме [LQ;HQ])	106,5 (96;117)	104,1 (93,1;111,3)	0,017
Рост (см, Ме [LQ;HQ])	170 (164;176)	171 (165;176)	0,054
Ожирение (n, %)	110 (47,6)	523 (37,9)	0,006
Инвалидность, любая группа (n, %)	45 (19,4%)	61 (4,4%)	0,0116
Инвалидность по ССЗ (n, %)	3 (1,3)	7 (0,5)	0,058
Работает	158 (68,40)	1054 (76,5)	0,0095
Стаж курения Ме [LQ;HQ] лет	23,0 (10,5;26,5)	20,0 (13,0;29,0)	0,009
Продолжительное сидение на рабочем месте (n, %)	123 (53,2)	634 (46)	0,003
Употребление алкоголя (чаще 1 раза в нед.)	140 (60,8)	785 (56,9)	0,038
Лабораторные показатели			
Общий холестерин (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	5,0 (4,2;6,0)	4,91 (4,05;6,05)	0,156
Гиперхолестеринемия (n, %)	115 (49,8)	734 (53,2)	0,311
ЛВП	1,23 (1,07;1,50)	1,12 (1,08;1,52)	0,211
ТГ (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	2,4 (1,4;2,8)	1,9 (1,5;2,6)	0,141
Глюкоза (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	5,5 (5,0;6,4)	5,5 (5,1;6,4)	0,621
Креатинин (мкмоль/л, Ме [LQ;UQ])	77 (64,5;93,5)	75 (63;91)	0,812

Примечание: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

лось АД и частота сердечных сокращений дважды согласно стандартной процедуре Приложения к протоколу исследования, в анализ включали среднее из двух измерений.

Стандартный протокол исследования ЭССЕ-РФ расширен определением типа личности, которое проводилось с использованием опросника DS-14 (Type D Scale) [3] из русскоязычного варианта руководства Европейского общества кардиологов [4]. Пациентам предлагали 14 вопросов и 5 вариантов ответов на них: неверно, скорее неверно, трудно сказать, пожалуй, верно, совершенно верно. Подсчет баллов производился по двум шкалам: NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление). Тип Д устанавливался при наличии ≥ 10 баллов по каждой из шкал, сформировано 2 группы больных: 1 группа — пациенты с личностью типа Д (n=231), и 2 группа — пациенты без типа Д (n=1379). Группы были сопоставлены между собой по анамнестическим, антропометрическим, лабораторным показателям, наличию сердечно-сосудистой патологии и факторов риска.

Помимо сбора анамнестических данных, клинико-лабораторных и инструментальных методов протокола исследования всем пациентам, после заполнения информированного согласия, выполнялась количественная оценка кальциноза коронарных артерий, используя мультиспиральную компьютерную томографию. Исследование проводили на компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens, ФРГ). Протокол оценки кальциноза коронарных артерий включал низкодозовое пошаговое сканирование области сердца. Полученный пакет данных анализировали с использованием программного обеспечения мультимо-

дальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ) по методике Агатстона. Помимо оценки кальциевого индекса (КИ) выполняли расчет объема кальцинозов (мм³), эквивалентной массы гидроксиапатита кальция (мг).

Полученные в результате обследования 1610 пациентов фактические материалы в виде качественных и количественных клинических, лабораторно-инструментальных признаков (398 показателей) регистрировались в тематической карте и составили компьютерную базу данных.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ “STATISTICA 8.0”. Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличным от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Ме [LQ;UQ]). При сопоставлении двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Связь возможных факторов с вероятностью выявления типа личности Д оценивалась с помощью логистической регрессии нелинейной модели с указанием отношения шансов (ОР). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Для каждого показателя оценивался уровень внутренней корреляции (part. correlation), затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критиче-

Наличие заболеваний и прием препаратов в группах

Показатель	1 группа Тип Д (n=231)	2 группа Тип “не Д” (n=1379)	p
Показатели заболеваний по нозологиям			
Наследственность по ССЗ	218 (94,3)	1050 (76,1)	0,021
Наличие ИБС	36 (15,5)	128 (9,3)	0,053
ПИКС	6 (2,6)	29 (2,1)	0,131
ОНМК, ТИА	33 (14,2)	11 (0,79)	0,041
Наличие ГБ	83 (35,9)	389 (28,2)	0,033
Наличие СД	20 (8,6)	55 (3,9)	0,002
Наличие БА	16 (6,9)	54 (3,9)	0,046
Прием лекарственных препаратов			
Антигипертензивные	74 (32)	340 (24,6)	0,132
Сахароснижающие	14 (6,06)	36 (2,6)	0,005
Антиагреганты	19 (8,2)	98 (7,1)	0,211
Статины	32 (13,8)	112 (8,1)	0,140

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГБ — гипертоническая болезнь, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, БА — бронхиальная астма.

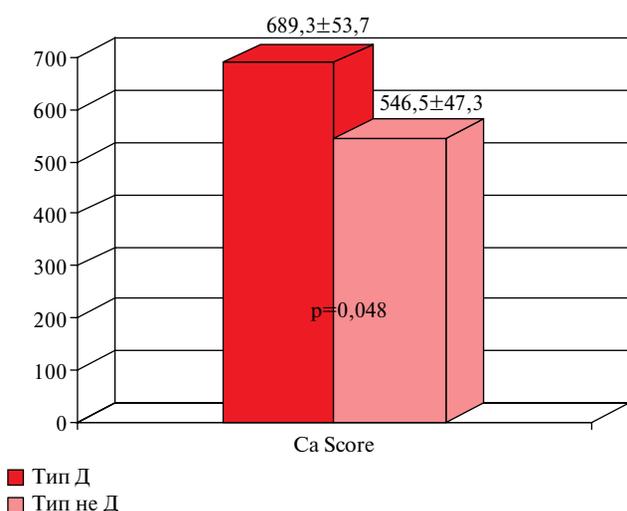


Рис. 1 Общая оценка ККИ по двум группам по шкале Agatston (Me ± Q).

ский уровень значимости в настоящем исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Медико-социальная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту ($p=0,113$) и полу ($p=0,412$). По результатам антропометрических исследований отмечены большие значения ОТ и ОБ в группе с типом личности Д ($p=0,002$ и $p=0,017$; соответственно), различия по ИМТ были менее значимыми ($p=0,051$), распространенность ожирения среди лиц с типом Д (47,6%) была выше, чем в группе без типа Д (37,9%; $p=0,006$).

Выявлены значимые различия по социально-экономическим показателям. У лиц с типом Д чаще встречалась инвалидность (19,9%; $p=0,01$) по всем

заболеваниям, и в этой группе количество работающих людей было меньше по сравнению со второй группой ($p=0,009$).

Получены значимые различия по наличию таких факторов риска как: стаж курения — 12,3 (9,3; 15,6) лет в группе с типом Д и 9,2 (6,2; 12,4) года в группе без типа Д ($p=0,009$), в 53% vs 46% случаев пациенты с типом Д имеют работу с низкой физической активностью ($p=0,003$), в этой же группе оказался уровень употребления алкоголя выше, чем в группе без типа Д ($p=0,038$). Лабораторные показатели не имели значимых отличий между двумя группами обследованных.

У пациентов с типом личности Д чаще встречались гипертоническая болезнь ($p=0,033$), СД ($p=0,002$), перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака ($p=0,041$), бронхиальная астма ($p=0,046$) (таблица 2). Среди лиц, принимающих лекарственные препараты, значимые различия выявлены только по сахароснижающим препаратам: 14 (6,06%) в группе с типом Д и 36 (2,6%) без типа Д ($p=0,005$).

При общей оценке коронарного КИ (ККИ) по двум группам по шкале Agatston выявлены значимые различия в группах: $689,3 \pm 53,7$ у пациентов с типом Д и $546,5 \pm 47$ без типа Д ($p=0,048$) (рисунок 1). При этом число обследованных с отсутствием КИ — 56,8% vs 72,0% ($p=0,061$), минимальными — 8,2% и 7,9%, и средними — 11,7% и 11,2% ($p=0,856$) значениями КИ были сопоставимы в группах (рисунок 2). В то же время показатели умеренного и выраженного КИ были выше в 1 группе — 10,3% и 12,5% vs 5,8% и 2,9%, соответственно ($p=0,043$ и $p=0,011$) (рисунок 2).

Оценивая показатели КИ отдельно по коронарным артериям было обнаружено, что наиболь-

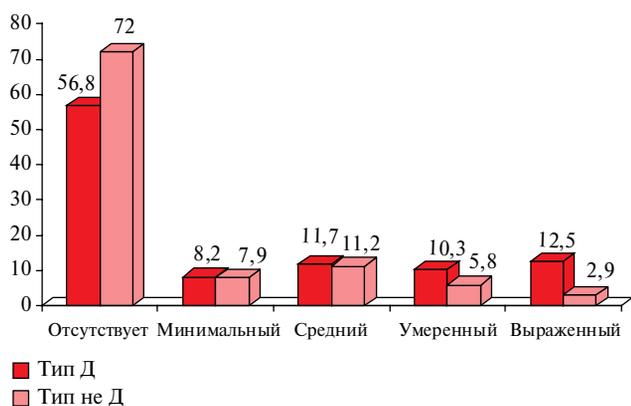


Рис. 2 Оценка степени кальциноза по шкале Agatston (n, %).

Таблица 3

Оценка степени кальциноза коронарных артерий

Показатель	1 группа Тип Д (n=231)	2 группа Тип "не Д" (n=1379)	p
LM Volum	98±5,6	87±7,4	0,051
LM Ca Score	126,3±24,2	109,4±19,3	0,052
LAD Volum	147±9,3	120±11,4	0,033
LAD Ca Score	189,1±12,5	155,6±16,7	0,044
CX Volum	94±4,6	51±7,2	0,018
CX Ca Score	121,7±30,6	63,8±21,7	0,032
RCA Volum	159±5,1	169±4,6	0,103
RCA Ca Score	204,3±12,3	202,4±16,2	0,121
Всего Ca Score	689,3±53,7	546,5±47	0,048

Примечания: LAD — передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии, LM — ствол левой коронарной артерии, RCA — правая коронарная (венечная) артерия, CX — огибающая ветвь левой коронарной артерии.

Таблица 4

Факторы, влияющие на умеренный и выраженный (по шкале Agatston) кальциноз коронарных артерий

Однофакторный анализ				
Шаг	Показатель	OR (95% CI)	Partial.Cor	p
1	Перенесенное ОНМК, ТИА	1,02(1,03-1,07)	0,071	0,036
2	ИМТ	1,03 (1,01-1,05)	0,051	0,041
3	Наличие ИБС	1,12 (1,01-1,21)	0,034	0,072
4	Тип Д	1,42(1,12-1,82)	0,031	0,023
5	Наличие СД	1,32(1,09-1,62)	0,033	0,032
6	Возраст	1,52 (1,07-2,14)	0,044	0,023
Многофакторный анализ				
Предикторы выявления типа личности Д р для модели=0,001 независимо от возраста				
Показатель	OR (95% CI)		P	
ИБС	1,24 (1,01-1,53)		0,04	
СД	1,28 (1,80-3,24)		0,02	
Тип Д	1,49 (2,01-2,29)		0,01	

Примечание: OR — отношение шансов, 95% CI — 95% ДИ, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

шие различия КИ между группами выявлены по системе левой коронарной артерии, а именно передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) — 189,1±12,5 при типе Д vs 155,6±16,7 без типа Д (p=0,011) и огибающей ветви — 121,7±30,6 vs 63,8±21,7 (p=0,032) (таблица 3). Схожие данные получены при подсчете объемного ККИ: значимые различия по ПМЖВ — 147±9,3 при типе Д vs 120±11,4 без типа Д (p=0,033) и ОВ — 94±4,6 vs 51±7,2 (p=0,018) (таблица 3).

При логистическом регрессионном анализе в итоговую таблицу регрессии вошли 6 показателей (предикторов), для которых значимость вклада при пошаговом включении была на уровне $\alpha \leq 0,1$ (таблица 4). В наибольшей степени влияли на выявление умеренного и выраженного ККИ: возраст — ОР 1,52; 95% ДИ 1,07-2,14 (p=0,023), СД — ОР 1,32; 95% ДИ 1,09-1,62 (p=0,032), тип личности Д — ОР 1,42; 95% ДИ 1,12-1,82 (p=0,023), ишемическая

болезнь сердца (ИБС) — ОР 1,12; 95% ДИ 1,01-1,21 (p=0,034). Для построения моделей многофакторного анализа учитывался парный коэффициент корреляции. По результатам многофакторного анализа независимыми предикторами выявления умеренного и выраженного ККИ оставались такие показатели как наличие ИБС — ОР 1,24; 95% ДИ 1,01-1,53 (p=0,04), СД — ОР 1,28; 95% ДИ 1,80-3,24 (p=0,02) и тип Д — ОР 1,49; 95% ДИ 2,01-2,29 (p=0,01).

Обсуждение

В настоящем эпидемиологическом исследовании показано, что наличие типа личности Д ассоциировано с более высоким ККИ. Независимыми факторами, ассоциированными с умеренным и выраженным кальцинозом коронарных артерий, помимо наличия ИБС, были СД и тип личности Д.

В исследованиях последних лет оценка ККИ используется для стратификации кардиоваскулярного риска в популяционных исследованиях, в диагностических целях у больных с подозрением на наличие ИБС, а также в прогностических целях при наличии ИБС [11]. Например, при наблюдении за когортой лиц с низким промежуточным риском по Фремингемской шкале в течение 14,6 лет было показано, что оценка КИ позволяет более точно вычислить индивидуальный риск обследуемого. Для женщин смертность за время наблюдения составила 5,0% при КИ равном 0 и 23,5% при КИ ≥ 400 ($p < 0,001$). Для мужчин эти цифры составили 3,5% и 18,0%, соответственно ($p < 0,001$) [12]. При повторной оценке КИ рост его значений в динамике ассоциирован с увеличением кардиоваскулярных событий [13]. Поэтому появляются предложения по определению изменений КИ в ходе тех или иных терапевтических вмешательств [11] для оценки их эффективности. Поскольку на КИ могут влиять различные факторы, в т.ч. психосоциальные, то ассоциация последних с кальцификацией коронарных артерий и ее прогрессированием также становится предметом исследований. В настоящее время такую ассоциацию удалось показать для таких факторов как депрессия и хронический стресс [4]. Среди здоровых женщин в возрасте 46-59 лет наличие ≥ 3 эпизодов депрессии частота выявления значительного кальциноза коронарных артерий (индекс Агатстона ≥ 10) была в 2 раза выше, чем у женщин без таких эпизодов — ОР 2,20; 95% ДИ 1,13-4,28 ($p = 0,020$) [4]. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) выявлена связь между уровнем кортизола в моче и высокими значениями КИ [3]. В эксперименте была показана связь между состоянием хронического стресса с депрессивно-подобным поведением и развитием признаков нестабильности атеросклеротической бляшки, а также проатерогенной воспалительной реакции [14]. В исследовании SWAN (The Study of Women's Health Across the Nation Heart Study) оценивали прогрессирование кальциноза коронарных артерий у женщин среднего возраста в течение 2,3 лет. В этой работе показано, увеличение КИ (> 10 единиц по Агатстону) выявлено у 19,1% женщин. Увеличение уровня депрессии на 1 балл по шкале CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) сопровождалось повышением риска прогрессирования коронарного кальциноза в 1,25 раза — 95% ДИ 1,06-1,47 ($p = 0,007$) [5].

В отношении типа личности Д и состояния коронарного русла данных несколько меньше. Тем не менее, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии — ангиографии коронарных артерий, показано, что наличие атеросклеротических бляшек у больных было выше при наличии типа личности Д, чем при его отсутствии — 23%

vs 35% ($\chi^2 = 8,23$; $p = 0,03$). При однофакторном анализе тип личности Д, и его компоненты (социальное подавление и негативная возбудимость) были ассоциированы с наличием бляшек коронарных артерий — ОР = 1,9; 95% ДИ 1,11-2,03; ОР = 2,01; 95% ДИ 1,81-2,93 и ОР = 1,24; 95% ДИ 1,12-2,14, соответственно [15]. При оптической когерентной томографии коронарных артерий при мультивариантном анализе показано, что тип личности Д был ассоциирован с увеличением липидного ядра бляшки — ОР 4,87; 95% ДИ 1,41-11,14 ($p = 0,025$) и истончением покрышки фиброатеромы — ОР 3,84; 95% ДИ 1,36-10,85 ($p = 0,011$) [16]. Результаты настоящего исследования вполне согласуются с вышеприведенными данными; отличием является то, что они получены в когорте обследованных с исходно меньшей распространенностью коронарной патологии.

Каково клиническое значение настоящего исследования? В настоящее время рассматривают симптомы депрессии как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний, который относится к потенциально модифицируемым [5]. Соответственно, терапия, направленная на купирование симптомов депрессии, вероятно, способна предотвратить развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [1]. Однако в этом плане более перспективным выглядит подход с предотвращением развития депрессивных симптомов. Тип личности Д характеризуется как раз склонностью к развитию психологического дистресса, в т.ч. депрессивных реакций [7]. Поэтому вполне логичными в этом плане выглядят целенаправленные воздействия на лиц с типом личности Д для уменьшения вероятности развития у них депрессивных реакций. С другой стороны, результаты настоящего исследования показывают, что уже просто наличие типа личности Д ассоциировано с повышением уровня кальциноза коронарных артерий, и что вмешательства по коррекции негативных проявлений этого психологического типа уместны и с такой точки зрения. Действительно, тип личности Д помимо склонности к депрессивным реакциям характеризуется низкой приверженностью лечению, склонностью к менее здоровому образу жизни, повышением симпатической активации, нарушениями углеводного обмена и признаками субклинического воспаления [17]. Соответственно, поведенческие воздействия у лиц с типом личности Д должны быть направлены на снижение стресс-реактивности и на повышение комплаентности.

Заключение

В представленном исследовании показано, что наличие типа личности Д сопровождалось более высокими средними значениями КИ по сравнению с лицами без типа Д — $689,3 \pm 53,7$ и $546,5 \pm 47$

($p=0,048$), а также большим числом лиц с умеренными и высокими значениями КИ — 10,3% и 12,5% vs 5,8% и 2,9%, соответственно ($p=0,043$ и $p=0,011$). Независимыми факторами, ассоциированными с умеренным и выраженным кальцинозом коронарных артерий, помимо наличия ИБС, были СД — ОР 1,28; 95% ДИ 1,80-3,24 ($p=0,02$) и тип личности Д — ОР 1,49; 95% ДИ 2,01-2,29 ($p=0,01$). Выявление типа

личности Д целесообразно для раннего определения лиц с субклиническим поражением коронарных артерий для проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий.

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

Литература/References

- Belyalov FI. Theses of Psychosomatic Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):221-8. (In Russ.) Белялов Ф.И. Тезисы психосоматической медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):221-8. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228.
- Roth L, Rombouts M, Schrijvers DM, et al. Chronic intermittent mental stress promotes atherosclerotic plaque vulnerability, myocardial infarction and sudden death in mice. *Atherosclerosis*. 2015; 242:288-94. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.025.
- Zipursky RT, Press MC, Srikanthan P, et al. Relation of Stress Hormones (Urinary Catecholamines/Cortisol) to Coronary Artery Calcium in Men Versus Women (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol*. 2017;119(12):1963-71. doi:10.1016/j.amjcard.2017.03.025.
- Janssen I, Powell LH, Matthews KA, et al. Relation of Persistent Depressive Symptoms to Coronary Artery Calcification in Women Aged 46 to 59 Years. *Am J Cardiol*. 2016;117(12):1884-9. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.035.
- Janssen I, Powell LH, Matthews KA, et al. SWAN study. Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Am Heart J*. 2011;161(6):1186-91. doi:10.1016/j.ahj.2011.03.017.
- Pedersen SS, Kupper N, Denollet J. Psychological impact and heart disease/ In The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Second Edition. Edited by A. J. Camm, T. F. Lüscher, and P. W. Serruys, trans. from English ed. by E. V. Shljahot. M: "GJeOTAR-Media" 2011;1332-52. (In Russ.) Pedersen SS, Kupper N, Denollet J. Психологические факторы и заболевания сердца. В кн. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов; под ред. А. Дж. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса, пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М: ГЭОТАР-Медиа 2011;1332-52. ISBN 978-5-9704-1872-7.
- Al-Gezweny MN, Utens EM, Dulfer K, et al. The association between type D personality, and depression and anxiety ten years after PCI. *Neth Heart J*. 2016;24(9):538-43. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.09.005.
- Kupper N, Denollet J. Explaining heterogeneity in the predictive value of Type D personality for cardiac events and mortality. *Int J Cardiol*. 2016;224:119-24. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.006.
- Sumin AN, Raykh OI, Karpovich AV, et al. Personality types in patients with atherosclerosis of different localization: prevalence and clinical features. *Clinical medicine*. 2012;4:43-9. (In Russ.) Сумин А.Н., Райх О.И., Карпович А.В. и др. Тип личности Д у больных атеросклерозом различной локализации: распространенность и клинические особенности. *Клиническая медицина*. 2012;4:43-9. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-261-266.
- Sumin AN, Nedoseykina EV, Arkhipov OG. Impact of type D personality on peripheral artery disease incidence in patients with chronic lung diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;2:22-7. (In Russ.) Сумин А.Н., Недосейкина Е.В., Архипов О.Г. Влияние типа личности Д на частоту выявления периферического атеросклероза у больных хроническими заболеваниями легких. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 2:22-7.
- Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*. 2017;50(3):182-9. doi:10.1590/0100-3984.2015.0235.
- Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcium Scoring Among Low-Intermediate Risk Women and Men. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e003742. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003742.
- McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *JACC*. 2010;56(20):1613-22. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.038.
- Giannarelli C, Rodriguez DT, Zafar MU, et al. Susceptibility to chronic social stress increases plaque progression, vulnerability and platelet activation. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):816-8. doi:10.1155/2017/9258937.
- Compare A, Mommersteeg PM, Faletta F, et al. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(5):423-30. doi:10.5543/tkda.2017.32379.
- Wang Y, Zhao Z, Gao X, et al. Type D Personality and Coronary Plaque Vulnerability in Patients With Coronary Artery Disease: An Optical Coherence Tomography Study. *Psychosom Med*. 2016;78(5):583-92. doi:10.1186/s12933-014-0117-8.
- Jandackova VK, Koenig J, Jarczok MN, et al. Potential biological pathways linking Type-D personality and poor health: A cross-sectional investigation. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176014. doi:10.1371/journal.pone.0176014. eCollection 2017.

Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”)

Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы регистра “ПРОФИЛЬ”#

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

Цель. Изучить взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска в рамках амбулаторного проспективного регистра “ПРОФИЛЬ”.

Материал и методы. Был использован метод регистра, дополненный анкетированием по двум оригинальным опросникам, оценивающим ряд показателей безопасности фармакотерапии и приверженности ей, а также применяли 8-вопросный тест Мориски-Грина (MMAS-8) для оценки общей приверженности. Анкетирование проводили в период с 1 сентября 2017г по 31 мая 2018г. Из 177 пациентов заполнили анкеты 167 человек, к анализу были пригодны 162 анкеты, которые заполнили 80 женщин и 82 мужчины. Средний возраст пациентов составил $67,2 \pm 11,1$ лет. На все вопросы теста Мориски-Грина ответили 130 человек.

Результаты. У 46 (28,4%) пациентов из 162 отмечались различные нежелательные явления (НЯ) фармакотерапии в анамнезе, половина (54,3%) больных отрицали наличие НЯ, остальные затруднились ответить на этот вопрос. По данным оригинальной анкеты практически всем больным ($n=158$, 97,5%) были даны врачебные рекомендации (ВР) по приему лекарственных препаратов. 145 (91,7%) человек из 158 сообщили, что принимают назначенные препараты, но строго придерживались ВР только 117 пациентов, 13 человек лекарства не принимали. По результатам MMAS-8 77 (59,2%) человек оказались не привержены ВР, а 53 пациента — абсолютно привержены им. Регулярное посещение лечащего врача и информирование пациента врачом, в т.ч. по поводу НЯ лекарственных препаратов, значительно повышали общую приверженность ВР ($p<0,05$) (по результатам MMAS-8). Значимой связи между количеством принимаемых препаратов и НЯ лекарственной терапии выявлено не было. Пациенты, у которых в анамнезе отсутствовали НЯ фармакотерапии, редко испытывали затруднения в соблюдении режима приема препаратов (всего в 13% случаев), среди пациентов с зарегистрированными НЯ

таких было в 2 раза больше (27,5%) ($p=0,044$). У пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, значимо чаще наблюдались НЯ фармакотерапии ($p<0,0001$). Отсутствие НЯ у больного пятикратно увеличивает шансы, что он будет привержен рекомендованному лекарственному лечению — отношение шансов = 5,2, 95% доверительный интервал 1,2; 22,9 ($p=0,028$).

Заключение. Тесная взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности ей, подтвержденные результатами выполненного исследования, определяют наиболее перспективные направления: оптимизация отношений “врач-пациент”, повышение информированности больных, рациональное использование лекарственных препаратов и т.д., в расторжении “порочного круга” выявленных взаимосвязей. Отсутствие надежных методов получения достоверной и полной информации о показателях безопасности и приверженности фармакотерапии в реальной клинической практике является важным фактором, препятствующим решению проблемы.

Ключевые слова: лекарственная терапия, безопасность, нежелательные явления, приверженность к лечению.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-72-78>

Поступила 28/09-2018

Принята к публикации 03/10-2018

#Рабочая группа регистра “ПРОФИЛЬ”: Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Комкова Н. А., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н.

The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry “PROFILE”)

Lukina Yu. V., Dmitrieva N. A., Kutishenko N. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu. on behalf of the workgroup of the “PROFILE” registry. National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with chronic cardiovascular diseases (CVD) and their risk factors in the framework of outpatient prospective register “PROFIL”.

Material and methods. The register method, enriched by two original questionnaires evaluating some safety pharmacotherapy guides and compliance, was used. We also practiced 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) to assess overall compliance. The survey was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Киселева Н. В. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических нефункционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5435-6350, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

undertook from September 1, 2017 to May 31, 2018. All together 167 of 177 people completed the questionnaires, 162 questionnaires of 80 women and 82 men were analyzed. The mean age of patients was 67,2±11,1 years. One hundred thirty participants answered all the questions of MMAS-8.

Results. We determined that 46 (28,4%) of 162 patients had various adverse events (AE) of pharmacotherapy in history, half of patients (54,3) denied the presence of AE, other participants find difficult to answer this question. According to the data of original questionnaire, almost all patients (n=158, 97,5%) were given medical recommendations for taking medications. Also 145 (91,7%) of 158 patients noted that they were taking the prescribed drugs, but only 117 patients follow blindly recommendations, 13 people did not take drugs. According to the results of MMAS-8, 77 (59,2%) people did not follow recommendations, and 53 patients fully followed them. Regular visits to the attending physician and informing the patient by the doctor, including about AE, significantly increased overall compliance (p<0,05). No significant relationship was found between the number of drugs taken and AE. Patients who had no previous AE, rarely did not follow recommendations (13%), among patients with registered AE there were more cases of low compliance (27,5%, (p=0,044)). In patients who changed the dosage of medication on their own or cancel it, AE were observed more frequently

(p<0,0001). The absence of AE in a patient fivefold increases the chances that he will follow recommendations — odds ratio: 5,2, 95% confidence interval: 1,2; 22,9 (p=0,028).

Conclusion. Robust relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance, confirmed by the results of the study, determine advanced directions: optimizing the doctor-patient relationship, increasing patient awareness, rational drug use and etc. The lack of ways for obtaining of reliable and complete information about safety indicators and compliance in clinical practice is an important factor preventing the solution of the problem.

Key words: drug therapy, safety, adverse events, compliance.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-72-78>

Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Dmitrieva N.A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Kutishenko N.P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Kiseleva N.V. ORCID: 0000-0001-5435-6350, Martsevich S. Yu. ORCID:0000-0002-7717-4362.

АГ — артериальная гипертензия, ВР — врачебные рекомендации, НИЦ — научно-исследовательский центр, НЯ — нежелательные явления, "ПРОФИЛЬ" — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, ПФ — проблемы, связанные с фармакотерапией, ПЗ — побочные эффекты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, CDER — the Center for the Drug Evaluation and Research (Центр по оценке и исследованию лекарственных препаратов), DPR — Drug-related problems (проблемы, связанные с лекарственными препаратами), FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами), MMAS-8 — 8-item Morisky medication adherence scale (8-вопросный тест Мориски-Грина), PCNE — the Pharmaceutical Care Network Europe (Европейская сеть фармацевтической помощи).

Введение

Лекарственная терапия занимает одно из главенствующих мест среди известных методов лечения, применяемых в современной медицине. Институтом Медицины Национальной Академии Наук США, однако, подчеркивается, что потенциал фармакотерапии велик не только в пользу человеку, но и в не меньшей опасности нанесения вреда здоровью человека [1]. Справедливость этого вывода подтверждается результатами ряда американских исследований, а также сведениями, опубликованными на сайте FDA (Food and Drug Administration), США. Согласно этим данным лекарственные осложнения занимают ведущие позиции (по разным источникам — с третьей по шестую) среди причин общей смертности взрослого населения США и наносят серьезный ущерб экономике страны, ежегодно увеличивая затраты здравоохранения на >150 млрд долларов [2, 3]. В Центре FDA по оценке и исследованию лекарственных препаратов CDER (the Center for the Drug Evaluation and Research) была создана специальная программа, ключевыми приоритетами которой являются изучение безопасности фармакотерапии, оценка риска, связанного с безопасностью лекарственных средств [4].

Работа в этом направлении началась еще в 70-80 годах двадцатого столетия, когда американскими фармацевтами [5, 6] были сформулированы основные проблемы, связанные с фармакотерапией (ПСФ) — DPR (Drug-related problems). В 1994г в Европе была создана Сеть фармацевтической помощи PCNE (The Pharmaceutical Care Network Europe), которая в 2004г

по законодательству Нидерландов стала Ассоциацией. Этой организацией была предложена классификация ПСФ (последнее обновление в 2017г — версия v 8.02) [7], согласно которой основными проблемами, связанными с лекарственными препаратами, являются:

- неправильное назначение препарата (т.е. при наличии противопоказаний или отсутствии у пациента показаний к его приему);
- неоправданное назначение препаратов в очень низких дозах;
- передозировка препарата;
- наличие у больного нежелательных явлений (НЯ) при приеме лекарственного препарата;
- проблемы, связанные с приверженностью пациента лечению;
- не назначение нужного препарата при наличии показаний и веского основания для его использования;
- “избыточное” назначение “лишних” (не-нужных) препаратов, что нередко приводит к полипрагмазии.

Таким образом, ряд параметров безопасности терапии (наличие НЯ) и показатели приверженности лечению являются значимыми составляющими ПСФ. Предположения о наличии взаимосвязи между этими аспектами высказывались давно, однако этот вопрос остается до конца не изученным, а его исследование в условиях реальной клинической практики представляется важной и актуальной задачей [8].

Наблюдательные исследования, в т.ч. и регистры, в связи с приближенностью условий их проведения

к реальной клинической практике, имеют целый ряд преимуществ перед рандомизированными, контролируемыми исследованиями — эталоном медицины, основанной на доказательствах, в т.ч. в получении информации о безопасности фармакотерапии и приверженности лечению [9].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи и взаимовлияния аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска (ФР) в рамках амбулаторного проспективного регистра “ПРОФИЛЬ” — регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра (НИЦ).

Материал и методы

В амбулаторном регистре “ПРОФИЛЬ” проводится сбор данных пациентов с хроническими ССЗ и ФР этих заболеваний. Согласно методологии организации регистров, включение пациентов в регистр “ПРОФИЛЬ” проводится последовательно с 2011г по мере обращения больных в указанное специализированное кардиологическое подразделение НИЦ [10].

В рамках регистра проводится сбор сведений о пациентах при их первичном и повторных обращениях к лечащим врачам в соответствии со специально разработанной картой регистра. Для оценки параметров безопасности лекарственной терапии и приверженности пациентов ей в карту регистра был введен ряд пунктов, заполняемых лечащим врачом, которые отражают данные анамнеза о наличии у пациента НЯ фармакотерапии и общие вопросы о выполнении больным врачебных рекомендаций (ВР) в отношении лекарственных препаратов.

В настоящем исследовании метод регистра был дополнен анкетированием пациентов. Были разработаны две анкеты:

- по оценке информированности больных о побочных эффектах (ПЭ) принимаемых лекарственных препаратов, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к этим препаратам, сбору сведений о зарегистрированных НЯ лекарственной терапии;

- анкета по приверженности, которая включала в себя две части:

- оригинальную, содержащую вопросы по оценке потенциальной и фактической приверженности пациентов выполнению ВР, касающихся лекарственной терапии и немедикаментозного лечения, и основных причин неприверженности;

- валидизированный 8-вопросный тест Мориски-Грина MMAS-8 (8-item Morisky medication adherence scale), позволяющий диагностировать общую приверженность пациентов фармакотерапии: особенности поведенческих реакций в отношении приема лекарственных препаратов [11]. По сравнению с 4-вопросной версией опросника MMAS-8 обладает более высокими показателями специфичности и чувствительности. Ответы на вопросы теста оцениваются 0 или 1 баллом, где 1 балл соответствует варианту, свидетельствующему о приверженности лечению, а 0 баллов — о неприверженности. Сумма баллов, равная 8, соответствует высокой (полной) приверженности лечению, 6-7 баллов —

частичной неприверженности и ≤ 5 баллов — неприверженности лечению. Две последних группы иногда объединяют в одну — не приверженных терапии пациентов [11].

Анкетирование проводили в период с 01.09.2017г по 31.05.2018г пациентам регистра “ПРОФИЛЬ”, пришедшим за это время к лечащим врачам в НИЦ. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Для статистической обработки полученных результатов применяли пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика для количественных переменных представлена в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (при нормальном распределении); в виде медианы и межквартильного размаха (25%; 75%) — при распределении, отличном от нормального; для качественных переменных — в виде долей (в процентах). Анализ полученных результатов проводили с помощью критериев Манна-Уитни, χ^2 , z-критерия для оценки различий пропорций, построения уравнения логистической регрессии. Критерием отклонения нулевой гипотезы считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Общие данные. За период с 01.09.2017г по 31.05.2018г кардиологическое подразделение НИЦ амбулаторно посетили 177 больных, включенных в регистр “ПРОФИЛЬ”, которым были розданы анкеты. Заполнили анкету 167 человек, 10 человек отказались от участия в анкетировании по разным причинам, ведущей из которых было недостаточно времени. К анализу было пригодно содержание 162 анкет, заполненных 80 (49,6%) женщинами и 82 (50,4%) мужчинами.

Гендерно-возрастные, антропометрические и клинические показатели больных на момент проведения анкетирования представлены в таблице 1.

При оценке ФР ССЗ были получены следующие результаты: свою физическую активность оценивают как низкую 28,4% участников исследования — 30,0% женщин и 26,8% мужчин, сведения об отягощенном по ССЗ семейном анамнезе имели 19,1% больных — 15,0% женщин и 23,2% мужчин. Курили 9 (11,2%) женщин и 23 (28,2%) мужчины — различия были статистически значимыми ($p=0,001$). 50 (66,7%) женщин алкоголь не употребляли, среди мужчин таких было 30 (37,5%) человек ($p=0,001$), 3 (3,8%) мужчин злоупотребляли алкоголем.

Наличие ССЗ и сахарного диабета 2 типа (СД-2) у пациентов исследования представлены на рисунке 1.

При оценке коморбидности было отмечено, что 59 (36,4%) человек имели 0-1 из указанных на рисунке 1 нозологий (позиции “инфаркт миокарда” и “ишемическая болезнь сердца” были объединены); 75 (46,3%) — 2-3, 28 (17,3%) человек >4 нозологий.

Оценка безопасности фармакотерапии. Согласно результатам анкетирования по безопасности фармакотерапии 145 (89,5%) человек из 162 сообщили, что осведомлены о возможности развития ПЭ лекарственных препаратов, 125 (77,2%) пациентов получили эту информацию от лечащего врача, 107 (66,0%) участни-

Таблица 1

Основные характеристики пациентов ($M \pm \sigma$ или Me (25%;75%))

Характеристики пациентов	Общие, n=162	Мужчины, n=82	Женщины, n=80
Возраст, лет	67,2±11,1	66,0±11,4	68,3±10,7
ИМТ, кг/м ²	28,8 (26,0; 31,8)	28,4 (26,1; 31,5)	29,2 (25,6; 32,4)
ОТ, см	Н.п.	99,6±12,9	98,7±14,7
САД, мм рт.ст.	131 (120; 142)	130 (120; 145)	138 (124; 140)
ДАД, мм рт.ст.	80 (76; 90)	80 (76; 90)	80 (76; 90)
ЧСС, уд./мин	70 (64; 80)	70 (62; 78)	69 (62; 77)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или в виде Me (25%;75%) в зависимости от нормальности распределения, M — среднее значение, Me — медиана, σ — среднеквадратичное отклонение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

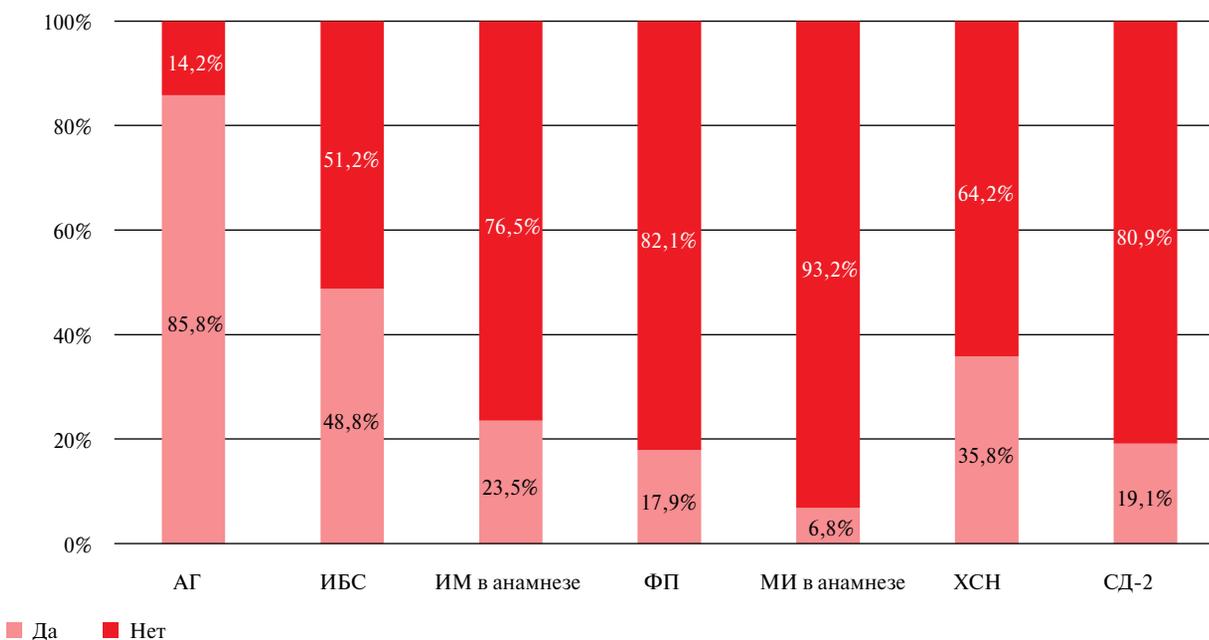


Рис. 1 Наличие ССЗ и СД-2 у пациентов исследования.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ФП — фибрилляция предсердий, МИ — мозговой инсульт в анамнезе, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ков отметили, что всегда знакомятся с инструкцией к назначенному лекарственному средству. При возникновении вопросов в отношении ПЭ лекарственных препаратов большинство пациентов — 101 (62,4%) из 162, тем не менее, доверяют назначению лечащего врача, и принимают рекомендованный препарат, 48 (29,6%) человек еще раз согласовывают прием препарата с врачом, 4 (2,5%) больных самостоятельно уменьшают рекомендованную дозу, а 9 (5,5%) — прекращают или не начинают прием лекарственного средства.

У 46 (28,4%) пациентов из 162 отмечены различные НЯ фармакотерапии в анамнезе, половина (54,3%) больных отрицали наличие НЯ, остальные затруднились ответить на этот вопрос. Следует подчеркнуть, что из 46 пациентов с НЯ врач назначал лекарственное лечение только 37, а остальные принимали лекарственные препараты по собственному решению, по совету родственников и знакомых или согласно информации, полученной из СМИ (телевидение, Интернет).

В регистрационных картах регистра “ПРОФИЛЬ” лечащими врачами было отмечено наличие НЯ в анамнезе у 54 участвующих в настоящем исследовании пациентов. У 16 больных были зарегистрированы НЯ при повторных визитах: у 11 пациентов — впервые возникшие, и у 5 больных, уже имевших сведения о НЯ лекарственных препаратов. Таким образом, по данным регистрационных карт НЯ имели место у 65 человек, принявших участие в исследовании. При сопоставлении этих анкет и карт пациентов было выявлено, что у 8 больных, отметивших у себя НЯ лекарственных препаратов, в картах таких сведений не содержалось, а у 26 пациентов, не сообщавших в анкетах о наличии каких-либо НЯ фармакотерапии, они были зарегистрированы лечащими врачами в картах регистра.

Значимые различия по частоте НЯ были выявлены в группах пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и без нее: у больных с диагностированной АГ значительно чаще регистрировались НЯ ($p=0,025$). При этом с повышением степени АГ увеличивалась и частота НЯ,



Рис. 2 Общая приверженность пациентов по результатам теста Мориски-Грина.

которые отмечались у каждого пятого (21,7%) пациента с АГ 1 степени и у каждого второго (52,4%) больного АГ 3 степени ($p=0,031$). Значимого влияния наличие других ФР или ССЗ на наличие НЯ выявлено не было.

Оценка приверженности лечению. Согласно оригинальной анкете практически всем больным ($n=158$; 97,5%) были даны ВР по приему лекарственных препаратов, из них: 145 (91,7%) сообщили, что принимают назначенные препараты, остальные 13 человек лекарства не принимали. Тем не менее, только 117 (74,0%) человек из тех, кому было рекомендовано лекарственное лечение, строго придерживались ВР, остальные, так или иначе, нарушали их. Аналогичные результаты были получены из регистрационных карт регистра, где пункт о регулярности приема лекарственных препаратов был заполнен следующим образом: 119 пациентов были привержены приему лекарственных препаратов, 33 человека нарушали регулярность приема, 10 — не принимали препараты.

Потенциальную готовность принимать назначенные лекарственные препараты высказали большинство пациентов — 156 (97,5%) из 160 ответивших на данный вопрос анкеты. Выполнять нелекарственные рекомендации: рациональное питание, уровень физической активности, отказ от курения и т.д., были готовы только 126 (79,2%) из 159 ответивших.

Ведущей причиной неприверженности больных ВР по приему лекарственных препаратов были НЯ фармакотерапии, послужившие причиной прекращения лечения у более (52,5%) половины больных. Приблизительно у каждого седьмого пациента главной причиной неприверженности были либо полипрагматизация и сложная схема лечения, либо общее нежелание

больного принимать препараты (по 14%), в 7% случаев пациенты прекращали прием лекарственных препаратов в связи с улучшением самочувствия.

На все вопросы теста Мориски-Грина ответили 130 человек. По результатам этого опросника абсолютно приверженными лечению оказались 53 (40,8%) пациента, частично не приверженными — 48 (36,9%) больных, полностью не приверженными — 29 (22,3%) человек (рисунок 2).

Для дальнейшего анализа использована как предложенная авторами теста 3-степенная градация приверженности, так и дихотомическая версия с объединением частично не приверженных и полностью не приверженных пациентов в одну категорию — не приверженных лечению больных по аналогии с 4-вопросной версией теста Мориски-Грина [11]. Согласно последней (дихотомической) шкале 77 (59,2%) человек оказались не привержены ВР, а 53 (40,8%) пациента — абсолютно привержены им.

Детальная оценка ответов на вопросы теста Мориски-Грина выявила признаки непреднамеренной неприверженности, преимущественно по причине забывчивости, у 60 (39,5%) пациентов из 152 ответивших на соответствующий вопрос теста. Склонны к самостоятельной отмене или изменению рекомендованной дозы препарата при ухудшении или улучшении самочувствия 38 (23,5%) из 150 ответивших и 35 (23,6%) из 148 человек, соответственно. По результатам оригинального опросника намеренно не приверженными оказались лишь 8 человек, у которых не было желания принимать лекарственные препараты в принципе.

Среди факторов, значимо влияющих на приверженность лечению, оказался фактор отягощенной наследственности по ССЗ: пациенты с неотягощенной наследственностью значимо чаще были не привержены выполнению ВР по приему лекарственных препаратов ($p=0,019$). Значимая связь между отягощенной наследственностью и количеством нозологий в диагнозе пациента отсутствовала ($p>0,05$).

При анализе сведений из оригинальных анкет и регистрационных карт, касающихся отношений “врач-пациент”, было показано, что пациенты, регулярно посещающие врачей (не реже 1 раза в 1-2 года), оказались более приверженными ВР, чем те, кто бывает на визите у врача реже, чем 1 раз в 2 года ($p=0,014$). Также была выявлена взаимосвязь факторов информирования пациента врачом о возможных НЯ лекарственной терапии и приверженности ей: каждый пятый (21,1%) пациент, не проинформированный врачом, оказывался не приверженным лечению; среди больных, которым лечащий врач предоставил указанную информацию, не приверженных было <6% ($p=0,045$).

Значимой связи между количеством принимаемых препаратов и НЯ, а также между количеством препаратов и приверженностью лечению выявлено не было,

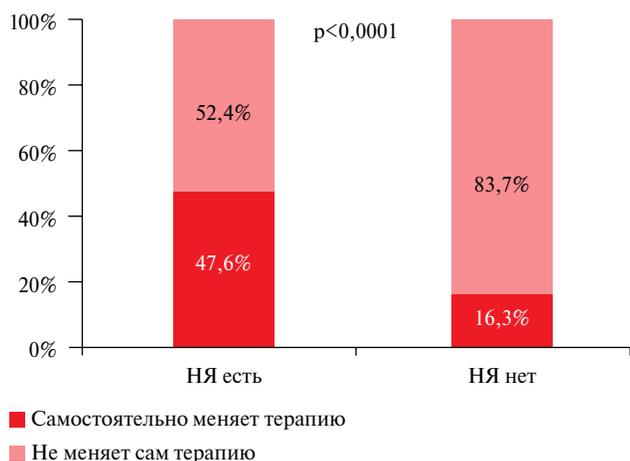


Рис. 3 Влияние самостоятельного изменения терапии пациентом на НЯ лекарственного лечения.

тем не менее, была обнаружена тенденция к возрастающей вероятности наличия НЯ и, несколько неожиданная, тенденция повышения приверженности при увеличении количества принимаемых препаратов.

Исследование взаимосвязи аспектов безопасности и приверженности терапии. При исследовании взаимосвязи параметров приверженности и безопасности лекарственного лечения было обнаружено, что у пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, значимо чаще наблюдались НЯ фармакотерапии (рисунок 3).

Тем не менее, пациенты, у которых в анамнезе не было НЯ фармакотерапии, редко испытывали затруднения в соблюдении режима приема препаратов (всего в 13% случаев), среди пациентов с зарегистрированными НЯ таких было в 2 раза больше (27,5%) ($p=0,044$).

При оценке с помощью критерия χ^2 была выявлена значимая связь между показателями наличия НЯ и общей приверженностью (по результатам теста Мориски-Грина) (рисунок 4).

Отсутствие НЯ у больного пятикратно увеличивает шансы, что он будет привержен рекомендованному лекарственному лечению — отношение шансов = 5,2, 95% доверительный интервал 1,2; 22,9 ($p=0,028$).

Обсуждение

Достижение поставленной в работе цели было сопряжено с рядом трудностей.

Получение сведений о НЯ лекарственной терапии на пострегистрационном этапе достаточно сложно, что связано, главным образом, с недостаточным сбором информации о безопасности фармакотерапии и репортированием НЯ практическими врачами [10, 12].

В рамках регистра ПРОФИЛЬ такая задача решалась путем получения информации о НЯ из карт регистра, в которых собирались как анамнестические сведения о наличии у пациента НЯ, так и (в рамках проспективной части регистра) новые данные о зарегистрированных НЯ фармакотерапии; а также по результатам

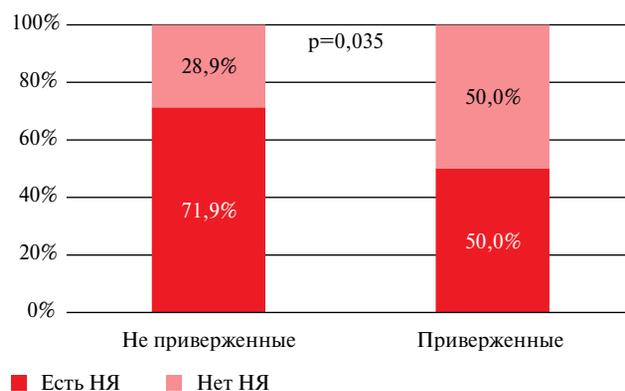


Рис. 4 Взаимосвязь между наличием НЯ и приверженностью лечению.

анкетирования больных обо всех НЯ, когда-либо отмечавшихся у пациентов при приеме лекарственных препаратов. Несмотря на небольшое несогласование данных, можно сделать вывод, что, хотя сбор данных о НЯ врачами является более полным и, скорее всего, объективным, тем не менее, получение сведений о НЯ непосредственно от пациентов, самостоятельно заполнявших анкеты, позволяет дополнить информацию о безопасности лекарственной терапии. Кроме того, в регистре “ПРОФИЛЬ” наблюдение пациентов ведется высококвалифицированными специалистами-кардиологами, и регистрация НЯ проводится в большем числе случаев, чем в практическом здравоохранении, где с репортированием НЯ и их оценкой ситуация намного хуже.

Для оценки приверженности лечению до настоящего времени не существует абсолютно надежного метода. В представленном исследовании с помощью оригинальной анкеты, 8-вопросного теста Мориски-Грина и врачебного опроса с последующим заполнением регистрационной карты пациента оценивали потенциальную, фактическую и общую приверженности терапии. Результаты преимущественно согласуются друг с другом, хотя и не повторяются полностью.

В настоящей работе не проводился детальный анализ типов, тяжести нежелательных лекарственных реакций препаратов, спровоцировавших развитие НЯ, которые будут описаны в будущих публикациях.

Полученные в исследовании результаты выявили взаимосвязь и взаимовлияние показателей безопасности фармакотерапии и приверженности пациентов приему лекарственных препаратов: отсутствие у больных НЯ в анамнезе пятикратно увеличивает вероятность их хорошей приверженности ВР, касающимся фармакотерапии; более половины больных называют главной причиной неприверженности — НЯ лекарственной терапии. Помимо этого, у неприверженных и склонных к самостоятельному изменению и отмене лечения пациентов значимо чаще отмечались НЯ фармакотерапии в анамнезе. Это согласуется с результатами других исследований, подтверждающих взаимосвязь изучаемых аспектов [8, 13].

По данным литературы одной из ведущих причин взаимосвязи между показателями безопасности и приверженности фармакотерапии является полипрагмазия, особенно часто наблюдаемая у пожилых лиц с высокой коморбидностью [14]. Полипрагмазия повышает вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и, соответственно, НЯ лекарственной терапии, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на приверженности лечению [14, 15].

В представленной работе не было обнаружено взаимосвязи между числом принимаемых препаратов и НЯ. В отношении приверженности, наоборот, была выявлена тенденция к улучшению ее параметров с увеличением количества лекарственных препаратов. Возможно, это объясняется отмеченной в предыдущих публикациях положительной взаимосвязью между тяжестью клинического течения болезни (как правило, требующего большего числа препаратов) и приверженностью пациента лечению [16, 17].

Результаты выполненного исследования еще раз подтвердили особо важную роль взаимоотношений “врач-пациент” при лекарственном лечении хронических неинфекционных заболеваний: пациенты, регулярно посещающие лечащих врачей, получающие от них полную информацию о назначаемом лечении, его возможных пользе и рисках, в дальнейшем демонстрируют хорошую приверженность ВР, мало

зависящую или не зависящую от количества назначаемых препаратов и даже НЯ фармакотерапии. Это подчеркивает, что работа по повышению значимых аспектов ПСФ — безопасности и приверженности фармакотерапии, в этом направлении (отношения “врач-пациент”) имеет наилучшие перспективы.

Заключение

Тесная взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности ей, подтвержденные результатами выполненного исследования, безусловно, определяют наиболее перспективные направления: оптимизация отношений “врач-пациент”, повышение информированности больных, рациональное использование лекарственных препаратов и т.д., в расторжении “порочного круга” обнаруженных взаимосвязей. Немаловажным препятствующим фактором исследуемой проблемы в настоящее время является отсутствие надежных методов получения достоверной и полной информации о показателях безопасности и приверженности фармакотерапии в реальной клинической практике.

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

Литература/References

1. Informing the future: Critical issues in health. The Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Fourth Edition. The National Academies Press. 120 pp. Available at <http://www.nap.edu/catalog/12014.html>.
2. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, et al. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):808-17. doi:10.1111/bcp.12600.
3. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139. doi:10.1136/bmj.i2139.
4. CDER Drug safety priorities 2017. Available at <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM605229.pdf>.
5. Mikeal RL, Brown TR, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm*. 1975; 32(6):567-74. ISSN 0002-9289. PMID 1155467.
6. Brodie DC, Parish PA, Poston JW. Societal needs for drugs and drug-related services. *Am J Pharm Educ*. 1980;44(3):276-8. ISSN 0002-9459. PMID 10317016.
7. The PCNE Classification for Drug related problems V 8.02. 2003-2017 Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. Available at https://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf.
8. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Sep;13 Suppl 1:S41-55. doi:10.1517/14740338.2014.947260.
9. Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Using Registers to Study Effectiveness and Safety of Drugs. *The Clinician*. 2012;6(3-4):4-9. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист*. 2012;6(3-4):4-9. doi:10.17650/1818-8338-2012-3-4-4-9.
10. Lukina YV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):306-13. (In Russ.) Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):306-13 doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.
11. Tan X, Patel I, Chang J, et al. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm*. 2014;5(3):Article 165. <http://pubs.lib.umn.edu/innovations/vol5/iss3/5>.
12. Lepakhin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Trudnii Patsient*. 2008;9:42-6. (In Russ.) Лепехин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. *Трудный Пациент*. 2008;9:42-6.
13. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication — a study in ambulatory patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2107-17. doi:10.1111/bcp.13312.
14. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2002;8:198-204. doi:10.1192/apt.8.3.198.
15. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-64. doi:10.1007/s00228-010-0866-6.
16. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):776-86. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):776-86. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
17. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Treatment adherence and quality of life of patients with stable ischemic heart disease in treatment with nicorandil: interrelation and interaction (according to the results of the observational study NIKEA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):408-17. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):408-17. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-408-417.

Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики

Остроумова О. Д.^{1,2}, Черняева М. С.³

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации». Москва, Россия

Артериальная гипертония ассоциирована с повышенным риском снижения когнитивных функций и развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. В этом контексте антигипертензивная терапия может иметь профилактический эффект. Представленные в настоящем обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие некоторых противоречий в результатах исследований, антигипертензивные препараты, особенно дигидропиридиновые антагонисты кальция, диуретики и некоторые блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладают церебропротективными свойствами, причем не только за счет снижения артериального давления, но также и посредством дополнительных специфических нейропротективных механизмов. Это позволяет рассматривать антагонисты кальция и диуретики в качестве важного компонента лечения артериальной гипертонии, в т.ч. у пациентов пожилого и старческого возрастов, для профилактики снижения когнитивных функций и развития разных типов деменции.

Нитрендипин среди антагонистов кальция и индапамид среди диуретиков обладают наибольшей доказательной базой, свидетельствующей о наличии у них выраженных церебропротективных свойств.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, когнитивные функции, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, нитрендипин, индапамид.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

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

Поступила 14/08-2018

Принята к публикации 19/09-2018

Antihypertension drugs in prevention of cognition disorder and dementia: focus on calcium channel blockers and diuretics

Ostroumova O. D.^{1,2}, Chernyaeva M. S.³

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; ²Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow; ³Central State Medical Academy of the President Office. Moscow, Russia

Arterial hypertension is associated with elevated risk of cognition decline and vascular dementia development, as the Alzheimer disease development. Therefore, antihypertension therapy might be of preventive value. The review is focused on literary data that witness on, despite controversial, evidence of cerebroprotective action of the range of antihypertension medications. Especially, dihydropyridine calcium antagonists, diuretics and some blockers of renin-angiotensin-aldosterone system. These act not only via blood pressure decrease, but due to additional specific neuroprotective mechanisms. This makes it to consider calcium antagonists and diuretics as a major component of systemic hypertension management, incl. elderly and senile patients, aiming to prevent cognition decline and dementia of various types development.

Nitrendipine, among the calcium channels antagonists, and indapamide among diuretics have acquired the broadest evidence that points on their cerebroprotective properties.

Key words: antihypertension therapy, cognitive functioning, vascular dementia, Alzheimer disease, nitrendipine, indapamide.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):79–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Chernyaeva M. S. ORCID: 0000-0003-3091-7904.

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БА — болезнь Альцгеймера, БАП — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САД — систолическое артериальное давление, β-АБ — бета-адреноблокаторы, MMSE — Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д.* — профессор, д.м.н., ¹профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Черняева М. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-3091-7904].

Деменция по распространенности является одним из ведущих сосудистых заболеваний головного мозга [1], а ее частота возрастает с увеличением количества прожитых лет [2]. Число людей с деменцией во всем мире составляет 24 млн человек, и, согласно существующим прогнозам по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и численности населения, это количество достигнет 42 млн в 2020г и 81 млн в 2040г [3, 4]. В настоящее время отсутствуют доступные методы лечения деменции, поэтому крайне важно, чтобы были идентифицированы факторы риска, коррекция которых может потенциально предотвратить начало заболевания и/или замедлить темпы его прогрессирования.

Деменция представляет собой полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Существует ~100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, однако лидерами в списке причин деменции у лиц пожилого возраста являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция. Эти два состояния часто сочетаются — смешанная деменция. Имеются убедительные доказательства, указывающие на связь между сосудистыми факторами риска и деменцией, включая БА [5]. Артериальная гипертензия (АГ) связана с повышенным риском снижения когнитивных функций, развития сосудистой деменции и БА [6, 7]. Поэтому применение антигипертензивных препаратов (АГП) может быть актуальным в профилактике развития разных типов деменции и снижении когнитивных функций. В рекомендациях ESH/ESC 2013г (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) [8] для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ) в виде монотерапии и определенных комбинаций предложено использование лекарственных препаратов 5-ти классов: диуретики, включая тиазидоподобные индапамид и хлорталидон, бета-адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Эти препараты доказали свое органопротективное действие на такие органы-мишени, как сердце, почки и сосуды [8]. В последнее время все большее внимание уделяется изучению церебропротективного действия АГТ, в т.ч. в плане профилактики когнитивных нарушений развития деменции. В 2009г были опубликованы первые крупные обзоры, посвященные этому вопросу, результаты которых противоречивы [9, 10]. Известно, что наиболее перспективными АГП в отношении профилактики снижения когнитивных функций и деменции являются АК и БРА [9]. В другом обзоре [10] предпочтение отдают ИАПФ и диуретикам. И, несмотря на то, что сейчас количество публикаций по данной теме

значительно увеличилось, существующие исследования иногда дают весьма противоречивые результаты. Это обусловлено, прежде всего, методологическими проблемами: отсутствие однородности дизайнов исследований, групп пациентов, включенных в эти исследования, продолжительности наблюдения, методов тестирования когнитивных функций. Работы, сравнивающие между собой потенциальные преимущества различных классов АГП, представлены в основном ИАПФ и БРА. В то же время стало появляться все больше работ, указывающих на церебропротективные свойства АК и диуретиков. Целью представленного обзора стал анализ современной литературы, в котором изучались взаимосвязь между приемом АГП и темпами снижения когнитивных функций или развития деменции, а также потенциальные механизмы церебропротективного действия АГП, в частности АК и диуретиков.

Наблюдательные исследования: АГТ и снижение когнитивных функций

В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между приемом АГП и состоянием когнитивных функций, что подтверждает положительное влияние АГТ на замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений [11-21].

Исследование EVA (Epidemiology of Vascular Aging) [11] включало в себя 1373 пациента в возрасте 59-71 года, продолжительность наблюдения 4 года. Результаты показали, что снижение когнитивных функций было ниже при лечении АГ — относительный риск (ОР) — 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8-4,4, чем у пациентов с АГ, не принимающих АГП — ОР 4,3; 4,9%, ДИ 2,1-8,8. Среди препаратов для лечения АГ использовались АК, диуретики, β -АБ, ИАПФ, как в монотерапии, так и в виде различных комбинаций. Было обнаружено [12], что у 350 пациентов, средний возраст 77 лет, продолжительность наблюдения в среднем 2 года, имел место более низкий темп снижения когнитивных функций среди пациентов с АГ, получающих лечение АГП: $-0,8 \pm 2$ баллов по шкале MMSE (Mini Mental State Examination), по сравнению с больными АГ, не принимающими АГП: $-5,8 \pm 2,5$ баллов по шкале MMSE ($p=0,007$). Среди препаратов для лечения АГ в этом исследовании использовались β -АБ, АК, ИАПФ, БРА, диуретики и др., как в монотерапии, так и в виде комбинированной АГТ.

Наблюдательные исследования: АГТ и деменция

В 8 из 11 наблюдательных исследованиях была продемонстрирована эффективность АГТ для профилактики деменции. В проекте Kungsholmen Project [13], в котором приняли участие 1270 человек в возрасте ≥ 75 лет, обнаружили, что прием АГП

ассоциируется со сниженным риском развития БА (ОР 0,7, 95% ДИ 0,5-0,9). Продолжительность наблюдения составила 6 лет, среди препаратов для лечения АГ использовались АК, диуретики и β -АБ, как в монотерапии, так и в комбинациях. Этот результат был подтвержден исследованием Cache County Study [14], с участием 3227 человек, в возрасте ≥ 65 лет, продолжительность наблюдения 3 года, в котором выявлен профилактический эффект АГП: ИАПФ, β -АБ, АК, диуретики, на частоту развития БА — скорректированное ОР 0,64; 95% ДИ 0,41-0,98. В исследовании HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) [15], в котором участвовал 1294 человека, средний возраст ≥ 77 лет, продемонстрировано, что лечение АГП может защитить от развития деменции и БА (ОР 0,35, 95% ДИ 0,16-0,78). Этот анализ особенно интересен, поскольку продолжительность наблюдения составила ≥ 12 лет. Работа US Veterans Affairs health system [16] с участием 819491 человек в возрасте ≥ 65 лет, период наблюдения 4 года, показала аналогичные результаты. В Cohort from Veterans Administration, USA, [17] 377838 человек в возрасте ≥ 65 лет, период наблюдения 2 года, также выявлено снижение риска развития деменции при приеме АГП, причем даже среди пациентов без АГ (!). Последний факт косвенно указывает на то, что АГП, по-видимому, имеют дополнительные церебропротективные механизмы, независимые от их антигипертензивного эффекта. В исследовании GEM (Ginkgo Evaluation of Memory Study) [18] с участием 2248 пациентов в возрасте ≥ 75 лет, за 6 лет наблюдения обнаружили, что у пациентов с исходно нормальными когнитивными функциями применение АГП было связано со значительным уменьшением риска развития БА: при приеме диуретиков — ОШ 0,51, 95% ДИ 0,31-0,82; БРА — ОШ 0,31, 95% ДИ 0,14-0,68; ИАПФ — ОШ 0,5, 95% ДИ 0,29-0,83; β -АБ — ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36-0,93; АК — 0,62, 95% ДИ 0,35-1,09. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями только прием диуретиков ассоциировался со сниженным риском развития БА — ОР 0,38, 95% ДИ 0,20-0,73. В исследовании Rotterdam study [19] среди 6249 пациентов в возрасте ≥ 55 лет, которые наблюдались в течение 13 лет, было выявлено снижение риска развития деменции при приеме АГП — скорректированное ОШ в год использования 0,95, 95% ДИ 0,9-0,99. Среди препаратов для лечения АГ использовали β -АБ, тиазидные и петлевые диуретики, АК, ИАПФ, БРА и др., как в монотерапии, так и в комбинациях. Однако в более ранней публикации результатов исследования Rotterdam study [20] эта связь не была статистически значимой, вероятно, из-за более короткого периода наблюдения (2,2 года). Тем не менее, в конечном итоге, авторы показали, что прием АГП был связан

с уменьшением частоты развития сосудистой деменции — ОР 0,33, 95% ДИ 0,11-0,99.

В 2014г были опубликованы результаты наблюдения 140140 пациентов >50 лет, средний возраст $61,8 \pm 8,0$ лет, АГ диагностирована у 68,6% пациентов, период наблюдения — 1438836,8 пациенто-лет [21]. Из 140 тыс. пациентов АК получали 40,3%, β -АБ — 31,4%, ИАПФ — 24,2%, БРА и диуретики — по 22,9%. При анализе влияния основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 сут.) статистически значимое снижение риска отмечено в 3 группах: БРА — ОР 0,59, 95% ДИ 0,56-0,62; АК — ОР 0,81, 95% ДИ 0,77-0,84; диуретики — ОР 0,87, 95% ДИ 0,83-0,91. В классах β -АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено — 1,00, 95% ДИ 0,95-1,04 и 1,14, 95% ДИ 1,08-1,19, соответственно. Полученные результаты приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [21]. При этом на фоне лечения АК отмечен статистически значимо более низкий риск как сосудистой деменции — 0,80; 95% ДИ 0,72-0,88, так и БА — 0,76; 95% ДИ 0,68-0,86, сходные результаты получены на фоне терапии БРА — 0,61; 95% ДИ 0,54-0,68 и 0,56; 95% ДИ 0,48-0,65, соответственно. В группе диуретиков выявлена статистически значимо более низкая частота деменции альцгеймеровского типа — 0,78; 95% ДИ 0,68-0,90.

Несмотря на то, что большинство наблюдательных исследований показали преимущество использования АГП для профилактики деменции, все же существуют несколько исследований, которые не выявили статистически значимой ассоциации. Среди них East Boston Cohort study [22], CSHA (Canadian Study of Health and Aging) [23] и BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) [24].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ): АГТ и снижение когнитивных функций

Влияние АГП на когнитивные функции оценивалось в нескольких РКИ [25-34]. Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [25, 26], в котором участвовали 9297 больных высокого риска в возрасте ≥ 55 лет, период наблюдения 4,5 года, свидетельствуют о статистически значимом снижении риска развития постинсультных когнитивных нарушений на 41%, 95% ДИ 6-63 в группе активного лечения ИАПФ по сравнению с группой плацебо, несмотря на весьма умеренное снижение артериального давления (АД).

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [27], эффекты снижения АД на фоне приема ИАПФ, в т.ч. в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом были оценены у 6105 пациентов, средний возраст 64 года, с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. АГТ, включавшая примерно в половине случаев назначение индапамида, обеспечила статистически значимое снижение количества случаев прогрессирования когнитивных нарушений за период наблюдений на 19% — 95% ДИ 4-32 ($p=0,01$), особенно в подгруппе пациентов, у которых за период наблюдения развился повторный инсульт — ОР 45%; 95% ДИ 21-61 ($p=0,001$).

В то же время в ряде других РКИ статистически значимого влияния АГП на когнитивные функции обнаружено не было. В исследовании MRC (The Medical Research Council) [28] участвовали 2584 пациента, когнитивные функции которых оценивали по 2 нейропсихологическим тестам: PALT (Paired Associate Learning Test) и TMT-A (Trail Making Test Part A), период наблюдения составлял 4,5 года. В результате статистически значимых различий между группой активного лечения (диуретики, β -АБ) и группой плацебо не выявлено. Отсутствие влияния АГП на когнитивные функции могло быть связано с тем, что производилась оценка только двух когнитивных доменов [29]. Результаты исследования SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [30] в составе 4964 больных АГ в возрасте 70-89 лет, исходный балл по MMSE ≥ 24 баллов, не выявили существенной разницы между группой лечения (кандесартан \pm гидрохлоротиазид) и группой плацебо (любая другая АГТ) в снижении когнитивных функций. Но нужно учитывать тот факт, что тест MMSE не достаточно чувствителен к обнаружению когнитивного снижения у пациентов, не страдающих деменцией, что и могло привести к смещению результатов к нулевому эффекту. Исследование HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial — Cognitive Function Assessment) [31, 32], также не показало значимого эффекта влияния терапии периндоприл/индапамид в сравнении с плацебо на когнитивные функции у больных АГ в возрасте >80 лет. В исследовании PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [33] не наблюдалось существенной разницы в снижении когнитивных функций между группой телмисартана и группой плацебо. И, наконец, в двух параллельных исследованиях ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease) [34] также не обнаружено статистически значимых изменений когнитивных функций между группами.

РКИ: АГТ и деменция

В исследовании PROGRESS [27] не отмечено статистически значимого влияния АГТ за 4-летний период наблюдения на риск развития постинсультной деменции, за исключением подгруппы пациентов, у которых в течение периода наблюдения развился повторный инсульт — снижение риска развития постинсультной деменции на 34% по сравнению с плацебо; 95% ДИ 3-55 ($p=0,03$). Обнаружена тенденция к большему эффекту в профилактике деменции комбинированной АГТ (периндоприл + индапамид) — снижение риска на 23%; 95% ДИ 0-41 ($p=0,05$), чем монотерапии периндоприлом — снижение ОР на 8%; 95% ДИ от -48 до 21 ($p=0,6$). В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [35] не обнаружено статистически значимой разницы в частоте развития деменции между группой активного лечения (диуретики \pm β -АБ) и группой плацебо в течение 4,5 лет наблюдения: 4,2 vs 3,6 случаев деменции на 100 пациенто-лет, соответственно, снижение ОР на 14%, 95% ДИ 26-54 ($p=0,44$) [36]. Этот результат сопоставим с результатом исследования SCOPE [30]. Отрицательные результаты этих двух исследований, однако, могут быть связаны с небольшими различиями в уровне АД между группами, низкой чувствительностью шкалы MMSE для выявления снижения когнитивных функций у пациентов без деменции, а также с недостаточной статистической мощностью исследований. В исследовании HYVET-COG [31, 32] также отсутствуют статистически значимые различия между группой активного лечения (ИАПФ \pm диуретик) и плацебо в плане риска деменции — ОШ 0,86, 95% ДИ 0,67-1,09. Однако в данном случае наличие лишь тенденции к снижению риска деменции, по всей вероятности, объясняется коротким периодом наблюдения, т.к. исследование было прервано досрочно из-за явных преимуществ АГТ в плане снижения смертности, а также тем фактом, что в исследовании принимали участие только пациенты в возрасте ≥ 80 лет.

В свете вышеизложенного особый интерес представляют результаты исследования SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [37], это было первое исследование, демонстрирующее значительное снижение риска деменции на фоне АГТ. Представители Европейской рабочей группы по изучению АГ у пожилых, которая планировала исследование SYST-EUR, осуществила беспрецедентный шаг, который заключался в использовании ранее не исследовавшейся схемы терапии первой линии с применением одного из новых дигидропиридиновых АК длительного действия, нитрендипина. Соответствовавшие критериям отбора 2902 пациента в возрасте ≥ 60 лет с изолированной систолической АГ были стратифицированы по возрасту, полу и ранее перенесенным сердечно-сосудистым ослож-

ИНДАП

индапамид

НИТРЕМЕД

нитрендипин



УДАЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ С ВЫРАЖЕННЫМИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМИ,
МОЩНЫЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ БЕЗ ИНСУЛЬТА И ДЕМЕНЦИИ



- Надежный контроль артериального давления¹
- Доказанные преимущества в снижении риска инсультов¹ и деменции²
- Способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией²

1. Staessen JA, et al. Lancet. 1997; 350:757764; PATS Collaborating Group, Chin Med J (Engl). 1995 Sep;108(9):710-7.; PROGRESS Collaborative Group, Lancet. 2001 Sep 29;358(9267):1033-41.

2. Forette F et al. Arch Intern Med. 2002; 162(18):204652.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Реклама.
Информация для специалистов здравоохранения.

ЛП-003289 от 05.11.2015; П.Н. 014236/01 от 18.08.2008

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

нениям в каждом центре, и были рандомизированы в группу плацебо (n=1417) или в группу активной терапии нитрендипином 10-40 мг/сут. (n=1485) с возможным дополнением в лечении ИАПФ и диуретика по двойному слепому дизайну. Медиана периода наблюдения составила 2 года, различия между группами плацебо и активной терапии по уровням АД в положении сидя на момент завершения исследования составили 10/5 мм рт.ст.; при этом 21,4% и 43,5%, соответственно, достигли целевых уровней АД ($p<0,001$), и ~60% пациентов в группе активной терапии продолжали получать монотерапию нитрендипином. Первичной конечной точкой в исследовании была частота фатального или нефатального инсульта, и на основании этой конечной точки исследование было досрочно прекращено на момент второго промежуточного анализа. Активная терапия способствовала снижению общей частоты возникновения инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта — на 44% ($p=0,007$). В исследовании SYST-EUR впервые было показано снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином — 3,8 vs 7,7 случаев в группе плацебо на 1 тыс. пациентов в год ($p=0,05$). Средний показатель MMSE при рандомизации составлял 29 в обеих группах. При последней доступной оценке в группе активной терапии нитрендипином снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составляло 8,3 мм рт.ст. и 3,8 мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно [38]. Таким образом, исследование SYST-EUR показало, что АГТ, основанная на нитрендипине, защищает от развития деменции у пожилых пациентов с систолической АГ.

По окончании первого периода, всем участникам было предложено продолжить активную терапию нитрендипином еще на 2 года, и был начат второй период — SYST-EUR II [39]. Медиана наблюдения увеличилась с 2,0 лет в первом периоде до 3,9 лет в целом. По сравнению с группой плацебо, в группе АГТ, основанной на нитрендипине, риск развития деменции был статистически значимо ниже на 55% — 3,3 и 7,4 случаев на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$), при этом статистически значимо был ниже риск развития как БА — 1,9 и 5,0 случаев на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$), так и риск развития смешанной и сосудистой деменции — 1,1 и 2,1 случая на 1 тыс. пациентов-лет, соответственно ($p<0,001$). Результаты расширенного периода SYST-EUR II были еще более значительными, чем первого: длительная АГТ нитрендипином у пожилых пациентов с АГ в большей степени снижает заболеваемость общей деменции, БА, сосудистой и смешанной деменции с 50% за два года до 55% за 3,9 лет, что позволяет рассматривать нитрендипин как препарат первой очереди выбора для профилактики

деменции у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Результаты исследования SYST-EUR являются абсолютно уникальными: ни более ранние, ни более поздние исследования по АГТ не показали такое выраженное снижение риска развития деменции. Вероятно, что, помимо прямого антигипертензивного действия, способность нитрендипина регулировать обмен кальция в клетках, который участвует во многих обменных процессах головного мозга, обусловила его церебропротективное действие, что стало основанием для таких весомых результатов.

Мета-анализы

Мета-анализ [40] показал преимущества АГТ для снижения риска деменции и улучшения когнитивных функций. В этот мета-анализ включены 19 двойных-слепых РКИ, в которых в общей сложности приняли участие 18515 больных, средний возраст 64 ± 13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес. (медиана — 6 мес.). По результатам мета-анализа на фоне АГТ (всеми 5 основными классами АГП) отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций. При этом АГТ обуславливала статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание, кроме речи. Авторами показано, что АГТ уменьшала риск развития деменции по всем причинам на 9% по отношению к контрольной группе — ОР 0,91, 95% ДИ 0,89-0,94. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между антигипертензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группами не наблюдалось статистически значимых различий в снижении как САД — $-20,3\pm 6,5$ мм рт.ст. и $-14,7\pm 6,2$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,22$), так и ДАД — $-7,3\pm 10$ и $-3,2\pm 11$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,52$). Этот факт позволил авторам мета-анализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Анализ результатов крупных исследований в систематическом обзоре 2015г [3] показал, что АГП, особенно АК, диуретики и некоторые блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижают риск развития когнитивного снижения и деменции. Этот систематический обзор включал 38 исследований: 18 продольных, 11 РКИ, 9 мета-анализов, в общей сложности в них приняли участие 1 346 176 больных, средний возраст которых составлял 74 года.

Еще один крупный систематический обзор опубликован в 2016г [41]. Проведен анализ литера-

туры (15 наблюдательных исследований и РКИ) за последние 5 лет. В 6 исследованиях были представлены результаты лечения АК [17, 18, 42-45], в 5 из них показана польза использования АК — снижался риск развития когнитивных нарушений или деменции [17, 18, 42, 43, 45], в 2 исследованиях результаты достигли статистической значимости — Newcastle 85+ [42] и Veteran's Affairs medical database США [17]. В исследовании Newcastle 85+ приняли участие 238 пациентов в возрасте ≥ 85 лет с АГ, получающих АГТ. Исходно и через 3 года у пациентов была проведена оценка когнитивных функций (шкала MMSE). В результате установлено, что у пациентов, принимающих АК, темп снижения когнитивных функций в течение 3 лет был ниже на 1,29 балла по шкале MMSE — 95% ДИ 0,16-2,42 ($p=0,03$), по сравнению с теми, кто принимал другие АГП. Этот результат был еще более выраженным в группе пациентов без когнитивных нарушений — исходно по шкале MMSE >24 баллов, где у пациентов, принимающих АК, скорость снижения когнитивных функций была ниже на 1,33 пункта по шкале MMSE — 95% ДИ 0,30-2,37 ($p=0,01$), в сравнении с пациентами, принимающими другие АГП. Выводы этого исследования, подтверждающие профилактическое влияние АК на состояние когнитивных функций у очень пожилых пациентов с АГ.

В 8 исследованиях изучали применение диуретиков, в 7 из них выявлена польза диуретиков в плане снижения риска развития когнитивных нарушений или деменции [17, 18, 42-46], в трех результаты достигли статистической значимости: GEMS [18], Cache County [43], Veteran's Affairs medical database, США [17]. Среди последних, в исследованиях GEMS [18] и Cache County [43] показано, что терапия диуретиками статистически значимо снижает риск развития БА [18, 43], а в исследовании Veteran's Affairs medical database, США [17] на фоне приема диуретиков обнаружено статистически значимое снижение риска развития деменции [17].

В шести из семи наблюдательных исследований сообщается о церебропротективных эффектах ИАПФ [18, 42-45, 47, 48], в двух из них результаты достигли статистической значимости [18, 47]. В 8 наблюдательных исследованиях оценивали результаты использования БРА [16-18, 34, 44, 47, 49], из которых только в четырех отмечено снижение риска развития когнитивных нарушений или деменции [16, 17, 18, 47]. В четырех из шести наблюдательных исследований выявлено снижение риска развития когнитивных нарушений на фоне применения β -АБ [16, 18, 44, 45]. Таким образом, в представленном [41] обзоре, результаты большинства исследований свидетельствуют о профилактическом влиянии АГТ на развитие когнитивных нарушений и возникновение деменции, а в ряде исследований выявлены статистически значимые различия

в пользу конкретной группы АГП, среди которых АК, диуретики, а также некоторые блокаторы РААС. Данные наиболее неоднозначны в отношении БРА, где четыре из восьми исследований отчетливо свидетельствуют о преимуществах БРА, а четыре других, включая два двойных слепых РКИ, никаких статистически значимых различий в пользу БРА не выявили.

Несмотря на наличие некоторых противоречий в результатах, оба систематических обзора [3, 41] говорят о том, что АГП, особенно АК, диуретики и некоторые блокаторы РААС, обладают церебропротективными свойствами, причем не только за счет снижения АД, но, вероятно, также и посредством дополнительных специфических нейропротективных механизмов.

В дополнение к выше описанным исследованиям, относительно недавние публикации также подтверждают профилактическое действие АК на снижение когнитивных функций и развитие деменции [50, 51]. Результаты наблюдательного исследования 2016г [50] свидетельствуют о наличии взаимосвязи между терапией АК и меньшим риском развития деменции у пожилых пациентов с АГ, средний период наблюдения составил $4,4 \pm 2,5$ года. Среди 16956 больных (средний возраст — 70,3 лет) частота деменции у пациентов, принимающих АК, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, лечившихся другими АГП (ИАПФ, БРА, β -АБ) — 3,9 vs 6,9 на 1 тыс. человеко-лет, соответственно ($p < 0,01$). Риск развития деменции у пациентов, принимающих АК, был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения — ОР = 0,53, 95% ДИ 0,39-0,72 ($p < 0,01$) [50]. Результаты крупного мета-анализа 2018г [51], включающего в себя 75239 пациентов (средний возраст 72,24 года), продолжительность наблюдения в среднем 8,21 года, показали, что использование АК было связано со статистически значимым снижением риска развития деменции у пожилых пациентов с АГ — ОР 0,70; 95% ДИ: 0,58-0,85 ($p=0,0003$) по сравнению с пациентами, которые не принимают АК. При анализе подгрупп было обнаружено, что лечение дигидропиридиновыми АК было взаимосвязано с уменьшением риска развития деменции на 44% — ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,40-0,78 ($p=0,0005$), тогда как недигидропиридиновые АК снижали риск развития деменции на 19% — 0,81, 95% ДИ: 0,57-1,15 ($p=0,24$) и эти результаты были статистически незначимыми [51].

Систематический обзор [52] сравнивал конкретные АК между собой. Из 16 исследований, только три соответствовали критериям отбора. При сравнении препаратов (нитрендипин, никардипин, цилнидипин, леркандипин, нимодипин, азелнидипин, нилвадипин) большее количество доказательств в профилактике когнитивных нарушений отмечено у нитрендипина.

Диуретики, особенно тиазидоподобные, составляя основу лечения АГ, как уже было отражено ранее в статье, снижают риск развития когнитивных нарушений и деменции [17, 18, 42-44, 46]. Недавно (2016г) были представлены данные мета-анализа, специально посвященного этому вопросу [46]. В него были включены результаты 15 исследований [14, 18-20, 22, 27, 32, 35, 53-58], выборка состояла из 52599 человек, отмечено 3444 случая деменции. На фоне лечения диуретиками авторы выявили статистически значимое снижение риска развития деменции на 17% — скорректированный ОР 0,83%, 95% ДИ 0,76-0,91 ($p=0,0001$), снижение риска развития БА на 18% — скорректированный ОР 0,82, 95% ДИ 0,71-0,94 ($p=0,004$). Регрессионный анализ показал, что эффективность диуретиков не зависела от наличия инсульта или сердечной недостаточности в анамнезе и от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний печени и/или почек. Сравнение использования диуретиков в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии не показало разницы ($I^2=53,8\%$, $p=0,12$) между монотерапией — скорректированный ОР 0,68, 95% ДИ 0,55-0,84 ($p=0,0004$) vs комбинированной терапии с другим диуретиком — скорректированный ОР 0,58, 95% ДИ 0,40-0,84 ($p=0,004$) и комбинированной терапии с другими АГП — скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,73-0,90 ($p<0,0001$). В краткосрочной перспективе в течение <5 лет наблюдалось сопоставимое снижение риска развития деменции — скорректированный ОР 0,84; 95% ДИ 0,75-0,94 ($p=0,002$) по сравнению с более отдаленной >5 лет наблюдения — скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,71-0,92 ($p=0,001$) [46].

Механизмы церебропротективного действия АГП

Потенциальные преимущества АГТ, связанные со снижением АД, были продемонстрированы в ряде исследований, где изучалась взаимосвязь между АД и когнитивными функциями и деменцией [6, 7]. Длительная АГ повышает артериальную жесткость сосудов, что приводит к прогрессированию атеросклероза и способствует липогиалинозу в мелких сосудах. Эти сосудистые изменения могут быть причиной инсульта, хронической гипоперфузии и гипоксии, что приводит к повреждению белого вещества головного мозга или лейкоараииозу [6, 55-61]. Связанные с АГ атеросклеротические и гемодинамические механизмы способствуют также развитию субклинической БА [62]. Индуцированные высоким АД изменения сосудов могут также повредить гематоэнцефалический барьер, увеличивая проницаемость сосудов и экстравазацию белка в паренхиме головного мозга. Эта дисфункция приводит к накоплению амилоидных белков [63]. Было высказано предположение, что участие индуциро-

ванных гипоксией факторов, увеличивает образование бета-амилоида [64]. АГ может также влиять на развитие деменции, особенно БА, путем активации никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ)-оксидазы, функция которой заключается в клеточной противомикробной защитной системе, а также в клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции экспрессии генов [65]. Индуцированный активацией НАДФ-оксидазой церебральный воспалительный ответ может спровоцировать повышение образования бета-амилоида. Следовательно, АГТ может быть полезной для снижения риска развития деменции через эффект снижения АД. В дополнение к этому эффекту, существуют данные о том, что некоторые классы АГП, а также отдельные представители этих классов, снижают риск развития когнитивных нарушений за счет дополнительных специфических механизмов. В рамках этой статьи представлена более подробно информация о механизме нейропротективного эффекта АК и диуретиков.

В нескольких исследованиях было показано, что АК не только снижают АД, но и обладают дополнительными нейропротективными свойствами. В мета-анализе [66] было обнаружено, что у пациентов с АГ АК уменьшают риск развития инсульта в большей степени, чем другие АГП, независимо от степени снижения АД. Кохрейновский обзор [67] показал преимущества нимодипина в профилактике дальнейшего снижения когнитивных функций у пациентов с уже существующей деменцией. В этом контексте становится явным непосредственное нейропротективное антидегенеративное действие АК. Действительно, кальций, проникая в клетки через специальные кальциевые каналы, участвует во многих специфических процессах в головном мозге, особенно в обучении и памяти [68]. В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами, в т.ч. проводимость, длительность открытия и имеющих разную тканевую локализацию. В экспериментальных исследованиях, проведенных на лабораторных животных, установлено, что с возрастом увеличивается активность кальциевых каналов L-типа (long-lasting large-capacitance, от англ. long-lasting — долгоживущий, large — большой; имеется в виду проводимость канала) и транспорт кальция через мембрану гиппокампальных и кортикальных нейронов [69, 70]. Этот повышенный внутриклеточный кальций может вызвать апоптоз и повысить уязвимость нейронов к нейрогенерации. Действительно, устойчивый уровень внутриклеточного кальция может вызывать расщепление бета-секретазы — предшественника белка бета-амилоида [71] и привести к образованию бета-амилоида, который является основным составляющим компонентом амилоидных бляшек при БА [72].

Показано, что кальций способствует гиперфосфорилированию Tau-белка, который образует нейрофибрилярные клубки, прекращая стабилизировать микротрубочки, участвующие в транспорте моторных белков, что является одним из патофизиологических механизмов развития БА [73]. Еще одна система активируется в ответ на увеличение в клетке концентрации ионов кальция — это Ca^{2+} -зависимая кальпаиновая система (внутриклеточные протеазы). Кроме того известно, что с возрастом повышается ее активность, а гиперактивация кальпаиновой системы в клетках центральной нервной системы приводит к ряду нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. БА [74].

С другой стороны, нейродегенерация вызывает дисрегуляцию кальция [75]. В трансгенной модели БА у мышей было обнаружено, что осаждение бета-амилоида увеличивает внутриклеточный кальций путем создания катион-селективных пор, через которые ионы кальция проникают в клетки [76]. Активные формы кислорода, которые образуются в результате накопления бета-амилоида, могут оказывать влияние на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) и кальциевые каналы L-типа, что также приводит к большему притоку кальция в клетку [77, 78]. Было показано, что мутации в Tau-белке, который обычно встречается при БА, увеличивают приток кальция в клетки, изменяя функцию кальциевых каналов L-типа [79]. Таким образом, АК которые нацелены на кальциевые каналы L-типа и снижают внутриклеточные повышения кальция, будут играть ключевую роль в профилактике снижения когнитивных функций и деменции, особенно БА. Причем дигидропиридиновые АК, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, из-за своей липофильной природы в этом отношении имеют большую значимость [67, 80].

Дополнительные нейропротективные механизмы диуретиков изучены мало. Предполагается, что они могут быть обусловлены увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, что происходит при приеме диуретиков, которая, в свою очередь, оказывает нейропротективный эффект [81, 82] и таким образом может влиять на риск развития когнитивных нарушений [83, 84]. Диуретики увеличивают мозговой кровоток и снижают окислительный стресс [85].

В числе механизмов церебропротективного эффекта блокаторов системы ренин-ангiotензина рассматривают увеличение мозгового кровотока, снижение окислительного стресса, влияние на нейропластичность, снижение активации воспалительных цитокинов головного мозга, влияние на синтез бета-амилоида, а для β -АБ — вазодилатирующий эффект некоторых из них и уменьшение отложения бета-амилоида в тканях мозга [85].

Церебропротективные эффекты нитрендипина.

В клинической практике АК появились в 70-х гг XX века. За прошедшие годы они заняли важнейшее место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. К первому поколению АК относятся верапамил, дилтиазем и нифедипин. Второе поколение АК состоит из производных дигидропиридинов (например, нитрендипин), оно заняло ключевое место в лечении АГ [86]. Нитрендипин — дигидропиридиновый АК, доказавший снижение риска инсульта и деменции у пациентов, получающих АГТ в крупных плацебо-контролируемых, международных исследованиях [38, 39, 87]. Особенностью препарата является быстрое начало действия, уже через 30 мин после приема, что позволяет применять препарат для быстрого снижения АД. Таким образом, пациенты, принимающие нитрендипин планово, могут принимать его дополнительно для купирования резкого повышения АД [86]. Побочные эффекты, характерные для дигидропиридиновых АК: отеки ног, приливы и покраснение лица, ощущение сердцебиения, головокружение, слабость и т.д., обычно выражены слабо или умеренно, дозозависимы, носят временный характер и не требуют отмены препарата. Важнейшим для оценки эффективности нитрендипина является исследование SYST-EUR, которое более подробно уже было описано выше; результаты SYST-EUR свидетельствуют о том, что АГТ, основанная на нитрендипине, способствует снижению общей частоты возникновения инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта — на 44% ($p=0,007$). В исследовании SYS-EUR впервые было показано снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения нитрендипином, а более длительная АГТ нитрендипином в большей степени снижает заболеваемость БА и сосудистую деменцию у пожилых пациентов с АГ до 55% в среднем за 3,9 лет. Данное исследование является уникальным, поскольку впервые было доказано такое высокое снижение риска развития деменции, и до сих пор нет исследований, которые бы показали подобные результаты для АГП в профилактике деменции. В Российском консенсусе по лечению АГ у пациентов >80 лет, также были особо отмечены результаты исследования SYST-EUR [88], подчеркивается его огромное клиническое значение для гериатрических больных.

Хорошо изучены механизмы церебропротективного действия нитрендипина: он уменьшает количество внутриклеточного Ca^{2+} , стимулирующего апоптоз нейроцитов и образование свободных радикалов; осуществляет вазодилатацию сосудов головного мозга; снижает повышенную активность тромбоцитов, вырабатывающих тромбин — основной источник бета-амилоида; а также за счет его способности проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать продукцию нейротрансмиттеров,

угнетающих образование бета-амилоида [89, 90]. Самым отличительным механизмом церебропротективного эффекта нитрендипина от ряда других препаратов группы АК, является его двойное действие на бета-амилоид, играющий важную роль в патогенезе БА — с одной стороны он уменьшает его продукцию, а с другой стороны, он облегчает его клиренс (выведение) через гематоэнцефалический барьер [89, 90].

Таким образом, экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать нитрендипин как препарат, обладающий уникальными выраженными церебропротективными эффектами, причем не только за счет снижения АД. Имеющаяся информация позволяет рассматривать нитрендипин как потенциально важный компонент АГТ для широкого спектра пациентов с АГ и особенно у тех из них, кто имеет предрасположенность к развитию цереброваскулярных событий или БА, а также у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Церебропротективные эффекты индапамида. Применение диуретиков для лечения АГ насчитывает полувековую историю. Диуретики — гетерогенный класс АГП, различающихся точкой приложения действия в нефроне, антигипертензивной и диуретической эффективностью, продолжительностью действия и оказываемыми метаболическими эффектами. Мочегонные средства классифицируются на “петлевые” диуретики, калий-сберегающие диуретики, осмодиуретики, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике дольше, чем все другие классы АГП — с конца 50-х годов прошлого века. Их условно можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение — производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Среди диуретиков второго поколения в первую очередь привлекает внимание индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащего метилиндолиновую группу. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Индапамид вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем, в дозах до 2,5 мг/сут., которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует, в основном, как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут., но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие [91].

Тиазидоподобный диуретик индапамид является уникальным представителем своего класса, в т.ч. в связи с наличием большого количества научных исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности, а также органопротективных свойствах, в частности, церебропротективных [92-95]. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования PROGRESS [27], о чем подробно изложено выше. В этой связи также представляет интерес отечественное исследование [92], в котором изучали структурные изменения головного мозга у больных АГ на фоне приема индапамида ретард в сравнении с эналаприлом. Анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга показал, что исходно у 89,5% включенных в исследование больных АГ без неврологической симптоматики были выявлены структурные изменения головного мозга. Результаты проспективной части исследования через 5 лет наблюдения согласно МРТ головного мозга указывают на отчетливую отрицательную динамику в виде увеличения степени выраженности и повышения частоты распространения структурных признаков гипертензивной энцефалопатии, обнаруживаемых уже у 99% пациентов. При изучении церебропротективной активности используемых в работе препаратов при проведении перфузионной сцинтиграфии головного мозга было обнаружено, что под влиянием терапии индапамидом ретард происходило более выраженное уменьшение количества гипоперфузируемых секторов, причем в затылочной доле головного мозга оно было статистически достоверным, тогда как на фоне терапии эналаприлом отмечалась только тенденция к некоторому снижению их количества. При изучении влияния индапамида ретард на МРТ-изменения головного мозга было обнаружено статистически значимое уменьшение частоты распространения и степени выраженности структурных признаков гипертонической энцефалопатии, тогда как положительное влияние эналаприла на эти показатели было значительно менее выраженным и статистически недостоверным. В значительной степени это можно объяснить особенностями фармакологического действия индапамида, которому присущи сосудорасширяющие свойства и способность улучшать показатели эндотелий-зависимой вазодилатации. Диуретическое действие препарата может быть одним из важных компонентов его церебропротективной активности при гидроцефалических изменениях и признаках перивентрикулярного отека, обнаруженных при МРТ у большинства пациентов [92].

Другое исследование [93] показало, что индапамид ингибирует продукцию пептида А β (бета-амилоид). В обработанной индапамидом культуре клеток, обнаружено статистически значимое снижение уровня экспрессии секретируемого пептида APP- β

(sAPP β) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF β (C_{terminal} fragment), также уменьшалась ферментативная активность β -сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). В дополнение к этому, было показано, что индапамид улучшает клиренс A β . Эти данные позволяют предположить, что индапамид может замедлять темпы прогрессирования БА [93]. В другом экспериментальном исследовании [94] назначение индапамида в высоких и низких дозах обеспечивало нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивало растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид ослабляет процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его антигипертензивным эффектом, и улучшение структуры мозговых артериол происходит за счет церебропротективного эффекта. Индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток капиллярного эндотелия головного мозга, т.е. снижает повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера [95].

Действительно, сегодня индапамид является современным тиазидоподобным диуретиком, который довольно широко и успешно используется для лечения АГ. Оригинальный препарат индапамида известен в России сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве АГП. Более 20 лет назад в России был зарегистрирован препарат-дженерик индапамида — Индап (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату. С практической точки зрения в сравнительном исследовании по клиническому эффекту, оказываемого препаратом Индап, с эффектом оригинального индапамида, получены объективные доказа-

тельства терапевтической эквивалентности Индапа обоим формам оригинального индапамида [96].

Эти данные позволяют использовать Индап как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными АГП, что может быть полезным не только в снижении АД у пациентов с АГ, но предотвратить снижение когнитивных функций и развитие деменции, за счет церебропротективного эффекта.

Заключение

В настоящее время накоплено большое количество исследований, изучающих влияние АГТ на профилактику снижения когнитивных функций и развитие деменции. И, несмотря на то, что иногда они дают противоречивые результаты за счет определенных методологических ограничений, все же потенциальные преимущества АГТ очевидны. Расширение знаний в области патофизиологических механизмов этого эффекта, обусловленных не только снижением АД, но и прямым нейропротективным эффектом некоторых АГП, позволяет нам более осознанно использовать те или иные АГП в определенных клинических ситуациях. Представленные в настоящем обзоре литературные источники позволяют рассматривать АК и диуретики в качестве важного компонента лечения АГ у пациентов, в т.ч. пожилого и старческого возрастов, для профилактики снижения когнитивных функций и развития БА или сосудистой деменции. Нитрендипин среди АК и индапамид среди диуретиков обладают наибольшей доказательной базой, свидетельствующей о наличии у них выраженных церебропротективных свойств.

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

Литература/References

1. Yahn NN, Zaharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform; 2011. 264 p. (In Russ.) Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 264 с. ISBN 978-5-98322-723-1.
2. Damulin IV. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow; 2012. 19 p. (In Russ.) Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М.; 2012. 19 с.
3. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. CNS Drugs. 2015;29(2):113-30. doi:10.1007/s40263-015-0230-6.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-7. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
5. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? Neurology. 2009;72(4):368-74. doi:10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
6. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005;4(8):487-99. doi:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
7. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2016;68(6):e67-94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):7-94. doi:10.1093/euroheartj/eh1151.
9. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. Expert Rev Neurother. 2009;9(9):1413-31. doi:10.1586/ern.09.89.
10. Shah K, Qureshi S, Johnson M, et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7(5):250-61. doi:10.1016/j.amjopharm.2009.11.001.
11. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of vascular aging. Neurology. 1999;53(9):1948-52.
12. Hajjar L, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(1):67-73.
13. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Arch Neurol. 2003;60(2):223-8.
14. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. Arch Neurol. 2006;63(5):686-92. doi:10.1001/archneur.63.5.noc60013.

15. Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37(5):1165-70. doi:10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
16. Li N-C, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b5465. doi:10.1136/bmj.b5465.
17. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement*. 2012;8(5):437-44. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
18. Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013;81(10):896-903. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35228.
19. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727-34. doi:10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f.
20. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2001;22(3):407-12.
21. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014;32(4):938-47. doi:10.1097/HJH.000000000000086.
22. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1640-6.
23. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002;156(5):445-53.
24. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, et al. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2005;26(2):157-63. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.009.
25. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*. 2002;324(7339):699-702.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
27. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75. doi:10.1001/archinte.163.9.1069.
28. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *MRC Working Party. BMJ*. 1992;304(6824):405-12.
29. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312(7034):801-5.
30. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
31. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
32. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
33. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875-84. doi:10.1016/S1474-4422(08)70198-4.
34. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):43-53. doi:10.1016/S1474-4422(10)70250-7.
35. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
36. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2154-60.
37. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
38. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
39. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
40. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82. doi:10.1097/HJH.0b013e318238603f53.
41. Yasar S, Schuchman M, Peters J, et al. Relationship Between Antihypertensive Medications and Cognitive Impairment: Part I. Review of Human Studies and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(8):67. doi:10.1007/s11906-016-0674-1.
42. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study — the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens*. 2015;33(10):2156-64. doi:10.1097/HJH.0000000000000653.
43. Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL, et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease. The Cache County Study. *Neurobiol Aging*. 2014;35(11):2429-35. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002.
44. Wagner G, Icks A, Abholz HH, et al. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(3):195-201. doi:10.5414/CP201284.
45. Gelber R, Ross G, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013;81:888-95. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a351d4.
46. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016;34(6):1027-35. doi:10.1097/HJH.0000000000000868.
47. Davies N, Kehoe P, Shlomo YB, et al. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2014;26(4):699-708. doi:10.3233/JAD-2011-110347.
48. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):441-53. doi:10.1007/s11357-011-9360-z.
49. Hsu CY, Huang CC, Chan WL, et al. Angiotensin-receptor blockers and risk of Alzheimer's disease in hypertension population—a nationwide cohort study. *Circ J*. 2013;77(2):405-10. doi:10.1253/circj.CJ-12-0658.
50. Wu CL, Wen SH. A 10-year follow-up study of the association between calcium channel blocker use and the risk of dementia in elderly hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4593. doi:10.1097/MD.00000000000004593.
51. Hussain S, Singh A, Rahman SO, et al. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett*. 2018;671:120-7. doi:10.1016/j.neulet.2018.02.027.
52. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(4):160-9. doi:10.1177/2040622315582353.
53. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
54. Rastas S, Pirttilä T, Mattila K, et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. Prospective population-based study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):1-7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.020.
55. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*. 1999;56(8):991-6.
56. Ohru T, Matsui T, Yamaya M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(4):649-50. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52178.7.x.
57. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiol*. 2003;22(6):316-25. doi:10.1159/000072920.
58. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old the 90p study. *Ann Neurol*. 2010;67(1):114-21. doi:10.1002/ana.21915.
59. Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(12):1877-91. doi:10.1038/jcbfm.2008.91.
60. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996;27(12):2262-70.
61. Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke*. 2002;33(8):1986-92.
62. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135-42.
63. Hardy JA, Mann DM, Wester P, et al. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1986;7(6):489-502.

64. Zhang X, Zhou K, Wang R, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem*. 2007;282(15):10873-80. doi:10.1074/jbc.M608856200.
65. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S40-4. doi:10.1161/STROKEAHA.108.533638.
66. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):817-22. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.06.002.
67. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:CD000147. doi:10.1002/14651858.CD000147.
68. Berridge MJ. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2011;36(7):1149-56. doi:10.1007/s11064-010-0371-4.
69. Thibault O, Gant JC, Landfield PW. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell*. 2007;6(3):307-17. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00295.x.
70. Thibault O, Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science*. 1996;272(5264):1017-20.
71. Pierrot N, Ghisdal P, Caumont AS, et al. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem*. 2004;88(5):1140-50.
72. Querfurth HW, Selkoe DJ. Calcium ionophore increases amyloid beta peptide production by cultured cells. *Biochemistry (Mosc)*. 1994;33(15):4550-61.
73. Mattson MP. Antigenic changes similar to those seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and Ca²⁺ influx in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 1990;4(1):105-17.
74. Nixon RA. The calpains in aging and aging-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2003;2(4):407-18.
75. Green KN, LaFerla FM. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. *Neuron*. 2008;59(2):190-4. doi:10.1016/j.neuron.2008.07.013.
76. Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*. 2008;59(2):214-25. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.008.
77. Yu JT, Chang RCC, Tan L. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Prog Neurobiol*. 2009;89(3):240-55. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.07.009.
78. Mattson MP. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*. 1997;77(4):1081-132. doi:10.1152/physrev.1997.77.4.1081.
79. Furukawa K, Wang Y, Yao PJ, et al. Alteration in calcium channel properties is responsible for the neurotoxic action of a familial frontotemporal dementia tau mutation. *J Neurochem*. 2003;87(2):427-36.
80. Trompet S, Westendorp RGJ, Kamper AM, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging*. 2008;29(2):306-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.006.
81. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):547-51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206917.
82. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009;132(Pt 2):377-82. doi:10.1093/brain/awn316.
83. Al-khateeb E, Althaher A, Al-khateeb M, et al. Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):859-65. doi:10.3233/JAD-142037.
84. Reyes AJ. Heart failure, dementia, and diuretics: is uric acid involved? *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2286. doi:10.1001/archinte.166.20.2286.
85. Hernandez I, Duron E, Vidal JS, et al. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Exp Opin Pharmacother*. 2017;18(10):989-1000. doi:10.1080/14656566.2017.1333599.
86. Syrov AV, Sturov NV. Patient of senile age with arterial hypertension in outpatient treatment. *Clinical Gerontology*. 2018;3-4:28-34. (In Russ.) Сыров А. В., Стуров Н. В. Пациент старческого возраста с артериальной гипертензией на амбулаторном приеме. *Клиническая геронтология*. 2018;3-4:28-34. doi:10.26347/1607-2499201803-04028-034.
87. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12Pt 1):1823-9.
88. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Treatment of arterial hypertension in patients at the age of 80 years or older and patients with senile asthenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):8-21 (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):8-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
89. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol*. 2011;659(2-3):124-9. doi:10.1016/j.ejphar.2011.03.048.
90. Paris D, Bachmeier C, Patel N, et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Aβ accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med*. 2011;17(3-4):149-62. doi:10.2119/molmed.2010.00180.
91. Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Shatunova IM, et al. Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment. *Russ J Cardiol*. 2004;9(4):5-13. (In Russ.) Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2004;9(4):5-13.
92. Карпов RS, Мордовин VF. Chronic forms of cerebrovascular pathology in patients with arterial hypertension: detection frequency, dynamics of development, features of therapy. *Diseases of the heart and blood vessels*. 2006;1(3):17-21. (In Russ.) Карпов Р. С., Мордовин В. Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;1(3):17-21.
93. Lu M, Ma L, Wang X, et al. Indapamide suppresses amyloid-β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(4):5922-30.
94. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004;43(5):1092-7. doi:10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81.
95. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(3):323-7. doi:10.1254/jphs.SC0060222.
96. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, et al. Indap effectiveness and tolerability, in comparison to Arifon and Arifon retard, as monotherapy or in combination with ACE inhibitors, among patients with mild to moderate arterial hypertension. Multi-center, open, randomized, cross-over study. *Russ J Cardiol*. 2006;11(2):73-7. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. и др. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2006;11(2):73-7.

“Парадоксы ожирения”: основные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.², Дружилова О. Ю.²

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия. Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО “Петрозаводский государственный университет”. Петрозаводск, Россия

С учетом продолжающегося роста распространенности ожирения, в большинстве стран мира оно становится одной из главных проблем общественного здравоохранения. В структуре нозологических единиц, ассоциированных с наличием избыточной массы тела и ожирения, лидирует кардиоваскулярная патология. Вместе с тем, в исследованиях и мета-анализах последних десятилетий стали выявлять обратную взаимосвязь индекса массы тела и клинических исходов, характеризующуюся лучшей выживаемостью и меньшей частотой событий у лиц, имеющих более высокую величину показателя, с хроническими заболеваниями. Такие факты способствовали появлению многочисленных дискуссий в отношении прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в рамках вторичной профилактики.

В настоящей статье обсуждаются основные возможные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии при избыточном весе и ожирении.

Ключевые слова: парадокс ожирения, индекс массы тела, висцеральное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-92-98>

Поступила 16/01-2018

Принята к публикации 06/03-2018

“Obesity paradoxes”: main causes of an “inverse” cardiovascular epidemiology

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.², Druzhilova O. Yu.²

¹Medical and Sanitary Institution of the FSS in Karelia Republic. Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Taken the continuous increase of obesity prevalence, most countries in the world deal with an epidemic, one of the main healthcare concerns. In the structure of nosology associated with overweight and obesity, cardiovascular is leading. Also, in the recent trials and meta analyses there is negative correlation found for body mass index and clinical outcomes characterizing better survival and lower events rate in those with higher BMI, as less chronic diseases. Such facts facilitated a number of discussions on the predictive value of overweight and obesity and consideration whether to correct those in cardiovascular patients as secondary prevention. Current article is focused on the main causes for an “inverse” cardiovascular epidemiology in overweight and obesity.

Key words: obesity paradox, body mass index, visceral obesity, cardiovascular disorders, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-92-98>

Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. 0000-0002-6654-1382, Druzhilova O. Yu. 0000-0003-1685-1777

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

С учетом продолжающегося роста распространенности в большинстве стран мира ожирение становится одной из главных проблем общественного здравоохранения [1]. В Российской популяции по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) 2012-2013гг частота распространения ожирения составила 29,7% [2], а среди 188 стран

мира РФ занимает четвертое место по количеству лиц с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м² [3].

В докладе, посвященном ранжированию вклада различных факторов риска в развитие хронических неинфекционных заболеваний, высокий ИМТ вошел в первую десятку, переместившись за период с 1990г по 2010г с десятого на шестое место [4]. При этом в структуре нозологических единиц, ассоциированных с наличием избыточной массы тела

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 403-19-48, +7 (8142) 73-88-48

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А.* — к. м. н., начальник терапевтического отделения стационара, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилова О. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777.]

и ожирения, лидирует сердечно-сосудистая патология; из 4 млн смертей в год, связанных с высоким ИМТ, более двух третей являются случаями сердечно-сосудистой смерти [5].

Рост доли лиц с ожирением неизбежно приводит к нивелированию влияния на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности ранее достигнутых положительных трендов распространенности других факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), в т.ч. курения, артериальной гипертензии и дислипидемии [6].

Имеющиеся результаты крупномасштабных мета-анализов проспективных исследований — от 57 до 230, с количеством участников от 900 тыс. до 30 млн человек, показывают наличие J-образной ассоциации ИМТ-смертность с минимальным уровнем последней в диапазоне от 20,0 (22,5) кг/м² до 25 кг/м² и увеличение относительного риска (ОР) общей и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 27-31% на каждые дополнительные 5 единиц показателя [7-9]. В соответствии с этим ИМТ становится одним из предикторов в различных шкалах-рискометрах [10], а многочисленные рекомендации отводят ожирению роль одного из основных факторов ССР [11].

Вместе с тем на протяжении последних двух десятилетий в исследованиях и мета-анализах стали выявлять обратную взаимосвязь ИМТ и клинических исходов, характеризующуюся лучшей выживаемостью и меньшей частотой событий у лиц с хроническими заболеваниями, имеющих более высокий ИМТ [12], а в графическом выражении трансформирующуюся из J-образной в U-образную со сдвигом минимальных уровней смертности в сторону больших значений ИМТ [13].

Такая закономерность, получившая одновременно название “парадокса ожирения”, первоначально, применительно к сердечно-сосудистой патологии, была выявлена у лиц с хронической сердечной недостаточностью [14]. По результатам мета-анализа the MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) — 14 исследований, 23967 пациентов, средняя длительность наблюдения 3 года, минимальный ОР смерти отмечался у лиц с ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м². В последующем, “парадокс ожирения” наблюдался при самых различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в т.ч. у пациентов с коронарной болезнью сердца, инсультом и другими нарушениями мозгового кровообращения, венозными тромбозами, фибрилляцией предсердий, а также при проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства и кардиохирургических операций [15].

Наряду с результатами других исследований и мета-анализов, показавших наличие гетерогенности фенотипов ожирения в отношении кардиометаболического риска (метаболически здоровое или неосложненное и метаболически нездоровое или

осложненное ожирение) [16], такие факты вызвали появление многочисленных дискуссий в отношении прогностического влияния избыточной массы тела и ожирения и целесообразности их коррекции у лиц с ССЗ в рамках вторичной профилактики.

Одним из результатов анализа феномена “парадокса ожирения” стала концепция “липопротекции” при хронических заболеваниях, сторонниками которой были выдвинуты различные гипотезы о механизмах такого влияния избыточной массы тела и ожирения, включающие секрецию противовоспалительных адипокинов и растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли- α , нейтрализующих последний, накопление и утилизацию липофильных химических соединений, продукцию циркулирующих клеток-предшественников (прогениторных клеток), наличие более низкого уровня тромбоксана A2 и более высокой чувствительности к грелину, а также сниженную ответную реакцию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы [12, 15].

С другой стороны, феномены “парадокса” и гетерогенности фенотипов ожирения дали мощный стимул для исследований, посвященных анализу патофизиологических механизмов, лежащих в основе ассоциации ожирения и ССЗ, результатом которых стало появление новых концепций нормального и патологического веса с учетом различных показателей оценки жировой и безжировой ткани, метаболических процессов, уровня кардиореспираторного фитнеса и имеющейся патологии органов и систем [17].

Конечной целью этих исследований должно стать формирование единой риск-стратификационной парадигмы, в основу которой будет заложена наиболее оптимальная классификация ожирения с точки зрения влияния на развитие и прогрессирование хронических заболеваний и оценки индивидуального кардиометаболического риска.

В представленной статье обсуждаются основные возможные причины формирования “обратной” сердечно-сосудистой эпидемиологии, среди которых, с определенной долей условности, были выделены факторы, связанные с несовершенством методологических подходов в исследованиях и мета-анализах, и механизмы, обусловленные истинной причинно-следственной взаимосвязью. Учитывая имеющиеся в настоящее время данные о парадоксальной ассоциации с риском смерти и/или сердечно-сосудистых осложнений только в отношении ИМТ, при рассмотрении комплекса причин “обратной” сердечно-сосудистой эпидемиологии авторы употребляют термин “парадокс ИМТ”.

Парадокс ИМТ как следствие методологических ошибок в исследованиях и мета-анализах

Изучая мета-анализы, в которых была получена J-образная ассоциация ИМТ-смертность, можно

выделить некоторые характерные особенности составления выборки и последующей оценки результатов [7-9].

В работе [7] для минимизации “обратной” эпидемиологии из последующего анализа исключались смерти в первые 5 лет наблюдения за пациентами, длительность которого составила в среднем 13 лет. В мета-анализе 189 проспективных исследований, выполненном экспертами the Global BMI Mortality Collaboration, критериями исключения для последующей оценки являлись курение, хронические заболевания на момент включения в исследование, смерть пациента в первые 5 лет наблюдения, длительность которого составила в среднем 13,7 лет, а в качестве референсного интервала ИМТ был выбран диапазон 22,5-25,0 кг/м² [8].

В мета-анализе 230 когортных исследований продемонстрировали динамику характера ассоциации ИМТ-смертность с учетом курения, наличия хронических заболеваний, а также длительности периода наблюдения за пациентами [9]. В частности, ОР смерти от всех причин при увеличении ИМТ на каждые 5 единиц составил 1,18 среди никогда не куривших, 1,21 — среди пациентов без хронических заболеваний и никогда не куривших, 1,27 — среди пациентов без хронических заболеваний, никогда не куривших и при исключении короткого периода наблюдения, 1,05 — среди всех пациентов. Также была показана динамика этого риска при увеличении длительности наблюдения за пациентами в исследованиях: 0,90 < 5 лет, 1,00 — 5-10 лет, 1,07 — 10-15 лет, 1,09 — 15-20 лет, 1,12 — 20-25 лет, 1,15 > 25 лет [9].

Таким образом, недооценка вклада различных факторов в величину риска изучаемых показателей осложнений и смертности, отсутствие анализа влияния этих же факторов на ассоциацию ИМТ-смертность, методологические ошибки при формировании выборки и оценке результатов, недостаточная длительность наблюдения за пациентами в исследованиях могут быть причинами формирования парадоксов ИМТ [13, 18].

Так, существенная необъективность при изучении факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти при различных ССЗ в отдельных когортах пациентов должна приниматься во внимание при трактовании парадокса ИМТ, поскольку среди лиц с нормальным ИМТ, у которых развивается осложнение или смерть, может быть более высокая частота других факторов риска, которые, в свою очередь, могут быть более значимыми в каждом конкретном случае [18].

Ряд факторов: курение, возраст, пол, уровень кардиореспираторного фитнеса, наличие оптимальной медикаментозной терапии и др., может оказывать непосредственное влияние на величину ассоциации ИМТ-смертность. В частности, было пока-

зано, что в когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа парадокс ИМТ объяснялся, главным образом, влиянием на ассоциацию ИМТ-смертность модифицирующего фактора, курения. У курильщиков вне зависимости от наличия заболевания отмечалась парадоксальная U-образная ассоциация ИМТ-смертность с минимальным уровнем в диапазоне избыточного веса, у некурящих лиц регистрировалась традиционная J-образная взаимосвязь ИМТ и риска смерти с минимальным уровнем последней в диапазоне нормальных значений показателя [18].

Возраст также является фактором, модифицирующим ассоциацию ИМТ-смертность. ОР смерти на каждые дополнительные 5 единиц ИМТ снижался с увеличением возраста пациентов, включенных в исследования, и был максимальным для лиц более молодого возраста: 1,52 для возрастного диапазона 35-49 лет и 1,21 — 70-89 лет [8]. Было отмечено влияние количества прожитых лет с высоким ИМТ на величину его взаимосвязи с изучаемыми показателями. При анализе когорты пациентов из the Framingham Cohort Study, ОР смерти возрастал с увеличением количества прожитых лет жизни с высоким ИМТ независимо от потенциально возможных вмешивающихся факторов и величины исходного показателя: каждые 2 года жизни с избыточным весом и ожирением увеличивали риск смерти от всех причин на 6% и сердечно-сосудистой смерти на 7% [19].

Результаты мета-анализа продемонстрировали роль кардиореспираторного фитнеса как фактора, влияющего на ассоциацию ИМТ-смертность. Высокий ИМТ был ассоциирован с 2,5-кратным увеличением ОР смерти от всех причин в случае низкого уровня кардиореспираторного фитнеса, в то время как у тренированных лиц с высоким значением ИМТ он составил 1,2 [20].

При формировании выборок в большинстве исследований сравниваемые группы пациентов, выделяемые на основании соответствующих диапазонов ИМТ, различались по возрасту, частоте других факторов риска, в частности, курения. Например, при анализе результатов регистра the REACH (Resource utilization Among Congestive Heart failure), как в когорте лиц с ССЗ, так и в когорте лиц с высоким риском их развития более высокий ИМТ был ассоциирован с меньшим возрастом и более низкой частотой курения [21].

Выбор референсного интервала ИМТ при анализе ассоциации ИМТ-смертность может являться еще одним источником методологической ошибки при оценке результатов исследований и мета-анализов. Протективный эффект высокого ИМТ в исследовании the ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) не наблюдался при исключении из анализа лиц

с ИМТ < 22 кг/м²: в случае референсного ИМТ 18,5–25,0 кг/м² скорректированный ОР смерти от всех причин при ИМТ ≥ 30 кг/м² составил 0,76, в случае референсного ИМТ 22,0–25,0 кг/м² — 1,07 [22]. Учитывая ранее показанный наименьший ОР смерти при ИМТ 22,5–25,0 кг/м² [7], выбор в качестве референсного ИМТ диапазона значений от 18,5 до 25,0 кг/м² в мета-анализе [23], вероятно, являлся одной из причин получения парадоксальной ассоциации ИМТ-смертность не только среди лиц с хроническими заболеваниями, но и в общей популяции.

В этой связи следует отметить, что диапазон нормальных величин ИМТ не соответствует средним величинам показателя при оценке распределения на популяционном уровне в большинстве стран, и за последние 30 лет нормальные величины ИМТ неоднократно изменялись, что приводило к соответствующим изменениям показателей распространенности избыточного веса и ожирения. Кроме того, отсутствует дифференцированный подход к установлению пороговых величин ИМТ в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и возможно других детерминант [24].

“Парадокс ожирения” как парадокс показателей его оценки

В определении ожирения как хронического заболевания заложено наличие избыточного количества жировой ткани [1], под которым принято считать $>25\%$ и 30–32% от массы тела для мужчин и женщин, соответственно, хотя обсуждаются и другие, кроме пола, детерминанты пороговых значений данного критерия — возраст и этническая принадлежность [25].

В то же время основным в настоящее время методом верификации ожирения согласно существующей классификации Всемирной организации здравоохранения 1997г является оценка ИМТ. ИМТ, как и другие весо-ростовые отношения, характеризуется ограниченной способностью дифференцировать жировую массу от безжировой, в связи с чем должен рассматриваться, в первую очередь, как индикатор избыточного веса нежели избыточного количества жировой ткани [24]. Лица с высоким ИМТ необязательно имеют более высокое процентное содержание жировой ткани, и, наоборот, нормальный ИМТ может ассоциироваться с ее избыточным количеством [26]. Наиболее вероятно, что специфичность и чувствительность ИМТ в отношении верификации избыточного процентного содержания жировой ткани намного ниже среди лиц с хроническими заболеваниями, о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований [27].

С этим аспектом связано возникновение в литературе термина “ожирение при нормальном весе” и появление большого количества исследований, направленных на изучение кардиометаболиче-

ского риска у лиц с нормальным ИМТ и избыточным содержанием жировой ткани [28, 29].

В этом же контексте можно рассматривать проблему саркопенического ожирения, которое при низкой мышечной массе может обуславливать более высокую частоту событий у лиц с нормальным ИМТ, и, наоборот, более высокое количество безжировой массы может оказывать протективный эффект у пациентов с хроническими ССЗ [30]. В исследовании с участием 570 пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца одновременно низкие уровни жировой ткани и безжировой (мышечной) массы были ассоциированы с худшей выживаемостью, при этом пациенты с высоким индексом безжировой массы и высоким уровнем жировой ткани характеризовались лучшей выживаемостью [31]. Мета-анализ [32] показал, что ОР смерти от всех причин у лиц с саркопеническим ожирением выше на 24% по сравнению с лицами с высоким ИМТ и нормальным или повышенным процентным содержанием безжировой массы.

Концепция фенотипов ожирения, предложенная [33], учитывающая состав тела (степень выраженности жировой и безжировой ткани), физическую активность и уровень кардиореспираторного фитнеса, предполагает влияние совокупности этих факторов на состояние сердечно-сосудистой системы, развитие и прогрессирование ССЗ, риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Таким образом, ограниченная способность показателя ИМТ отражать процентное содержание именно жировой ткани, особенно в случае хронических ССЗ, является одним из главных факторов, объясняющих механизм формирования U-образной ассоциации ИМТ-смертность, не имеющей непосредственного отношения к феномену истинного “парадокса ожирения”.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие в настоящее время данных о взаимосвязи процентного содержания жировой ткани с риском общей и сердечно-сосудистой смерти на популяционном уровне, появляются результаты отдельных когортных проспективных исследований, свидетельствующих о наличии такой ассоциации. Высокое процентное содержание жировой ткани, определенное методом рентгеновской абсорбциометрии, независимо от других факторов ассоциировано с увеличением ОР смерти от всех причин на 19% для женщин и на 59% для мужчин [34].

Формирование же парадоксальной ассоциации ИМТ-смертность у лиц с хроническими ССЗ, имеющих действительно избыточное количество жировой ткани, может быть объяснено отсутствием возможности оценки с помощью ИМТ характера распределения жировой ткани, выраженности висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в абдоминальном и эктопических висцеральных

жировых депо, ее функциональной активности и степени дисфункции, тем самым варианта одного из прогностических фенотипов ожирения в отношении ССР [35].

Хотя общее количество жировой ткани является важным фактором в ассоциации ожирения с хроническими заболеваниями и их исходами, именно степень выраженности ВЖТ и ее дисфункции имеют определяющее значение в формировании высокого кардиометаболического риска и ожирения, обусловленных ССЗ [16, 36]. Процессы ремоделирования ВЖТ, включающие гипертрофию адипоцитов, избыточное накопление коллагена и фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрацию нейтрофилами, макрофагами и активацию медленно прогрессирующего воспаления, лежат в основе развития при висцеральном ожирении (ВО) ее дисфункции и феномена “липотоксичности”, проявляющихся, в первую очередь, гиперсекрецией провоспалительных, протромбогенных и проатерогенных адипоцитокинов [37].

Необходимость верификации ВО легла в основу своего рода “эволюции” подходов к оценке ожирения с позиции фактора риска, начавшейся с внедрения в клиническую практику косвенных показателей выраженности ВЖТ, характеризующих распределение жировой ткани [35]. Многочисленные эпидемиологические исследования и мета-анализы показали, что оценка характера распределения жировой ткани с помощью окружности талии (ОТ) и ее отношения к окружности бедер, позволяющих косвенно определить выраженность ВЖТ, является важным инструментом стратификации ССР, ассоциированного с ожирением, обеспечивая дополнительную прогностическую информацию для прогнозирования исходов [38], и при использовании ОТ в качестве инструмента диагностики ожирения “парадокс ожирения” не наблюдался ни у здоровых лиц, ни и у пациентов с ССЗ [13, 21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике 2016г для корректной оценки веса тела, наличия ожирения и связанного с ним ССР предлагается сочетанное определение показателей ИМТ и ОТ [11]. Дополнительно к антропометрическим методам изучались также различные расчетные индексы оценки выраженности ВЖТ и состояния чувствительности тканей к инсулину. Был разработан индекс ВО, включающий показатели ИМТ, ОТ, уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [39].

Новые возможности в изучении абдоминальной ВЖТ внесли современные высокоразрешающие диагностические технологии, позволившие определять отдельно выраженность подкожно-жировой клетчатки и ВЖТ, при этом были отмечены различные варианты их соотношения при

одной и той же величине показателей ИМТ и ОТ [40]. Последующие исследования с использованием данных методов визуализации показали, что избыток именно абдоминальной ВЖТ ассоциирован с метаболическими нарушениями, а роль косвенных показателей ее оценки может быть как переоценена, что приводит к гипердиагностике ВО и связанного с ним высокого риска, так и ограничена вследствие повышенного содержания ВЖТ у лиц с их нормальными величинами [41].

В качестве прямых критериев ВО в последнее время рассматриваются ультразвуковые показатели абдоминальной и эктопической ВЖТ. Сонографически определяемые толщина абдоминальной ВЖТ и ее отношение к толщине подкожно-жировой клетчатки $>2,5$, тестируются в качестве критерия абдоминального ВО [42]. Пороговые величины показателей количественной оценки эпикардиальной ВЖТ, в частности, эхокардиографическая толщина эпикардиального жира, сегодня рассматриваются в качестве инструмента диагностики эпикардиального ВО [43].

Более того, продемонстрированные в многочисленных исследованиях взаимосвязи между степенью выраженности эктопических висцеральных жировых депо и различными метаболическими нарушениями, показателями нейрогуморальной активности ВЖТ, параметрами кардиоваскулярного ремоделирования, а также частотой различных сердечно-сосудистых осложнений, позволили выдвинуть гипотезу о том, что не ожирение как таковое в целом, а аккумулированный эктопический висцеральный жир является причиной увеличения риска при ВО [44].

Появляются также результаты исследований, посвященных решению “парадоксов ожирения” у отдельных категорий пациентов, в которых ключевое место отводится прямому определению эктопической ВЖТ как предиктора неблагоприятных событий. В частности, эхокардиографически определяемая толщина эпикардиального жира изучалась в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, у пациентов с фибрилляцией предсердий. По результатам многофакторного анализа показатель >6 мм (ОР 1,21), был ассоциирован с развитием сердечно-сосудистого события, при этом на каждый 1 мм увеличение ОР составило 1,22 [45].

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что “парадокс ожирения”, наиболее вероятно, является эпифеноменом, возникающим при использовании ИМТ в качестве единственного критерия его оценки.

Действительно, ИМТ является, в первую очередь, первоначальным скрининговым прогностическим инструментом, и не должен иметь определяющего значения при верификации ожирения, как заболевания. Становится понятно, что риск-стратификация с помощью только одного ИМТ, особенно у лиц с хроническими ССЗ, не является достаточной для всестороннего анализа вероятности развития ожирением-обусловленных состояний, заболеваний, их осложнений и исходов, поскольку величина ассоциации ИМТ с последними резко снижается при переходе с популяционного на когортный и, тем более, на индивидуальный уровень оценки [24].

Общепризнанное сегодня определение ожирения как хронического мультифакторного гетерогенного заболевания, сопровождающегося высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными сопутствующими заболеваниями [1], относится, в первую очередь, к ВО или “адипозопатии”, характеризую-

щейся не только увеличением количества и процентного содержания жировой ткани в организме, но и определенным характером ее распределения, преобладанием висцерального жира, морфологическими изменениями жировой ткани в рамках процессов ремоделирования с последующим развитием ее дисфункции [13, 43].

Анализ ассоциации ожирения и хронической патологии с учетом результатов новых исследований, более широкое внедрение в практику различных методов оценки ВЖТ и ее функциональных характеристик позволят преодолеть возникающие “парадоксы ожирения” и обеспечить более точную риск-стратификацию, необходимую для окончательного формирования стратегии профилактических мероприятий у каждого конкретного пациента.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol* 2016; 4: 7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал* 2016; 4: 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Muromtseva GA, Kontsevaeva AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6): 4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Marie N, 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.
- Lim S, Vos T, Flaxman A, 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. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Stewart S, Cutler D, Rosen A. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2252-60. DOI: 10.1056/NEJMs0900459.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ* 2016; 353:i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156.
- Collins G, Altman D. Predicting the 10-year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 2012; 344: e4181. DOI: 10.1136/bmj.e4181.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Hainer V, Aldhoon-Hainerov I. Obesity Paradox Does Exist. *Diabetes Care* 2013; 36 (2): 276-81. DOI: 10.2337/dccS13-2023.
- Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 2017; 113: 1074-86. DOI: 10.1093/cvr/cvx106.
- Padwal R, McAlister F, McMurray J, et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 (8): 1110-4. DOI: 10.1038/ijo.2013.203.
- Doehner W, Haehling S, Anker S. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from ‘paradox’ to ‘paradigm’. *Eur Heart J* 2015; 36: 2729-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv414.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014; 15: 697-708. DOI: 10.1111/obr.12199.
- Ortega F, Lavie C, Blair S. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118: 1752-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Badrick E, Sperrin M, Buchan I, et al. Obesity paradox and mortality in adults with and without incident type 2 diabetes: a matched population-level cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017; 5: e000369. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000369.
- Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder J, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol* 2011; 40 (4): 985-96. DOI: 10.1093/ije/dyr018.
- Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 382-90. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.002.
- Hansel B, Roussel R, Elbez Y, et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 2716-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv347.
- Shah R, Abbasi S, Yamal J, et al. Impaired fasting glucose and body mass index as determinants of mortality in ALLHAT: is the obesity paradox real? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 451-8. DOI: 10.1111/jch.12325.
- Flegal K, Kit B, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905.
- Nuttall F. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today* 2015; 50: 117-28. DOI: 10.1097/NT.0000000000000092.
- Ponce J, De Maria E, Nguyen N, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2016; 12: 1637-9. DOI: 10.1016/j.soard.2016.08.488.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré J, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19 (7): 1439-44. DOI: 10.1038/oby.2011.36.
- De Schutter A, Lavie C, Arce K, et al. Correlation and discrepancies between obesity by body mass index and body fat in patients with coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33 (2): 77-83. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31828254fc.
- Oliverosa E, Somersa V, Sochor O, et al. The Concept of Normal Weight Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014; 56 (4): 426-33. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.

29. Franco L, Morais C, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition Reviews* 2016; 74 (9): 558-70. DOI: 10.1093/nutrit/nuw019.
30. Atkins J, Whincup P, Morris R, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 253-60. DOI: 10.1111/jgs.12652.
31. Lavie C, De Schutter A, Patel D, et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the 'obesity paradox'. *JACC* 2012; 60: 1374-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.037.
32. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16 (2):155-66. DOI: 10.1111/ggi.12579.
33. Carbone S, Buckley L, Trankle C, et al. Obesity and heart failure: can nutritional status explain the paradoxical relationship? *EC Cardiol* 2015; 2 (2): 94-8.
34. Padwal R, Leslie W, Lix L, et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164: 532-41. DOI: 10.7326/M15-1181.
35. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; (4): 111-7. (In Russ.) Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал* 2015; (4): 111-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
36. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner K, et al. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev* 2013; 34: 463-500. DOI: 10.1210/er.2012-1041.
37. Sun K, Kusminski C, Scherer P. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2094-101. DOI: 10.1172/JCI45887.
38. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *JACC* 2011; 57 (19): 1877-86. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
39. Amato M. Cut-off points of the visceral adiposity index identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10 (183): 1-8. DOI: 10.1186/1476-511X-10-183.
40. Després J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126: 1301-13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
41. Lee J, Pedley A, Hoffmann U, et al. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *JACC* 2016; 68 (14): 1509-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.067.
42. Mauad F, Chagas-Neto F, Benedeti A, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras* 2017; 50 (3): 141-7. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
43. Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol* 2017; (4): 81-7. (In Russ.) Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2017; (4): 81-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
44. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013; 110: 651-60. DOI: 10.1160/TH13-04-0285.
45. Chun-Yuan Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine* 2016; 95 (11): e2874. DOI: 10.1097/MD.0000000000002874.

Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии

Резник Е. В.^{1,2}, Никитин И. Г.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ТБУЗ Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ. Москва; ³ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России. Москва, Россия

В 2017г Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца вместе с рядом смежных сообществ обновили рекомендации по артериальной гипертензии (АГ). В 2018г Европейское общество кардиологов и Европейское общество по гипертензии также опубликовали новые рекомендации по АГ. В представленном обзоре прослежена эволюция понятий о диагностике и лечении АГ за последние годы, рассматриваются новые положения рекомендаций, сравниваются подходы Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов/Европейского общества по гипертензии к актуальным проблемам ведения пациентов с АГ, показаны имеющиеся в них сходства, различия и их влияние на лечение больных. Целесообразно обновление отечественных рекомендаций по ведению пациентов с АГ,

в которые необходимо включить достоинства как европейского, так и американского подходов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рекомендации, профилактика, медикаментозная терапия, риск сердечно-сосудистых событий, немедикаментозная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):99–119
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-99-119>

Поступила 12/09-2018

Принята к публикации 15/10-2018

New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines

Reznik E. V.^{1,2}, Nikitin I. G.^{1,3}

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ²V. M. Buyanov Moscow City Clinical Hospital. Moscow; ³Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia

The American College of Cardiology and the American Heart Association updated the guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults in 2017. The European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension updated guidelines for the management of arterial hypertension in 2018. This article reviews new positions of these documents, compares approaches to current issues of managing of the patients with arterial hypertension, pro and contra with previous versions of similar documents. It is necessary to update the National guidelines for management of patients with arterial hypertension, which should include the dignity of both European and American approaches.

Key words: arterial hypertension, guidelines, prevention, drug therapy, risk of cardiovascular events, life style correction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):99–119
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-99-119>

Reznik E. V. ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nikitin I. G. ORCID: 0000-0003-1699-0881.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонист минералкортикоидных рецепторов, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БКК — блокатор кальциевых каналов, ВНАД — высокое нормальное АД, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ДМАД — измерение АД в домашних условиях, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МТ — медикаментозная терапия, ОЖ — образ жизни, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистое событие, СМАД — суточное мониторирование АД, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, β-АБ — β-адреноблокаторы, ACC — American College of Cardiology (Американская коллегия кардиологов), AHA — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), ESH — European Society of Hypertension (Европейское общество по гипертензии), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, SPC — single pill combination, SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

Введение

Артериальной гипертензией (АГ) страдают >1 млрд человек, 30–45% населения планеты. По мере старения населения, увеличения распространен-

ности ожирения, малоподвижного образа жизни и других факторов риска (ФР) к 2025г ожидается значительное увеличение распространенности АГ в мире, на 15–20%, до 1,5 млрд человек. Повышен-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 380-39-23

e-mail: elenaresnik@gmail.com

[Резник Е. В.* — ¹д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ²врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики отделения по оказанию платных медицинских услуг, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Никитин И. Г. — ¹д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ²директор, ORCID: 0000-0003-1699-0881].

ное артериальное давление (АД) является ведущим мировым ФР преждевременной смерти, который в 2015г привел к ~10 млн смертей, в т.ч. к 4,9 млн смертей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 3,5 млн — вследствие инсульта [1]. АД является ведущим ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП); почечных: хронической болезни почек (ХБП); цереброваскулярных заболеваний: когнитивной дисфункции, инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и болезней периферических артерий [1, 2].

В современную медицинскую практику прочно вошли рекомендации по диагностике и тактике ведения пациентов с различными заболеваниями, цель которых — дать врачу “путеводную нить в море современных исследований” и тем самым улучшить диагностику и лечение заболеваний, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных [3, 4].

В связи с важными исследованиями последних лет в 2017г были переизданы Рекомендации по диагностике и лечению АД Американской коллегии кардиологов — American College of Cardiology (ACC) и Американской ассоциации сердца — American Heart Association (АНА) [5]. Вслед за ними Европейское общество кардиологов — European Society of

Cardiology (ESC) и Европейское общество по гипертонии — European Society of Hypertension (ESH) также обновили рекомендации по АД [1, 6]. Цель этой статьи — проследить эволюцию представлений о диагностике и лечении АД за последние годы, а также сравнить современные международные рекомендации: ACC/АНА (далее Американские) и ESC/ESH (далее Европейские), выявить и оценить имеющиеся в них сходства, различия и их влияние на лечение больных.

Классификация офисных показателей артериального давления (АД), определение и степени АД

В новых рекомендациях ACC/АНА изменены критерии диагностики АД, в т.ч. у пожилых людей, со 140/90 мм рт.ст. до 130/80 мм рт.ст. и предложена новая классификация показателей АД (таблица 1) [5]. Эти изменения основаны на результатах исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), согласно которым, достижение целевых значений АД <120/80 мм рт.ст. сопровождается снижением риска ИМ, инсульта и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска [7]. Таким образом, нормальным считается АД <120/<80 мм рт.ст., повышенным — 120-129/<80, АД 1 степени 130-139/80-89, АД 2 степени ≥140/≥90 мм рт.ст. [5].

Таблица 1

Классификация офисных показателей АД и определение степени АД по ESC/ESH 2013, 2018, ACC/АНА 2017 [1, 5, 10]

Классификация АД*	ESC/ESH 2013 и 2018		Классификация АД*	ACC/АНА 2017	
	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.		САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное АД	<120	и <80			
Нормальное АД	120-129	и/или 80-84	Нормальное	<120	и <80
ВНАД	130-139	и/или 85-89	Повышенное	120-129	и <80
АД 1 степени	140-159	и/или 90-99	АД 1 степени	130-139	или 80-89
АД 2 степени	160-179	и/или 100-109	АД 2 степени	≥140	или ≥90
АД 3 степени	≥180	и/или ≥110			
Изолированная систолическая АД	≥140	и <90			

Примечание: * — категория АД определяется по наивысшему значению, не важно — САД или ДАД, изолированной систолической АД следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от САД.

Таблица 2

Определение АД по офисным и внеофисным значениям АД ESC/ESH 2013 и 2018, ACC/АНА 2017 [1, 5, 10]

Категория	ESC/ESH 2013 и 2018		ACC/АНА 2017	
	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Офисное АД	≥140	и/или ≥90	≥130	и/или ≥80
ДМАД	≥135	и/или ≥85	≥130	и/или ≥80
СМАД				
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или ≥85	≥130	и/или ≥80
Ночное (сон)	≥120	и/или ≥70	≥110	и/или ≥65
Суточное	≥130	и/или ≥80	≥125	и/или ≥75

Таблица 3

Достоинства и недостатки СМАД и ДМАД [1]

	СМАД	ДМАД
Достоинства	Диагностика маскированной АГ и АГ “белого халата” Высокое прогностическое значение Контроль ночного АД Контроль АД в реальной жизни, при нагрузках Выделение фенотипов АГ по “диппингу” (ночному снижению АД), имеющих прогностическое значение Информация о вариабельности АД	Диагностика маскированной АГ и АГ “белого халата” Малая стоимость Доступность, распространенность Удобство Участие пациента в измерении АД Легкая повторяемость Возможность частого измерения
Недостатки	Высокая стоимость Недоступность в ряде ситуаций/центров Дискомфорт для пациента и окружающих	Возможные ошибки в измерении АД Отсутствие контроля АД во время сна Только данные АД в покое

При использовании новых критериев диагностики распространенность АГ в США выросла с 32% до 46%, в абсолютных цифрах — с 72,2 до 103,3 млн человек, т.е. на 31,1 млн человек [8]. Поскольку критерии начала терапии были пересмотрены АСС/АНА менее радикально, количество пациентов, которым необходима медикаментозная терапия (МТ), увеличилось на 4,2 млн человек [9]. В связи с этим ESC/ESH после продолжительных дискуссий решили, что нецелесообразно диагностировать АГ огромному количеству пациентов без назначения МТ. Соответственно, классификация АД и определение АГ в рекомендациях ESC/ESH 2018г не изменились по сравнению с документом от 2013г [1, 5, 10].

Согласно ESC/ESH, нормальным считают АД <130/85, высоким нормальным (ВНАД) — 130-139/85-89, АГ 1 степени 140-159/90-99, АГ 2 степени 160-179/100-109, АГ 3 степени $\geq 180/110$ мм рт.ст. Иными словами, АГ — это повышение офисного систолического АД (САД) ≥ 140 и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., что эквивалентно среднему значению 24-часового суточного мониторинга АД (СМАД) $\geq 130/80$ мм рт.ст. или средним значениям измерения АД в домашних условиях (ДМАД) $\geq 135/85$ мм рт.ст. [1].

И Европейские, и Американские рекомендации придают большое значение СМАД и ДМАД. Это обусловлено взаимосвязью результатов этих методов исследований с прогнозом в отношении поражения органов-мишеней (ПОМ), СС событий (ССС), смертности и заболеваемости, а также возможностью получить данные об АД в реальной жизни, в т.ч. в ночные часы [5, 10]. В новых Европейских рекомендациях определение АГ как по офисным, так и по внеофисным значениям АД не изменилось. Американские рекомендации предлагают более жесткие критерии диагностики АГ по СМАД и ДМАД (таблица 2) [1, 10].

При определении степени АГ в рекомендациях ESC/ESH 2018г акцентируется внимание на необходимости использования офисных значений АД, которые имеют в настоящее время ряд преимуществ и не имеют некоторых недостатков СМАД и ДМАД (таблица 3) [1]. Необходимо учитывать, что при

Таблица 4

Группы пациентов по офисному и внеофисному измерению АД [5]

Группа пациентов	Офисное АД	ДМАД/СМАД
Нормотензивные	Нет АГ	Нет АГ
Устойчивая АГ	АГ	АГ
Маскированная АГ	Нет АГ	АГ
АГ “белого халата”	АГ	Нет АГ

назначении терапии в большинстве рандомизированных клинических исследований не использовались показатели СМАД/ДМАД, целевые уровни СМАД часто основаны на экстраполяции результатов наблюдения. Кроме того, различия офисных и внеофисных величин АД по мере снижения АД в соответствии с популяционными данными и результатами исследований уменьшаются: цифры АД при СМАД практически совпадают с офисным АД при значениях 115-120/70 мм рт.ст. [1].

Показания к СМАД и ДМАД в рекомендациях ESC/ESH и АСС/АНА существенно не отличаются [1, 5, 10]. К ним относятся:

— Высокая вероятность АГ “белого халата” (таблица 4):

- АГ 1 степени при офисном измерении АД,
- ВНАД без ПОМ и низким СС риском [1, 5, 10];
- Высокая вероятность маскированной АГ:
 - высокое нормальное офисное АД,
 - нормальное офисное АД при наличии ПОМ или высоком СС риске [1, 5, 10];
 - Ортостатическая гипотония [1, 5, 10];
 - Постпрандиальная гипотония [1, 5, 10];
 - Резистентная АГ [1, 5, 10];
 - Оценка медикаментозного контроля АД, особенно у больных высокого и очень высокого СС риска [1, 5, 10];
 - Чрезмерная реакция АД на нагрузку [1, 5, 10];
 - Значительная вариабельность офисного АД в ходе одного или разных посещений врача [1, 5, 10];
 - Выявление симптомной гипотонии во время терапии [5];

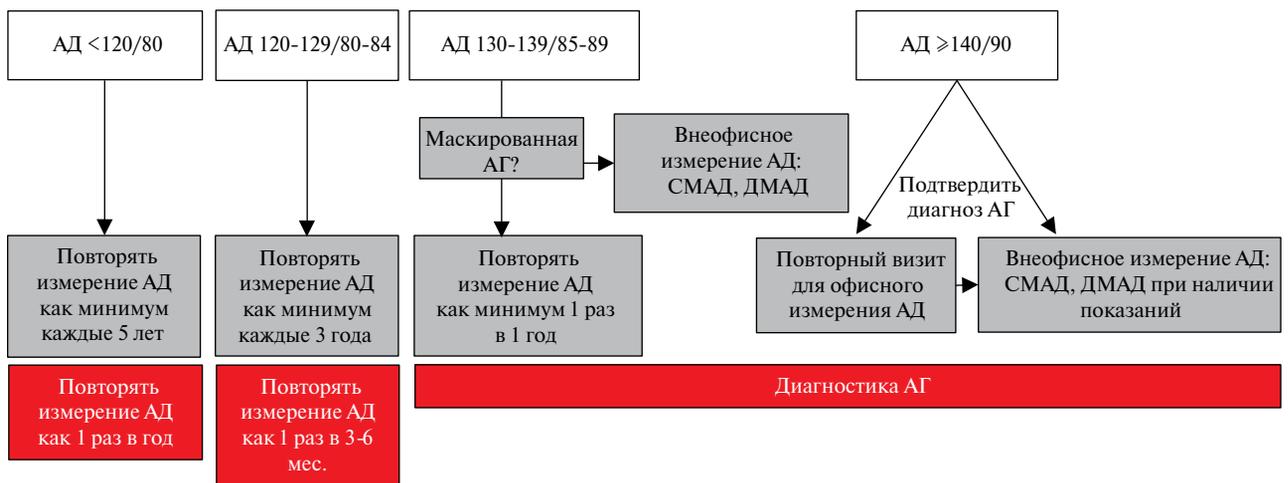


Рис. 1 Алгоритм скрининга и диагностики АГ по ESC/ESH 2018 (серым цветом) и ACC/AHA (красным цветом) [1, 5].

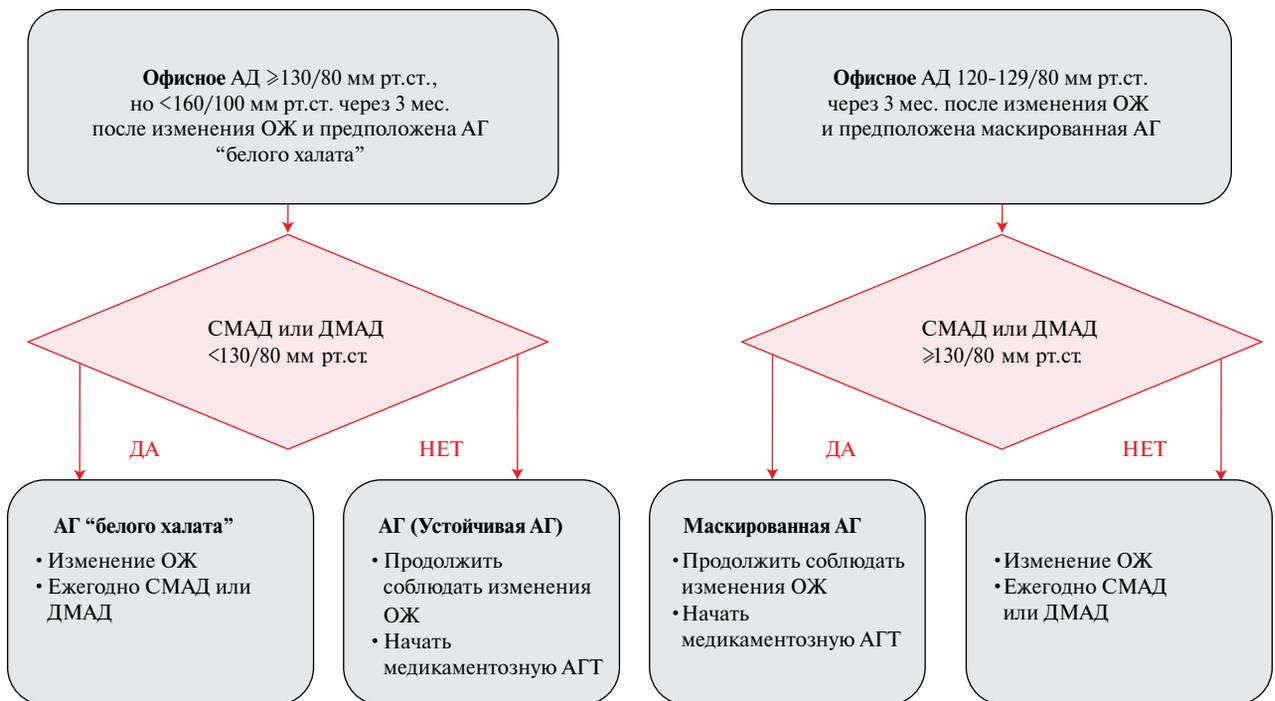


Рис. 2 Скрининг и диагностика АГ “белого халата” и маскированной АГ у пациентов без АГТ по ACC/AHA [5].

— Оценка уровня ночного АД и выделение фенотипа АГ (“диппинга”) при подозрениях на ночную АГ, например, при слип-апноэ, ХБП, сахарном диабете (СД), эндокринной АГ, вегетативной дисфункции [1, 5, 10];

— Выявление перехода АГ “белого халата” в устойчивую АГ [5];

— Недостижение целевого АД в пределах 10 мм рт.ст. на фоне многокомпонентной терапии [5].

Скрининг и диагностика АГ

Гипертензия часто бессимптомна, в связи с чем ее называют “тихим убийцей”. В связи с ее широ-

кой распространенностью, необходимо скрининговое измерение АД у всего взрослого (≥18 лет) населения [1].

В рекомендациях ESC/ESH 2013г для скрининга и диагностики АГ было рекомендовано офисное измерение АД [10]. В рекомендациях ESC/ESH 2018г диагностировать АГ рекомендовано на основании как повторных офисных измерений АД; на каждом приеме врача должно быть зарегистрировано 3 значения АД с интервалом 1-2 мин; при разнице между измерениями >10 мм рт.ст. должно быть выполнено дополнительное измерение АД; АД пациента — это среднее между последними двумя

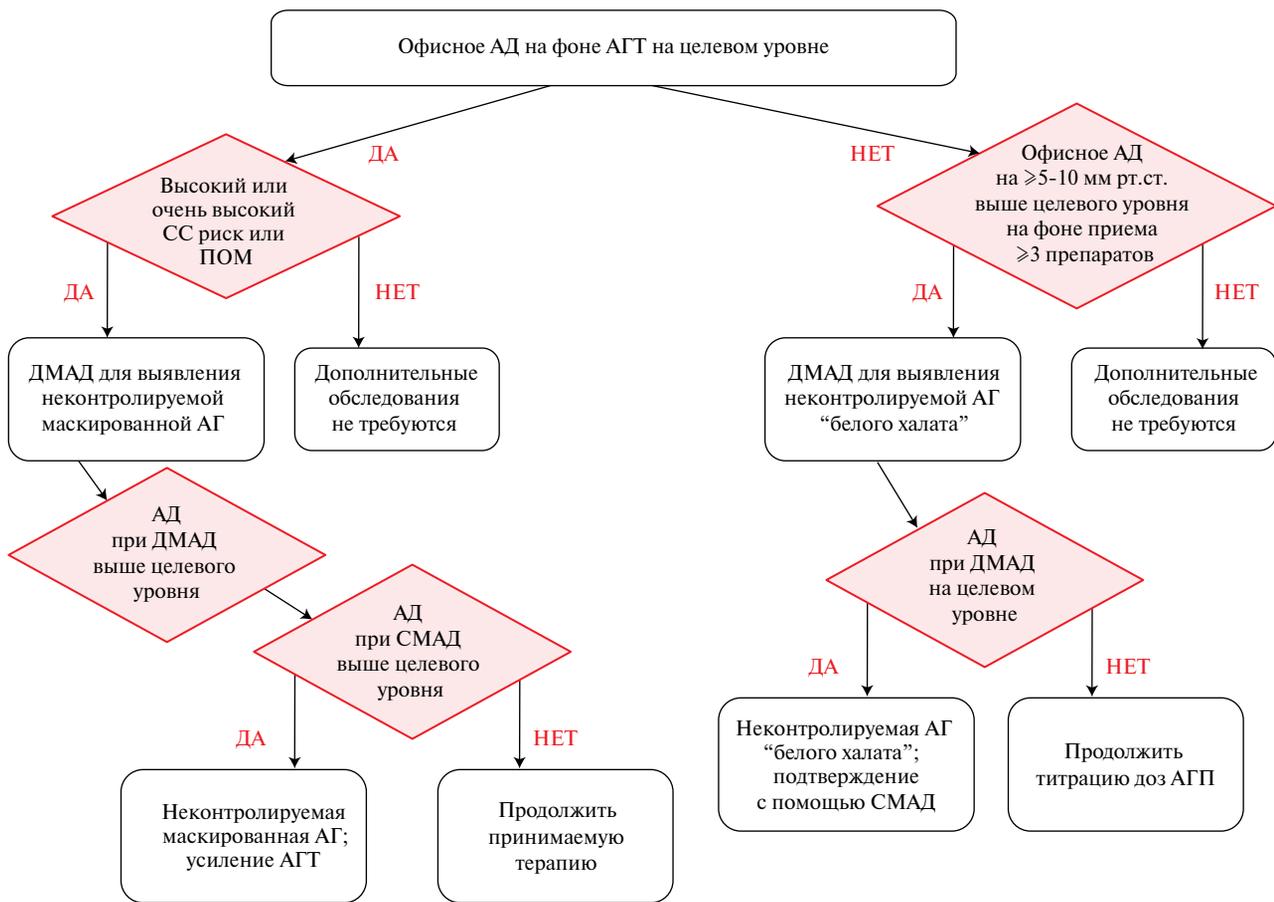


Рис. 3 Скрининг и диагностика неконтролируемой АГ “белого халата” и неконтролируемой маскированной АГ у пациентов, получающих АГТ по АСС/АНА [5].

измерениями, так и на основании внеофисных значений СМАД и ДМАД, если это логично и экономически выполнимо. При оптимальном АД (<120/80) скрининговое измерение АД необходимо как минимум каждые 5 лет, у лиц с нормальным АД (120-129/80-84) — каждые 3 года. У лиц с ВНАД (130-139/85-89) необходимо выполнение СМАД/ДМАД для исключения маскированной АГ, при исключении — повторять измерения АД минимум 1 раз в год. У лиц с АД ≥140/90 после повторного офисного измерения АД или выполнения СМАД/ДМАД при наличии показаний необходимо диагностировать наличие АГ (рисунок 1) [1].

АСС/АНА рекомендуют более жесткий скрининг АГ. При нормальном АД (<120/80) скрининговое измерение АД необходимо 1 раз в год, у лиц с повышенным АД (120-129/<80) — 1 раз в 3-6 мес. У лиц с АД ≥130/80 необходимо диагностировать АГ [5].

У 30-40% лиц с повышенным офисным АД может иметь место АГ “белого халата” [1]. АСС/АНА предлагают четкие алгоритмы скрининга и диагностики больных АГ “белого халата” и маскированной АГ (рисунок 2), а также неконтролируемой АГ “белого халата” и маскированной АГ у пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГТ) (рисунок 3) [5].

Оценка степени риска при АГ

В течение многих лет акцентируется внимание на том, что при лечении АГ следует учитывать индивидуальный СС риск, оценка которого производится, принимая во внимание имеющиеся у пациента ФР, бессимптомные ПОМ и ассоциированные клинические состояния (таблица 5) [1, 6].

В новых рекомендациях ESC/ESH к ФР добавлены повышение уровня мочевой кислоты, ранняя менопауза и частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин. АСС/АНА в числе ФР указывают также нездоровую диету и обструктивное апноэ во сне. В новых и Европейских, и Американских рекомендациях в качестве ФР указаны также малоподвижный образ жизни и низкий социально-экономический уровень [1, 5, 10].

ПОМ в рекомендациях АСС/АНА уделяется небольшое внимание. Подчеркивается, что, хотя увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях и оценка кальцификации коронарных артерий связаны с ССС, неадекватная или отсутствующая информация о влиянии улучшения этих маркеров на ССС препятствует их регулярному использованию в качестве суррогатных маркеров при лечении АГ [5].

С 2003г Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике предлагают ис-

Таблица 5

ФР, бессимптомное ПОМ и ассоциированные клинические состояния у пациентов с АГ согласно рекомендациям АСС/АНА, ESC/ESH 2013, 2018 [1, 5, 10]

	ESC/ESH 2013	АСС/АНА 2017	ESC/ESH 2018
ФР	Мужской пол	Мужской пол	Мужской пол
	Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин	Возраст ≥ 65 лет	Возраст
	Курение	Курение — текущее или в анамнезе	Курение — текущее или в анамнезе
	Дислипидемия: общий ХС $>4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, $<1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или ТГ $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)	Дислипидемия, гиперхолестеринемия	Общий ХС и ХС ЛВП
			Повышения уровня мочевой кислоты в крови
	Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл), нарушение толерантности к глюкозе	СД	СД
	ИМТ ≥ 30 кг/м ² Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европеоидной расы)	Ожирение или избыточная масса тела	Ожирение или избыточная масса тела
	Семейный анамнез ранних ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	Отягощенный семейный анамнез	Отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ (у мужчин <55 лет и женщин <65 лет)
			Раннее начало АГ в семье или у родителей
			Ранняя менопауза
		Малоподвижный ОЖ	Малоподвижный ОЖ
		Психологический стресс, низкий социально-экономический уровень	Психологические и социально-экономические факторы
			ЧСС >80 уд./мин
	Нездоровая диета		
	Обструктивное апноэ во сне		
Бессимптомное ПОМ	Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возрастов) ≥ 60 мм рт.ст.; каротидно-фemorальная СПВ >10 м/сек		Артериальная жесткость: Пульсовое АД (у пожилых) ≥ 60 мм рт.ст.; каротидно-фemorальная СПВ >10 м/сек
	ГЛЖ при ЭКГ: индекс Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$) $>3,5$ мВ, $R_{aVL} >1,1$ мВ; индекс Корнелла >244 мВ \times мс		ГЛЖ при ЭКГ: индекс Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$) >35 мм, $R_{aVL} \geq 11$ мм; индекс Корнелла >2440 мм \times мс или вольтаж Корнелла ($S_{V3} + R_{aVL}$) >28 мм у мужчин, >20 мм у женщин
	ГЛЖ при ЭхоКГ: ИММЛЖ: >115 г/м ² у мужчин, 95 г/м ² у женщин		ГЛЖ при ЭхоКГ: ИММЛЖ: индексация по росту >50 г/м ^{2,7} у мужчин, >47 г/м ^{2,7} у женщин; индексация по площади поверхности тела используется у пациентов с нормальным весом >115 г/м ² у мужчин, 95 г/м ² у женщин
	Альбуминурия (30–300 мг/сут.) или повышенные отношения альбумин/креатинин (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль предпочтительно в утренней порции мочи)		Альбуминурия (30–300 мг/сут.) или повышенные отношения альбумин/креатинин (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль предпочтительно в утренней порции мочи)
	ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (3 стадия)		Умеренно выраженная ХБП с рСКФ >30 –59 мл/мин/1,72 м ² или тяжелая ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,72 м ²
	Лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$		Лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$
	Утолщение стенки сонных артерий (КИМ $>0,9$ мм) или бляшка		Прогрессирующая ретинопатия: геморрагии или экссудаты, отек диска зрительного нерва

Установленное ССЗ или ХБП	Цереброваскулярная болезнь: ишемический, геморрагический инсульт, ТИА	Цереброваскулярная болезнь: ишемический, геморрагический инсульт, ТИА
	ИБС: ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ	ИБС: ИМ, стенокардия, реваскуляризация миокарда
	ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (4-5 стадии); протеинурия (>300 мг/сут.)	Атеросклеротические бляшки при визуализирующих методах исследования
	СН, включая СНсФВ	СН, включая СНсФВ
	Клинически манифестное заболевание периферических артерий	Заболевание периферических сосудов
	Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	ФП

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КИМ — комплекс интима-медиа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СПВ — скорость пульсовой волны, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 6

Оценка СС риска у больных АГ согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 [1]

Степень СС риска	Наличие любого из следующих состояний
Очень высокий	<ol style="list-style-type: none"> ИБС: острый коронарный синдром, острый ИМ, ПИКС, реваскуляризация коронарных и других сосудов Перенесенный ишемический церебральный инсульт, ТИА Аневризма аорты Заболевание периферических артерий Выявление значимых ($\geq 50\%$ стенозирования) бляшек в коронарных и/или сонных артериях при ангиографии или УЗИ СД при наличии ПОМ (ГЛЖ, ХБП и др.) или значимого ФР, такого как уровень АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. или гиперхолестеринемия ХБП 4-5 стадии (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE $\geq 10\%$
Высокий	<ol style="list-style-type: none"> Значимый один ФР (например, общий ХС ≥ 8 ммоль/л или уровень АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.) Большинство пациентов с СД (кроме некоторых молодых пациентов с СД 1 типа и без значимых ФР; у них риск умеренный) ГЛЖ ХБП 3 стадии (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE $\geq 5\%$, но <10%
Умеренный	<ol style="list-style-type: none"> 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE $\geq 1\%$, но <5% АГ 2 степени Многие пациенты среднего возраста относятся к этой категории
Низкий	<ol style="list-style-type: none"> 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE <1%

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса.

пользовать для оценки индивидуального СС риска систему SCORE (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf), основанную на 5 ФР, таких как пол, возраст, САД, концентрация общего холестерина в крови и курение. Она позволяет рассчитать риск развития смертельного ССС у пациента в течение последующих 10 лет. Ряд факторов увеличивают риск ССС, рассчитанный по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). К ним относятся социальная депривация, ожирение (увеличение индекса массы тела) и абдоминальный тип ожирения (увеличение окружности талии), психологи-

ческий стресс, отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ, аутоиммунные и другие воспалительные заболевания, выраженные психиатрические расстройства, ФП, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ХБП, обструктивное апноэ во сне и лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [1]. Пациенты с АГ и наличием диагностированного ССЗ, ХБП, СД, ГЛЖ или выраженным повышением какого-либо ФР: например, общего холестерина ≥ 8 ммоль/л, холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) ≥ 6 ммоль/л или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст., должны рассцениваться как больные высокого или очень высо-

Таблица 7

Изменения ОЖ для пациентов с АГ [1, 5]

Рекомендации	Класс	Уровень
Уменьшение потребления соли <5 г/сут.	I	A
Уменьшение потребления алкоголя: ESC/ESH: <14 алкогольных единиц (1 алкогольная единица = 125 мл вина или 250 мл пива) в нед. для мужчин; <8 единиц в нед. для женщин ACC/AHA: <2 “дринков” в сут. 1 “дринк” = 14 г этилового спирта, что соответствует 5 унциям (1 унция =30 мл; 150 мл) вина (обычно 12%), 12 унций (360 мл) пива (обычно 5%) и 1,5 унции (45 мл) очищенного спирта (обычно 40%) в сут. для мужчин; <1 “дринка” в сут. для женщин).	I	A
Избегать запоев	III	C
ESC/ESH: Увеличить потребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), нежирных молочных продуктов и уменьшить потребление красного мяса ACC/AHA: диета DASH с повышенным содержанием калия	I	A
Контроль массы тела (целевой ИМТ ~20-25 кг/м ² и окружность талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин) для профилактики ожирения (ИМТ >30 кг/м ² или окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин), снижения АД и СС риска	I	A
Регулярные аэробные нагрузки (минимум 30 мин динамических упражнений 5-7 дней в нед.)	I	A
Отказ от курения, поддерживающая терапия и направление для участия в программах по прекращению курения	I	B

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

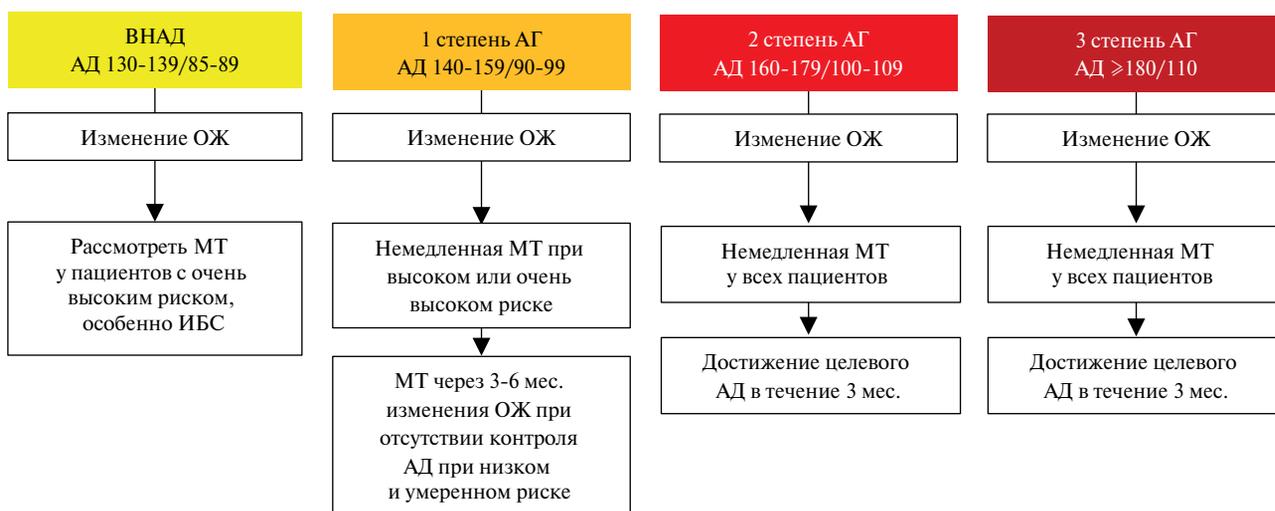


Рис. 4 Изменение ОЖ и начало медикаментозной АГТ при различных степенях АГ по ESC/ESH 2018 [1].

кого риска (таблица 6). Для других пациентов с АГ рекомендуется оценка риска с помощью шкалы SCORE [1].

ACC/AHA 2017 рекомендуют оценивать индивидуальный 10-летний риск развития атеросклеротического ССЗ с использованием калькулятора, доступного по ссылке: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>, производящего оценку на основании 13 факторов: пола, возраста, расовой принадлежности, САД, ДАД, общего холестерина, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ЛНП, наличия СД, курения, приема АГТ, статинов, аспирина [5].

Лечение АГ

Немедикаментозная терапия АГ

Немедикаментозная терапия, направленная на снижение АД, в новых рекомендациях существенно

не изменилась. Изменение образа жизни (ОЖ) предлагается всем пациентам, независимо от величины АД [1, 5]. Оно включает ограничение потребления соли и алкоголя, увеличение потребления овощей и фруктов, снижение веса и контроль массы тела, регулярную физическую активность (таблица 7) [1].

ACC/AHA рекомендуют пациентам с АГ диету DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), а также повышенное потребление калия с пищей при отсутствии ХБП [5]. В этих рекомендациях подчеркивается, что эффект снижения стресса, потребления чеснока, темного шоколада, чая или кофе недостаточно доказан. Поведенческая терапия, включая управляемое дыхание, йогу, трансцендентальную медитацию и биологическую обратную связь, не имеют убедительных доказа-

Когда начинать МТ при АГ [1, 5, 10]

	ESC/ESH 2013	ACC/АНА 2017	ESC/ESH 2018
АД 130-139/85-89	При АД 130-139/85-89 мм рт.ст. не рекомендована МТ независимо от СС риска	При АД $\geq 130/80$ МТ рекомендована при очень высоком риске ($\geq 10\%$)	АД 130-139/85-89 МТ может быть назначена при очень высоком СС риске, установленном в связи с наличием ССЗ, особенно ИБС
СС риск	МТ рекомендована при высоком/очень высоком СС риске при АГ 1 ст. (140-159/90-99), независимо от СС риска при АГ 2-3 степени ($\geq 160/100$), при АГ 1 ст. с низким/умеренным риском, если АД остается АД повышенным по СМАД, ДМАД, несмотря на изменение ОЖ на протяжении нескольких нед.	МТ с целью первичной СС профилактики рекомендована больным с очень высоким ($\geq 10\%$) риском событий при среднем САД ≥ 130 мм рт.ст. и среднем ДАД ≥ 80 мм рт.ст. и больным с СС риском $< 10\%$ при среднем САД ≥ 140 мм рт.ст. и среднем ДАД ≥ 90 мм рт.ст.	МТ (вместе с изменением ОЖ) рекомендована при высоком/очень высоком СС риске или ПОМ при АГ 1 ст. (140-159/90-99 мм рт.ст.). При низком и умеренном риске без ПОМ и АГ 1 ст. рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения ОЖ. МТ рекомендована при любом СС риске при АГ 2-3 ст. ($\geq 160/100$).
Цифры АД	МТ рекомендована немедленно при АГ 3 ст. ($\geq 180/110$) или высокого и очень высокого риска; одновременно или через несколько нед. после изменения ОЖ при АГ 2 ст. (АД 160-179/100-109)	МТ с целью вторичной профилактики ССС рекомендована больным ССЗ и АД $\geq 130/\geq 80$ мм рт.ст.; остальным — при АД $\geq 140/\geq 90$	МТ рекомендована немедленно при АГ 2 или 3 ст. ($\geq 160/100$) при любой ст. риска и при АГ 1 ст. при высоком/очень высоком риске или ПОМ одновременно с изменением ОЖ. При АГ 1 ст. с низким и умеренным риском без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения ОЖ
Пожилые возраст	МТ рекомендована больным пожилого и старческого возрастов при САД ≥ 160 мм рт.ст. Можно назначать МТ больным < 80 лет при САД 140-159 мм рт.ст. при ее хорошей переносимости	Не отличается от общей популяции, даже в возрасте > 80 лет, но учитывать риск ортостатической гипотензии и падений	Сохранным пожилым пациентам (> 65 , но < 80 лет) МТ и изменение ОЖ рекомендуются при АГ 1 ст. (140-159/90-99) при ее хорошей переносимости
Старческий возраст			Сохранным пожилым пациентам (даже > 80 лет) с АГ МТ и изменение ОЖ рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт.ст.
Молодые	Молодым пациентам с изолированной систолической АГ 1 ст. необходимы немедикаментозная терапия и тщательное наблюдение. Отсутствие доказательств эффективности и безопасности не позволяет рекомендовать им МТ		

Примечание: ст. — степень.

тельств влияния на долгосрочный эффект снижения АД [5].

Медикаментозная терапия АГ

Главными практическими вопросами АГТ у пациентов с АГ являются:

- Когда начинать МТ?
- До каких цифр снижать АД (целевое АД)?
- Какие препараты для этого использовать?

Когда начинать МТ АГ?

В рекомендациях ESC/ESH 2013г у пациентов с ВНАД (130-139/85-89) МТ не была рекомендована независимо от степени СС риска (таблица 8) [10]. В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018г, медикаментозная АГТ может быть рассмотрена при ВНАД при очень высоком риске, установленном в связи с наличием ССЗ, особенно ИБС [1].

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2013г, пациентам с АГ 1 степени низкого и умеренного риска следует рассмотреть МТ, если АД остается повышенным по СМАД, ДМАД, несмотря на изменение ОЖ на протяжении нескольких нед. [10].

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018г, начинать МТ необходимо всем пациентам при САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Пациентов с АГ 1 степени с низким и умеренным риском без ПОМ рекомендуется монотерапия при неэффективности изменения ОЖ. У всех остальных необходимо начинать лечение сразу с комбинации 2 антигипертензивных препаратов (АГП) (рисунок 4) [1].

У пожилых пациентов, в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018г, предложен более низкий порог АД для начала МТ — 140/90 мм рт.ст., у больных > 80 лет — 160/90 мм рт.ст. Сделан акцент на необходимости ориентироваться в первую очередь на биологический, а не хронологический возраст. Важно учитывать хрупкость, самостоятельность пациента и переносимость МТ. Нельзя отказываться или отменять лечение на основании возраста при условии, что оно необходимо и не противопоказано [1].

Согласно рекомендациям ACC/АНА 2017, выбор лечения зависит от выраженности АГ

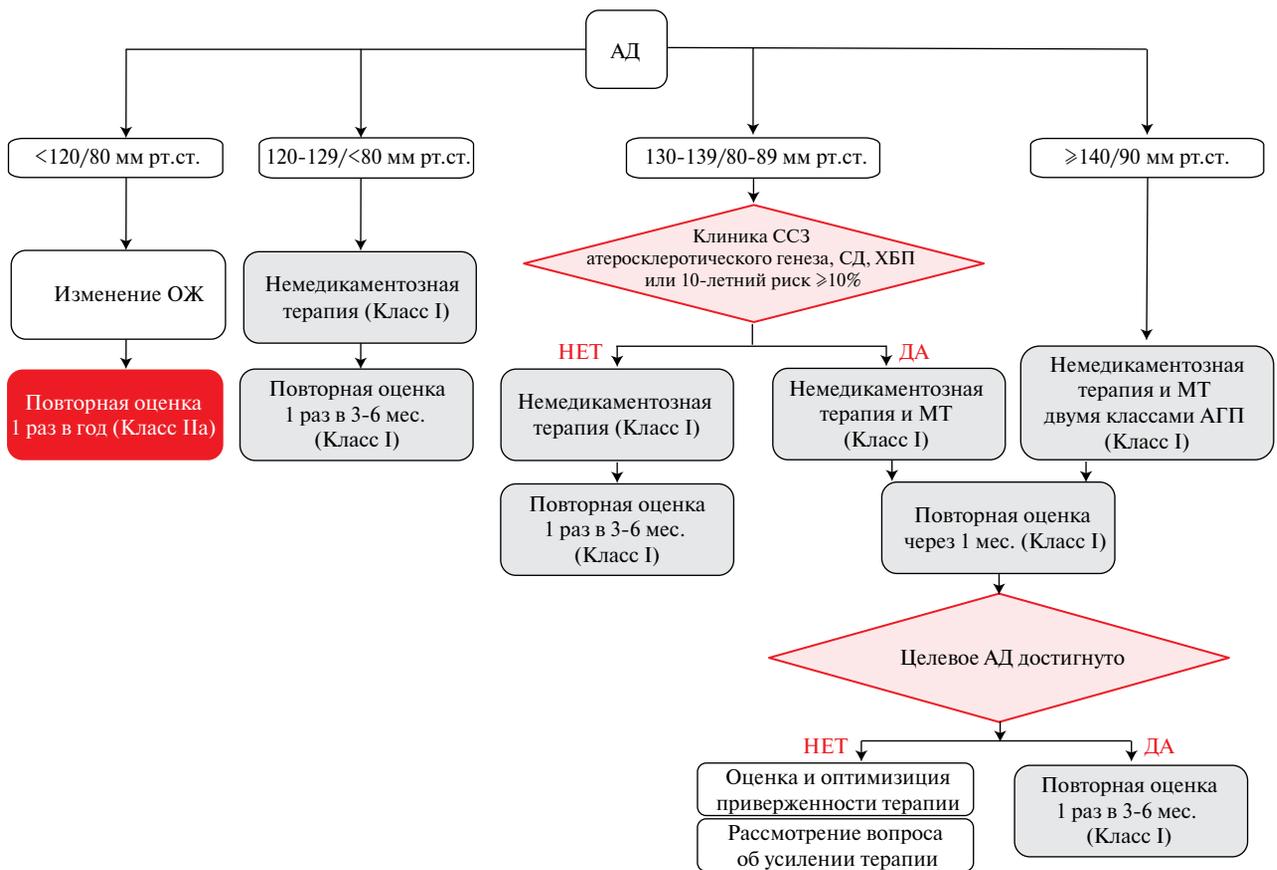


Рис. 5 Тактика ведения больных АГ по ACC/АНА 2017 [5].

и мало зависит от возраста (рисунок 5) [5]. При АД 130-139/80-89 мм рт.ст. рекомендуется использовать немедикаментозную терапию — преимущественно изменение ОЖ; МТ назначают лишь пациентам с наличием ССЗ или, как минимум, 10% 10-летнего СС риска [5]. АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. требует обязательного назначения МТ, независимо от 10-летнего риска или наличия ССЗ [5]. При АД (САД 120-129 мм рт.ст.) рекомендована немедикаментозная терапия [5]. Иными словами, несмотря на значительные изменения в рекомендациях ACC/АНА подходов к диагностике АГ, по сути, подходы к назначению МТ существенно не изменились [1].

Ведение маскированной АГ и АГ “белого халата”

Согласно рекомендациям ESC/ESH (таблица 9), пациентам с маскированной АГ и АГ “белого халата” рекомендуется изменение ОЖ и регулярное наблюдение (визит, как минимум, 1 раз в год) с измерением офисного и внеофисного АД, оценка СС риска [1]. МТ при АГ “белого халата” может быть рассмотрена при наличии ПОМ и/или высокого/очень высокого СС риска — это класс рекомендаций Пв. При маскированной АГ в аналогичной ситуации — класс рекомендаций Па.

Существенных изменений в рекомендациях 2013г и 2018г не произошло.

Подход ACC/АНА к началу МТ у больных АГ “белого халата” и маскированной АГ соответствует подходу в общей популяции [5]. Большинству больных с маскированной АГ рекомендована МТ (рисунок 2).

Целевые уровни АД

В рекомендациях ESC/ESH 2013г были даны три разных целевых значения АД, которые необходимо достичь при лечении АГ: $<140/90$ мм рт.ст. для большинства больных АГ, $<140/85$ мм рт.ст. для больных АГ с СД, $<140-150/90$ для лиц пожилого и старческого возрастов (таблица 10) [10].

Согласно рекомендациям ACC/АНА 2017, целевые значения АД у всех пациентов должны быть $<130/80$ мм рт.ст. [5].

Рекомендации ESC/ESH 2018 большинству больных АГ предлагают целевое АД $<140/90$, при хорошей переносимости терапии $<130/80$. Пациентам <65 лет рекомендовано снижение САД до 120-129 мм рт.ст., ≥ 65 лет — 130-139 мм рт.ст. У больных СД, ИБС целевой уровень АД = от 120 и <130 /от 70 и <80 , после острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки — от 120 и <130 , при ХБП — от 130 и <140 (таблица 11) [1]. Обращает

Таблица 9

Ведение больных с маскированной АГ и АГ “белого халата” согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 [1]

Рекомендации	Класс	Уровень
АГ “белого халата”		
Рекомендуется изменение ОЖ жизни для снижения СС риска и регулярное наблюдение с периодическими внеофисным мониторингом АД	I	C
МТ может быть рассмотрена при ПОМ или при высоком или очень высоком СС риске	IIb	C
Рутинная МТ не показана	III	C
Маскированная АГ		
Рекомендуются изменение ОЖ для снижения СС риска и регулярное наблюдение с периодическим внеофисным мониторингом АД	I	C
АГТ следует рассмотреть, чтобы нормализовать внеофисное АД в связи с его прогностическим значением	IIa	C
Титрацию доз АГП следует рассмотреть при неконтролируемой маскированной АГ в связи с наличием у этих пациентов высокого СС риска	IIa	C

Таблица 10

Целевые уровни АД согласно рекомендациям ACC/АНА 2017, ESC/ESH 2013, 2018 [1, 5, 10]

Группа пациентов	ESC/ESH 2013	ACC/АНА 2017	ESC/ESH 2018
Общая популяция	<140/90 мм рт.ст.	<130/80 мм рт.ст.	<140/90 мм рт.ст. (<130/80 при хорошей переносимости)
СД	<140/85	<130/80	120-<130/70-<80
ИБС		<130/80	120-<130/70-<80
ХБП		<130/80	130-<140
После ОНМК/ТИА		<130/80	120-<130
СН		<130/80	
Болезни периферических артерий		<130/80	
Лица пожилого и старческого возрастов	<140-150/90	<130 у лиц ≥65 лет	<65 лет САД 120-<130 ≥65 лет 130-<140

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 11

Целевой уровень офисного АД в разных возрастных группах согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 [1]

Возраст	САД, мм рт.ст.					ДАД, мм рт.ст.
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ОНМК/ТИА	
18-65 лет	Целевое ≤130, если переносит Не <120	Целевое ≤130, если переносит Не <120	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое ≤130, если переносит Не <120	Целевое ≤130, если переносит Не <120	70-79
65-79 лет	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	70-79
≥80 лет	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	Целевое <140 до 130, если переносит	70-79
ДАД, мм рт.ст.	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

на себя внимание то, что прописан уровень АД, ниже которого снижение нецелесообразно в связи с риском развития острого почечного повреждения. Ранее это было прописано лишь в нефрологических документах. По СМАД целевое среднее САД составляет 125 мм рт.ст., по ДМАД — 130 мм рт.ст. [1].

Какой препарат выбрать?

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2013 преимущества АГТ обусловлены снижением

АД как такового, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Для моно- и комбинированной терапии АГ были рекомендованы: диуретики, включая тиазидные, тиазидоподобные — хлорталидон, индапамид; β-адреноблокаторы (β-АБ); блокаторы кальциевых каналов (БКК); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА); другие АГП — прямые ингибиторы ренина, препараты центрального действия,

α -адреноблокаторы [10]. В определенных клинических ситуациях предлагалось отдавать предпочтение определенным классам АГП (таблица 12) [10].

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 основой терапии АГ должны быть препара-

ты, которые в рандомизированных клинических исследованиях доказали способность снижать АД и риск развития ССС: ИАПФ, АРА, β -АБ, БКК и тиазидные/тиазидоподобные диуретики [1].

Таблица 12

Классы АГП, рекомендованные в определенных клинических ситуациях [1, 5, 10]

Ситуация	ESC/ESH 2013	ACC/ANA 2017	ESC/ESH 2018
ГЛЖ	ИАПФ, БКК, АРА		ИАПФ/АРА + БКК/диуретик
Бессимптомный атеросклероз	БКК, ИАПФ		
ХБП: альбуминурия, снижение функции почек	ИАПФ, АРА	АГП первого ряда; при ХБП ≥ 3 стадии или ХБП 1-2 стадии с альбуминурией ≥ 300 мг/сут. (мг/г) — ИАПФ, при их непереносимости — АРА	ИАПФ/АРА + БКК/петлевой диуретик
Терминальная хроническая почечная недостаточность/трансплантация почки в анамнезе	ИАПФ, АРА	БКК	
ОНМК/ТИА в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД	Тиазидные диуретики, ИАПФ, АРА или комбинация тиазидного диуретика с ИПФ	ИАПФ/АРА + БКК/диуретик АГП рекомендуются немедленно при ТИА, через несколько сут. после ишемического инсульта
ИМ в анамнезе	β -АБ, ИАПФ, АРА	β -АБ целесообразно продолжать в течение 3 лет после перенесенного ИМ/ОКС; β -АБ и/или БКК можно рассмотреть пациентам, перенесшим >3 лет назад ИМ/ОКС	Рекомендуется комбинация ИАПФ/АРА + β -АБ
Стенокардия	β -АБ, БКК	β -, ИАПФ/АРА; при недостижении целевого АД и сохранении болей — дигидропиридиновый БКК; при недостижении целевого АД и отсутствии болей — дигидропиридиновый БКК, тиазидный диуретик и/или АМКР	Рекомендуются β -АБ и/или БКК
СНнФВ ЛЖ	Диуретик, β -АБ, ИАПФ, АРА, АМКР	Не рекомендуются недигидропиридиновые БКК	ИАПФ/АРА + диуретик (или петлевой диуретик) + β -АБ. При необходимости — добавление АМКР. При недостижении целевого АД возможно добавление дигидропиридинового БКК
СНсФВ ЛЖ		Диуретики при застойных явлениях; при сохранении АГ после устранения застойных явлений — ИАПФ/АРА и β -АБ	Поскольку не доказаны преимущества определенного класса препаратов, можно использовать препараты основных групп
Аневризма аорты	β -АБ	β -АБ	При дилатации аорты целевое АД $\leq 130/80$. При синдроме Марфана профилактическое использование ИАПФ, АРА и β -АБ способно замедлить прогрессирование дилатации и развитие осложнений
ФП, профилактика	АРА, ИАПФ, β -АБ или АМКР	АРА	
ФП, контроль ритма желудочков	β -АБ, недигидропиридиновый БКК		β -АБ или недигидропиридиновый БКК могут быть назначены как часть терапии с целью контроля ЧСС; пероральные антикоагулянты по показаниям, осторожно при САД ≥ 180 , ДАД ≥ 100 мм рт.ст.

Патология периферических артерий	ИАПФ, БКК	Пациенты должны лечиться так же, как и без поражения периферических артерий	ИАПФ/АРА + БКК/диуретик
Изолированная систолическая АГ (пожилой и старческий возрасты)	Диуретик, БКК		
Метаболический синдром	ИАПФ, АРА, БКК	Оптимальная МТ не определена, существуют опасения в отношении тиазидных диуретиков и β-АБ из-за способности увеличивать инсулинорезистентность и дислипидемию. Но хлорталидон улучшал СС и почечные исходы. Сосудорасширяющие β-АБ (лабеталол, карведилол и небиволол) нейтрально или благоприятно влияют на метаболический профиль	
СД	ИАПФ, АРА	АГП первого ряда (диуретики, ИАПФ, АРА, БКК) полезны и эффективны	ИАПФ/АРА + БКК/диуретик (тиазидный или тиазидоподобный)
Беременность	Метилдопа, β-АБ, БКК	Метилдопа, нифедипин и/или лабеталол	
Негроидная раса	Диуретик, БКК	Начальная терапия у лиц без СН и ХБП должна включать тиазидные диуретики или БКК	
Аортальный стеноз		Нет доказательств, что АГТ приводит к чрезмерной гипотензии. Хотя нет специфических исследований, сравнивавших различные классы АГП у этой группы, ИАПФ и АРА могут иметь преимущества из-за регресса фиброза ЛЖ, уменьшения одышки и увеличения переносимости нагрузок. Начинать с низких доз, медленно титровать	
Аортальная недостаточность		Избегать урежающих препаратов, в т.ч. β-АБ	

Примечание: МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СНнФВ ЛЖ — СН со сниженной ФВ ЛЖ, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 13

АГП первого ряда согласно рекомендациям АСС/АНА 2017 [5]

Класс препаратов	Название препарата	Доза, мг/сут.	Кратность, раз/сут.	Комментарии
Препараты первого ряда				
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Хлорталидон	12,5-25	1	<ul style="list-style-type: none"> • Хлорталидон является препаратом выбора, т.к. имеет длительный период полувыведения и снижает частоту ССС. • Необходим контроль гипонатриемии, гипокалиемии, уровня мочевины и кальция. • Использовать с осторожностью у пациентов с подагрой в анамнезе, если не получают терапии, снижающую мочевую кислоту.
	Гидрохлортиазид	25-50	1	
	Индапамид	1,25-2,5	1	
	Метолазон	2,5-10,0	1	
ИАПФ	Беназеприл	10-40	1 или 2	<ul style="list-style-type: none"> • Не использовать в комбинации с АРА или прямыми ингибиторами ренина. • Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие препараты. • Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий. • Не использовать, если у пациентов отмечался ангионевротический отек на ИАПФ в анамнезе. • Противопоказаны при беременности.
	Каптоприл	12,5-150	2 или 3	
	Эналаприл	5-40	1 или 2	
	Фозиноприл	10-40	1	
	Лизиноприл	10-40	1	
	Моэксиприл	7,5-30	1 или 2	
	Периндоприл	4-16	1	
	Квинаприл	10-80	1 или 2	
	Рамиприл	2,5-10	1 или 2	
Трандолаприл	1-4	1		

АРА	Азилсартан	40-80	1	<ul style="list-style-type: none"> • Не использовать в комбинации с ИАПФ или прямыми ингибиторами ренина. • Повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с ХБП либо у пациентов, получающих препараты калия и калийсберегающие препараты. • Имеется риск ОПП у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечных артерий. • Не использовать, если у пациента в анамнезе ангионевротический отек на прием АРА. Пациенты с ангионевротическим отеком на ИАПФ могут получать АРА, начиная через 6 нед. после отмены ИАПФ. • Противопоказаны при беременности.
	Кандесартан	8-32	1	
	Эпросартан	600-800	1 или 2	
	Ирбесартан	150-300	1	
	Лозартан	50-100	1 или 2	
	Олмесартан	20-40	1	
	Телмисартан	20-80	1	
Валсартан	80-320	1		
БКК — дигидропиридинового ряда	Амлодипин	2,5-10	1	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать применения у пациентов с СНФВ, при необходимости возможно назначение амлодипина и фелодипина. • Возможны дозозависимые отеки нижних конечностей, более характерно для женщин, чем для мужчин.
	Фелодипин	5-10	1	
	Исрадипин	5-10	2	
	Никардипин	5-20	1	
	Нифедипин	60-120	1	
Нисолдипин	30-90	1		
БКК — недигидропиридинового ряда	Дилтиазем СР	180-360	2	<ul style="list-style-type: none"> • Исключить комбинацию с β-АБ в связи с повышением риска развития брадикардии и блокад. • Не применять у пациентов с СНФВ. • Могут быть лекарственные взаимодействия с дилтиаземом и верапамилом (опосредованные СYP3A4).
	Дилтиазем ER	120-480	1	
	Верапамил IP	40-80	3	
	Верапамил СР	120-480	1 или 2	
	Верапамил ER	100-480	1 н/ночь	
Препараты второго ряда				
Петлевые диуретики	Буметанид	0,5-4	2	Предпочтительно назначать пациентам с клинически явной СН. Предпочтительно использовать вместо тиазидных диуретиков у пациентов с ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
	Фуросемид	20-80	2	
	Торасемид	5-10	1	
Калийсберегающие диуретики	Амилорид	5-10	1 или 2	Используются в монотерапии и обладают минимальным гипотензивным эффектом. Комбинация калийсберегающих диуретиков с тиазидными целесообразна у пациентов с гипокалиемией на фоне монотерапии тиазидами. Не использовать у пациентов с ХБП с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м ² .
	Триамтерен	50-100	1 или 2	
Антагонисты альдостерона	Эплеренон	50-100	1 или 2	<p>Препарат выбора при первичном альдостеронизме и резистентной АГ.</p> <p>Спиронолактон имеет высокий риск появления гинекомастии и импотенции по сравнению с эплереноном.</p> <p>Входит в комплексную терапию при лечении резистентной АГ. Не применять совместно с калий-сберегающими диуретиками, калий-содержащими препаратами или при выраженной почечной дисфункции.</p> <p>Эплеренон требует двукратного дозирования для адекватного снижения АД.</p>
	Спиронолактон	25-100	1	
β-АБ кардиоселективные	Атенолол	25-100	1 или 2	β-АБ не рекомендуются в качестве препаратов первой линии, если у пациента нет ИБС или СН.
	Бетаксолол	5-20	1	
	Бисопролол	2,5-10	1	
	Метопролола тартрат	100-400	2	
	Метопролола сулфинат	50-200	1	
β-АБ — кардиоселективные и вазодилатирующие	Небиволол	5-40	1	Небиволол приводит к вазодилатации, опосредованной оксидом азота. Избегать резкого прекращения.
β-АБ некардио-селективные	Надолол	40-120	1	Не применять у пациентов с обструктивной патологией дыхательных путей. Избегать резкого прекращения.
	Пропранолол IR	160-480	2	
	Пропранолол LA	80-320	1	
β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью	Ацebutолол	200-800	2	Избегать в большинстве случаев, особенно при ИБС и СН. Избегать резкого прекращения.
	Картеолол	2,5-10	1	
	Пенбутолол	10-40	1	
	Пиндолол	10-60	2	
αβ-АБ	Карведилол	12,5-50	2	Карведилол предпочтителен для пациентов с СНФВ. Избегать резкого прекращения.
	Карведилола фосфат	20-80	1	
	Лабеталол		2	
		200-800		

Прямые ингибиторы ренина	Алискирен	150-300	1	Не применять в комбинации с ИАПФ и АРА. Алискирен препарат очень длительного действия. Повышают риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП либо в комбинации с препаратами калия и калийсберегающими препаратами. Алискирен может вызвать ОПП у пациентов с тяжелым стенозом почечных артерий. Противопоказан при беременности.
α1-блокаторы	Доксазозин	1-8	1	Вызывает ортостатическую гипотензию, особенно у пожилых пациентов. Может применяться как препарат второй линии у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты в анамнезе.
	Празозин Теразозин	2-20 1-20	2 или 3 1 или 2	
Препараты центрального действия	Клонидин <i>per os</i>	0,1-0,8	2	Препараты последней линии в связи с негативным влиянием на ЦНС, особенно у пожилых. Избегать резкой отмены клонидина, т.к. может индуцировать гипертонический криз, особенно у пожилых пациентов; необходимо избегать его применения.
	Клонидин пластырь	0,1-0,3	1 в нед.	
	Метилдопа	250-1000	2	
	Гуанфацин	0,5-2	1	
Прямые вазодилататоры	Гидралазин	250-200	2 или 3	Вызывают задержку натрия и воды и рефлекторную тахикардию; используются совместно с β-АБ и диуретиками. Гидралазин может вызывать лекарственную волчанку при применении в высоких дозах. Миноксидил ассоциирован с гирсутизмом и требует назначения петлевых диуретиков. Может индуцировать развитие выпота в полости перикарда.
	Миноксидил	5-100	1-3	

Примечание: ОПП — острое почечное повреждение, СНнФВ — СН с низкой ФВ, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 14

Абсолютные и относительные противопоказания к использованию специфических АГП [1]

Лекарство	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	Подагра	МС Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
β-АБ	Астма Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Брадикардия <60 уд./мин	МС НТГ Спортсмены и физически активные пациенты
БКК: дигидропиридины		Тахикардия СНнФВ ЛЖ, III-IV ФК Предшествующий отек нижних конечностей
БКК: верапамил, дилтиазем	Выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада Брадикардия <60 уд./мин	Запор
ИАПФ	Беременность Ангионевротический отек Гиперкалемия (>5,5 ммоль/л) Билатеральный стеноз почечных артерий	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
АРА	Беременность Гиперкалемия (>5,5 ммоль/л) Билатеральный стеноз почечных артерий	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
АМКР	рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Гиперкалиемия	

Примечание: МС — метаболический синдром, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СНнФВ — СН с низкой ФВ, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс.

Рекомендации АСС/АНА 2017 рекомендует начинать лечение АГ с препаратов первого ряда (первой линии), к которым относятся классы препаратов: тиазидные/тиазидоподобные диуретики, ИАПФ, АРА и БКК (таблица 13) [5].

При назначении терапии обязательно учитывать противопоказания к определенным классам и отдельным лекарственным препаратам (таблица 14). Брадикардия <60 в мин в рекомендациях ESC/ESH в 2018г стала абсолютным противопока-

Таблица 15

Алгоритм выбора терапии при АГ согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 [1]

	Классы препаратов	Примечания
1 ступень (начальная терапия) — двойная комбинация	ИАПФ/АРА + БКК/диуретик (при ХБП — петлевой!!!)	Монотерапию можно рассмотреть при АГ 1 степени низкого риска, у очень пожилых (≥ 80 лет), хрупких больных
2 ступень — тройная комбинация	ИАПФ/АРА + БКК + диуретик	
3 ступень — тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты	Резистентная АГ: Добавить спиронолактон 25-50 мг/сут. или другие диуретики, α -АБ или β -АБ	При необходимости возможно направление в специализированный центр для дальнейшего обследования

Примечание: α -АБ — α -адреноблокаторы.

Таблица 16

Ведение больных с резистентной АГ [1, 5, 10]

	ESC/ESH 2013	ACC/ANA 2017	ESC/ESH 2018
Критерии диагностики	АД $>140/90$ мм рт.ст. на фоне оптимальных доз МТ, включающей диуретик и 2 других антигипертензивных препарата и исключены причины псевдорезистентности	1. Офисное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. на фоне ≥ 3 АГП в оптимальных дозах, включая диуретик при возможности или 2. Офисное АД $<130/80$ мм рт.ст. на фоне ≥ 4 АГП Необходимо доказать с помощью ДМАД, СМАД, исключить псевдорезистентность (неточность измерения АД, плохую приверженность к МТ) и вторичную АГ (таблица 18)	1. АД $>140/90$ мм рт.ст. на фоне оптимальных доз МТ, включающей ИАПФ/АРА+БКК+тиазидный/тиазидоподобный диуретик и 2. Неадекватный контроль АД подтвержден СМАД или ДМАД и 3. Исключены различные причины псевдорезистентной АГ (особенно плохая приверженность к МТ) и вторичной АГ
Немедикаментозная терапия		Выявление и коррекция ФР, ожирения, низкой физической активности, избыточного потребления алкоголя, диеты с высоким содержанием соли и низким содержанием клетчатки	Изменения ОЖ, особенно ограничение соли
Дополнительные рекомендации		Прекратить или свести к минимуму прием препаратов и веществ, повышающих АД (таблица 19)	Прекратить или свести к минимуму прием препаратов и веществ, повышающих АД (таблица 19)
МТ	Добавление при отсутствии противопоказаний амилорида и доксазозина	1. Максимизировать диуретическую терапию 2. Добавить АМКР 3. Добавить другие препараты с различными механизмами действия 4. Использовать петлевые диуретики у пациентов с ХБП и/или пациентов, получающих сильные вазодилаторы	1. Добавление спиронолактона (25-50 мг/сут.) к существующему лечению 2. Или при непереносимости спиронолактона добавление либо эплеренона, либо амилорида, увеличение дозы тиазидного/тиазидоподобного диуретика, либо добавление петлевого диуретика 3. Или добавление бисопролола или доксазозина

занием к назначению β -АБ, верапамила и дилтиазема. Из относительных противопоказаний к β -АБ исключена хроническая обструктивная болезнь легких [1].

Моно- и комбинированная терапия АГ

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2013, при низком и умеренном СС риске и небольшом повышении АД (АГ 1 степени) было рекомендовано начинать МТ с монотерапии. У больных с высоким и очень высоким риском, а также с выраженным повышением АД (АГ 2-3 степеней) сразу предлагали комбинацию из 2 АГП любых классов, кроме комбинации из ИАПФ и АРА [10]. Эта ком-

бинация протоположена в связи с риском развития дисфункции почек и гиперкалиемии.

Рекомендации ESC/ESH 2018 предлагают сразу начинать лечение большинства пациентов с комбинации из двух лекарственных препаратов, а не с монотерапии (таблица 15). Одним из компонентов комбинации должен быть ИАПФ или АРА, вторым — БКК или диуретик. Монотерапию можно рассмотреть только при низком СС риске при АГ 1 степени, у пациентов >80 лет или хрупких больных [1].

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018, добавление β -АБ при АГ необходимо рассмотреть на любой ступени при наличии показаний к ним, в т.ч. СН, стенокардии, перенесенного ИМ,

Показания для диагностики вторичной АГ

ACC/AHA 2017	ESC/ESH 2018
<ul style="list-style-type: none"> • Резистентная АГ • АГ в раннем возрасте (<30 лет) • Внезапное начало АГ; усугубление/обострение ранее контролируемой АГ • Непропорциональное ПОМ относительно степени АГ • Злокачественная АГ • Неспровоцированная или чрезмерная гипокалиемия • Впервые выявленная диастолическая АГ у пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) [5]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Резистентная АГ • АГ 2-3 степени у пациентов <40 лет или АГ любой степени в детстве • Внезапное ухудшение ранее контролируемой АГ • Непропорциональное ПОМ относительно степени АГ • АГ 3 степени или гипертонический криз, требующий госпитализации в отделение интенсивной терапии • Клинические признаки обструктивного апноэ во сне • Клинические и биохимические признаки эндокринной АГ или ХБП • Отягощенный семейный анамнез или симптомы, позволяющие подозревать феохромоцитому [5]

ФП или у молодых женщин с планируемой беременностью [1]. В Американских рекомендациях прописано, что β -АБ также являются предпочтительными АГП у больных АГ и патологией грудного отдела аорты [5]. Напротив, у больных с хронической аортальной недостаточностью необходимо лечить систолическую АГ препаратами, не замедляющими ЧСС, и избегать β -АБ. Это связано с тем, что при замедлении ЧСС увеличивается время диастолического наполнения и, следовательно, увеличивается аортальная регургитация [5].

ACC/AHA 2017 также рекомендуют у взрослых с АГ 2 степени и средним АД на $\geq 20/10$ мм рт.ст. выше целевого АД назначать АГТ двумя препаратами разных классов из первого ряда либо в виде отдельных препаратов, либо в виде фиксированной комбинации [5]. Монотерапия АГ целесообразна у больных АГ 1 степени с последующей титрацией дозы или добавлением других препаратов для достижения целевого АД [5].

В рекомендациях ESC/ESH 2018 сделан акцент на важности оценки приверженности лечению как основной причины плохого контроля АД [1]. В связи с этим предложено использование single pill combination (SPC) и poly pill. SPC представляют собой фиксированную комбинацию ≥ 2 лекарственных препаратов, влияющих на определенный ФР. Например, фиксированные комбинации АГП. SPC предпочтительны для большинства пациентов. Упрощенный алгоритм медикаментозной АГТ включает SPC из ИАПФ или АРА с БКК или/и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в качестве основной стратегии лечения для большинства пациентов, с добавлением β -АБ при наличии специфических показаний [1]. Poly pill представляют собой комбинацию ≥ 2 лекарственных препаратов, влияющих на различные ФР. Например, комбинация АГП с дезагрегантами и статинами [1].

И в Европейских, и в Американских рекомендациях сделан акцент на то, что однократный прием лекарственных препаратов и прием фиксированных комбинаций имеют преимущества в связи с увеличением приверженности терапии [1, 5].

Резистентная АГ

В Американских рекомендациях в связи с внедрением нового определения АГ и новой классификации уровней АД изменилось и определение резистентной АГ (таблица 16). Резистентной считается АГ, при которой офисное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. на фоне лечения ≥ 3 АГП в оптимальных дозах, включая диуретик, или офисное АД $< 130/80$ мм рт.ст. на фоне ≥ 4 АГП. АГ оценивают как резистентную только при исключении неточности измерения АД, плохой приверженности МТ, подтверждения уровня АД с помощью ДМАД, СМАД и исключении вторичной АГ (таблица 16) [5].

В соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018, резистентной считается АГ, при которой АД $> 140/90$ мм рт.ст. на фоне оптимальных доз МТ, включающей ИАПФ или АРА в комбинации с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, и неадекватный контроль АД подтвержден СМАД или ДМАД, и исключены различные причины псевдорезистентной (особенно плохая приверженность МТ) и вторичной АГ [1].

Распространенность резистентной АГ у взрослых составляет 13% при использовании европейских критериев диагностики. Использование американских критериев диагностики увеличивает распространенность на 4% [5]. У больных резистентной АГ в 2-6 раз выше риск развития инсульта, ИМ, терминальной ХБП и смерти, чем у пациентов без резистентности [5].

В Американских рекомендациях также уделяется внимание рефрактерной АГ. Рефрактерная АГ — это АГ, при которой контроль АД не достигается при приеме ≥ 5 АГП различных классов, в т.ч. тиазидоподобного диуретика длительного действия, такого как хлорталидон, и антагониста минералкортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактона. Распространенность рефрактерной АГ низка. У таких пациентов крайне высока частота СС осложнений, в т.ч. ГЛЖ, СН и инсультов [5].

При резистентной АГ в 2013г ESC/ESH рекомендовали назначать при отсутствии противопоказаний амилорид и доксазозин [10].

В 2018г ESC/ESH рекомендуют при резистентной АГ добавить к проводимой терапии низкие дозы спиронолактона (при его непереносимости — низкие дозы эплеренона или амилорида), увеличить дозу тиазидного/тиазидоподобного или петлевого диуретика, или добавить бисопролол или доксазолин [1].

В соответствии с рекомендациями АСС/АНА 2017г при резистентной АГ необходимо максимизировать диуретическую терапию, добавить АМКР, добавить другие лекарственные препараты

с различными механизмами действия, использовать петлевые диуретики у пациентов с ХБП и/или пациентов, получающих сильные вазодилататоры [5].

Необходимо выявить и произвести коррекцию ФР: ожирения, низкой физической активности, избыточного потребления алкоголя, диеты с высоким содержанием соли и низким содержанием клетчатки, прекратить или свести к минимуму прием лекарственных препаратов и веществ, повышающих АД, исключить вторичный характер АГ (таблицы 18, 19).

Таблица 18

Диагностика вторичной АГ [5]

Причины	Распространенность	Клинические проявления	Физикальное обследование	Инструментальная и лабораторная диагностика	Дополнительные/подтверждающие методы исследования
Частые причины					
Заболевания паренхимы почек	1-10%	Часто бессимптомное течение. Могут проявляться дизурией, признаками инфекции, обструкции мочевыводящих путей; никтурией. В анамнезе может быть частый прием анальгетиков; поликистоз почек	Увеличение/уменьшение почки/почек при пальпации, бледность кожных покровов	УЗИ почек	Повышение креатинина сыворотки крови, снижение рСКФ, гематурия, альбуминурия, протеинурия, другие изменения в общем анализе мочи, анемия
Заболевания сосудов почек (атеросклероз, фибромускулярная дисплазия)	1-34%	Резистентная АГ; внезапное развитие или ухудшение течения АГ, тяжело поддающаяся терапии; острой ЛЖ СН (внезапный отек легких). АГ в пожилом возрасте и распространенный атеросклероз (атеросклеротическое поражение почечных артерий). АГ в молодом возрасте, в особенности у женщин (фибромускулярная дисплазия)	При аускультации шум над областью почечных артерий; шум на других артериях (сонная, бедренная).	Дуплексное сканирование почечных сосудов; КТ ангиография или магнитно-резонансная ангиография сосудов почек	Билатеральная селективная почечная ангиография
Первичный гиперальдостеронизм	5-20%	Резистентная АГ; гипокалиемия (как спонтанная, так и индуцированная диуретиками); судороги или мышечная слабость; образование надпочечников; обструктивное ночное апное; семейный анамнез ранней АГ или ОНМК	Аритмия (на фоне гипокалиемии), особенно ФП	Гипокалиемия у малого количества больных, альдостерон и ренин плазмы, отношение альдостерон/ренин плазмы в стандартных условиях (после коррекции гипокалиемии и отмены АМКР в течение 4-6 нед.)	Пероральный нагрузочный тест с натрием (контроль уровня альдостерона в суточной моче), либо внутривенная нагрузка изотоническим солевым раствором в течение 4 ч с оценкой альдостерона плазмы. КТ надпочечников
Обструктивное ночное апное	5-50%	Резистентная АГ; храп; прерывистый сон; задержка дыхания во время сна; дневная сонливость	Ожирение; по Шкале Маллампаги III-IV класс; ночное падение АД	Берлинский опросник качества сна; ночная оксиметрия	Полисомнография, Шкала сонливости Epworth

Мнение по проблеме

Индукцированная лекарственными препаратами и алкоголем	2-4%	Натрий-содержащие антациды; кофеин, никотин, алкоголь, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные контрацептивы, циклоспорин или такролимус; симпатомиметики (деконгестанты, аноретики); кокаин, амфетамин и другие запрещенные наркотические средства; психотропные препараты, стимуляторы эритропоэза; отмена клоидина; травы (эфедра, Ma Huang)	Тремор, тахикардия, потливость (кокаин, эфедрин, ингибиторы моноаминоксидазы), боль в животе (кокаин)	Анализ мочи на лекарственные/наркотические вещества	Ответ на прекращение приема предполагаемого вещества
Нечастые причины					
Феохромоцитома	0,1-1%	Резистентная АГ; гипертонические кризы/кризовое течение АГ; лабильность АД; пульсирующая головная боль, потливость; сердцебиение; бледность; семейный анамнез; образование надпочечников	Ортогнатическая гипертензия	Повышение уровня метанефрина в суточной моче или повышение уровня метанефрина в плазме	КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза
Синдром Кушинга	<1%	Быстрое увеличение массы тела, центральный тип ожирения; мышечная слабость (проксимальные группы мышц); депрессия; гипергликемия/диабет, длительное применение стероидов.	Центральное ожирение, “лунообразное” лицо, гирсутизм, жировые отложения на шее и надключичной области (“бычий горб”), полосы растяжения на коже — стрии	Дексаметазоновая проба (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона)	Анализ суточной мочи на свободный кортизол
Гипотиреоз	<1%	Сухая кожа, непереносимость холода, хриплость голоса, запоры, увеличение массы тела	Медленные движения, снижение рефлексов; холодная, грубая кожа, зоб, отек вокруг глаз (периорбитальной области)	Гормоны щитовидной железы (Т4), тиреотропный гормон	
Гипертиреоз	<1%	Теплая, влажная кожа; непереносимость жары; всплывчивость/эмоциональность; бессонница; диарея; снижение веса; мышечная слабость; тремор	Теплая влажная кожа, мелкий тремор при вытянутых руках, глазные симптомы	Гормоны щитовидной железы (Т4), тиреотропный гормон	Проба с радиоактивным йодом
Коарктация аорты	<1%	Дети, подростки, молодые пациенты с АГ (<30 лет)	АД выше на верхних конечностях чем на нижних ≥ 20 мм рт.ст.; отсутствие/ослабление пульса на нижних конечностях, шум при аускультации в области спины, живота	ЭхоКГ	Узурация ребер на рентгенограмме органов грудной клетки, КТ грудной и брюшной полостей, МРТ ангиография

Первичный гиперпаратиреоз	<1%	Гиперкальцемия, гипофосфатемия		Уровень Ca ²⁺ в сыворотке крови	Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови
Врожденная гиперплазия надпочечников	Редко	АГ и гипокалиемия; вирилизация — недоразвитие мускулатуры у мужчин (дефицит 11 бета гидроксилазы) и первичная аменорея у женщин (недостаточность 17-альфа-гидроксилазы);	Признаки вирилизации	АГ и гипокалиемия с низким/нормальным содержанием альдостерона и ренина	11-бета-гидроксилаза; повышение дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и прогестерона. Снижение уровня андрогенов и эстрогенов. Повышение дезоксикортикостерона и кортикостерона
Псевдогиперальдостеронизм	Редко	Раннее начало АГ, резистентная АГ, гипо-/гиперкалиемия	Нарушения ритма сердца (аритмии)	Низкий уровень альдостерона и ренина	Генетический анализ, выявление метаболитов кортизола в моче
Акромегалия	Редко	Увеличение в размерах кистей и стоп, изменения черепа, головные боли, нарушение зрения, СД	Увеличение в размерах кистей и стоп, изменения черепа, укрупнение надбровных дуг	Повышение уровня соматотропного гормона ≥1 нг/мл при проведении нагрузочной пробы с глюкозой (глюкозотолерантного теста)	Гиперсекреция инсулиноподобного фактора роста-1, МРТ гипофиза

Примечание: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 19

Часто применяемые лекарственные препараты и другие вещества, которые могут приводить к повышению АД [5]

Вещество	Возможные пути коррекции
Алкоголь	Ограничение употребления алкоголя
Амфетамины (например, амфетамин, метилфенидат дексметилфенидат, декстроамфетамин)	Прекращение употребления, либо снижение дозировки
Антидепрессанты (например, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты)	Применение альтернативных препаратов в зависимости от состояния Ограничение тирамин-содержащих продуктов во время применения ингибиторов моноаминоксидазы
Атипичные нейролептики (например, клозапин, оланзапин)	Прекращение употребления, либо ограничить потребление по возможности Рекомендована модификация ОЖ Рассмотреть возможность применения других препаратов, уменьшающих риск развития СД, дислипидемии, ожирения (например, арипипразол, zipрасидон)
Кофеин	Ограничение общего потребления кофеина до <300 мг/сут. Исключить у пациентов с неконтролируемой АГ Употребление кофе пациентами с АГ ассоциировано с внезапным повышением АД (гипертонические кризы); однако длительное употребление кофе не ассоциировано с увеличением АД или ССС
Симпатомиметики (в т.ч. назальные деконгестанты)	По возможности применять короткими курсами (исключить длительный прием), не использовать при тяжелом течении АГ либо неконтролируемой АГ. Рассмотреть возможность альтернативной терапии (например, солевые растворы, назальные кортикостероиды, антигистаминные препараты)
Травяные/растительные препараты (эфедра и др.)	Не употреблять
Иммуносупрессоры/иммунодепрессанты (циклоспорин)	Рассмотреть возможность использования такролимуса, который может уменьшать воздействие на АД
Оральные контрацептивы, особенно эстрогенсодержащие (вызывают АГ у 5% женщин)	Использовать минимальные дозировки (например, 20-30 мкг этинилэстрадиола) либо использовать прогестерон-содержащие препараты, а также использовать альтернативные методы предохранения (например, барьерные методы, внутриматочная контрацепция, воздержание) Не назначать женщинам с неконтролируемой АГ

Нестероидные противовоспалительные препараты	Исключить системное употребление по возможности Рассмотреть возможность использования анальгетиков (например, трамадол, парацетамол) в зависимости от состояния и риска
Наркотические вещества (кокаин, метамфетамин и прочее)	Прекращение или ограничение в применении
Системные кортикостероиды (например, дексаметазон, флудрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон, гидрокортизон)	Исключить или ограничить применение при возможности Использовать альтернативные формы применения (например, ингаляционные, местные формы), если это возможно
Ингибиторы ангиогенеза (например, бевацизумаб) и ингибиторы тирозинкиназы (например, сунитиниб, сорафениб)	Усиление АГТ
Другие: анаболики, эритропоэтин, препараты для снижения массы тела (сибутрамин, фенилпропаноламин)	

Таблица 20

Подходы к применению различных устройств (device) при АГ [1, 5, 10]

ESC/ESH 2013	ACC/AHA 2017	ESC/ESH 2018
При неэффективности МТ может быть рассмотрена денервация почечных артерий и стимуляция барорецепторов	Исследования устройств, которые прерывают симпатическую активность не предоставили достаточных доказательств, чтобы рекомендовать их использование	Терапия с применением устройств не рекомендована, за исключением клинических исследований, до получения дополнительных доказательств их безопасности и эффективности

Применение устройств (device) в терапии АГ

В новых и Европейских, и Американских рекомендациях изменился подход к использованию в лечении АГ устройств: каротидной барорецепторной стимуляции и катетерной абляции почечных симпатических нервов [1, 5, 10]. В настоящее время они к широкому применению не рекомендованы (таблица 20).

Лечение пациентов с АГ с целью снижения СС риска

Пациентам с АГ умеренного риска и более и пациентам с установленными ССЗ изолированная АГТ недостаточно снижает СС риск. Лечение статинами даже на фоне оптимального контроля АД приводит у этих пациентов к снижению риска ИМ на 1/3 и инсульта на 1/4 [1]. Антиагрегантную терапию, особенно низкие дозы аспирина, необходимо назначать с целью вторичной профилактики больным АГ, но не рекомендуются с целью первичной профилактики (пациентам без ССЗ) [1]. Это отмечено в рекомендациях ESC/ESH 2018. В Американ-

ских рекомендациях внимания аспирину и статинам практически не уделяется [5].

Заключение

Профилактика и лечение АГ — крайне актуальная мультидисциплинарная проблема. При анализе новых Европейских и Американских рекомендаций по ведению пациентов с АГ выявлен целый ряд обновлений и особенностей. И в тех, и в других рекомендациях есть свои сильные стороны. Целесообразно обновление отечественных рекомендаций по АГ, в которые необходимо включить достоинства и европейского, и американского подходов.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Пресновой Е. Д., Комиссаровой М. С. и Браун Л. А. за помощь в создании иллюстративного материала к публикации.

Литература/References

1. Willams B, Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults. 2016;1-70. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf>. (13 July 2018) (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В.. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2016;1-70.
3. Storozhakov GI, Reznik EV. Evolution of the National Recommendations for Diagnostics and Treatment of Chronic Heart Failure (VNOK/OSSN) from 2006 to 2009 and their comparative analysis with the international recommendations of ESC and ACC/AHA. Atmosphere. Cardiology news. Journal for practicing doctors. 200;10-6. (In Russ.) Сторожаков Г.И., Резник Е.В. Эволюция Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН ВНОК/ОССН с 2006 по 2009г. и их сравнительный анализ с международными рекомендациями ESC и ACC/AHA. Атмосфера. Новости кардиологии. Журнал для практикующих врачей. 2009;10-6.
4. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP. National recommendations of the VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (third revision). Journal of heart failure. 2010; 3-62. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал сердечная недостаточность. 2010;3-62. doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al., 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):e13-115 doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
6. Cuspidi C, Tadic M., Grassi G. et al. Treatment of hypertension: The ESC/ESH guidelines recommendations. Pharmacol Res. 2018;128:315-21. doi:10.1016/j.phrs.2017.10.003.
7. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. Sprint Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
8. Muntner P, Carey R., Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. Circulation. 2018;137(2):109-18. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.
9. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. N Engl J Med. 2018;378(6):497-9. doi:10.1056/NEJMp1716193.
10. Mancia G, Farad R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press. 2014 Feb;23(1):3-16. doi:10.3109/080370512.014.868629.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



Официальный сайт журнала:

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

Официальный сайт издательства:

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

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

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

Правила для авторов:

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

Политика журнала:

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

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, 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, внёсших 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

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

