

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>

№ 6, 2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27–29 марта 2019 г.
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы.

Новое здание Президиума Российской академии наук
Ленинский проспект, 32А

Подробная информация размещена на официальном веб-сайте
www.cardioproggress.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.rosradio.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
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 6'2018

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

Марцевич С. Ю. (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)

Галевич 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: ogyanov@gnicpm.ru

Издательство:

ООО "Силиция-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.rosradio.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
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.17 6'2018

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

Martsevich S. Yu. (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: oganov@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

Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М.

Сравнительная характеристика нескольких методов оценки артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией

5

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Пономаренко И. В., Сукманова И. А., Елыкомов В. А.

Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска

13

Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В.

Динамика уровней магнемии, структурно-функциональные параметры сердца и особенности аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния

20

Аритмии сердца

Григорян С. В., Азарапetyan Л. Г., Адамян К. Г.

Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий

26

Острое нарушение мозгового кровообращения

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М.,

Загребельный А. В., Дмитриева Н. А.,
Окшина Е. Ю., Акимова А. В., Воронина В. П.,
Лерман О. В., Гладилкина М. П., Красникова Г. И.,
Паламарчук В. Н., Парсаданян Н. Э.,
Чернышова М. И., Белова Е. Н., Кудряшов Е. В.,
Шамалов Н. А., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М.,
Бойцов С. А. от имени рабочей группы

Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения

32

Клинический случай

Алексеева М. А., Вартанов П. В., Асымбекова Э. У.,
Июшина В. И., Шуваев И. П., Бузиашвили Ю. И.

Редкий случай успешной реканализации передней межжелудочковой артерии через маммарно-коронарный шунт у пациента через 15 лет после коронарного шунтирования

39

Эпидемиология и профилактика

Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А.,

Альмиkeyeva А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.
Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей в Российской Федерации на модели Томской области

44

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Andreeva G. F., Deev A. D., Gorbunov V. M.

Comparative analysis of several methods for blood pressure measurement in the morning in patients with arterial hypertension

Acute coronary syndrome and myocardial infarction

Ponomarenko I. V., Sukmanova I. A., Elykomov V. A.

Acute coronary syndrome in young patients: clinical features and risk factors

Miroshnichenko E. P., Ushakov A. V.

Dynamics of magnesemia levels, structural-functional heart parameters and arrhythmia syndrome features in patients with myocardial infarction and undifferentiated connective tissue dysplasia against the background of drug correction with magnesium

Arrhythmias

Grigoryan S. V., Azarapetyan L. G., Adamyan K. G.

Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation

Acute violation of cerebral circulation

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukyanov M. M.,

Zagrebelsky A. V., Dmitrieva N. A.,
Okshina E. Yu., Akimova A. V., Voronina V. P.,
Lerman O. V., Gladilkina M. P., Krasnikova G. I.,
Palamarchuk V. N., Parsadanyan N. E.,
Chernyshova M. I., Belova E. N., Kudryashov E. V.,
Shamalov N. A., Arutyunov G. P., Drapkina O. M.,
Boytsov S. A. on behalf of the working group

Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment

Clinical case

Alekseeva M. A., Vartanov P. V., Asymbekova E. U.,
Ioshina V. I., Shuvaev I. P., Buziashvili Yu. I.

A rare case of successful recanalization of the anterior interventricular artery through a mammary-coronary graft in a patient 15 years after coronary artery bypass grafting

Epidemiology and prevention

Kobyakova O. S., Kulikov E. S., Deev I. A.,

Almikeyeva A. A., Pimenov, I. D., Starovoitova E. A.
Frequency of risk factors for chronic noncommunicable diseases among physicians in Russian Federation on the model of Tomsk Region

Исследования, мета-анализы, регистры

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Гомова Т. А., Дроздецкий С. И., Кудряшов Е. А., Лерман О. В., Пучиньян Н. Ф., Скибицкий В. В. от имени рабочей группы наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"
Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ")

Мнение по проблеме

Токмачев Р. Е., Мухортова М. С., Будневский А. В., Токмачев Е. В., Овсянников Е. С.
Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.
Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан

Обзоры

Смирнова М. Д., Баранова И. В., Фофанова Т. В., Бланкова З. Н., Свирида О. Н., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А.
Какие "новые" факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска?

Саяутина Е. В.
Фиксированные комбинации в современных алгоритмах лечения артериальной гипертензии

Котовская Ю. В., Рогоза А. Н., Орлова Я. А., Посохов И. Н.
Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов

Саранчина Ю. В., Дутова С. В., Килина О. Ю., Ханарин Н. В., Кулакова Т. С.
Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза

Информация

VIII Международный форум кардиологов и терапевтов 27-29 марта 2019г, г. Москва
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2018 году

Research, meta-analyses, registers

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Gomova T. A., Drozdetsky S. I., Kudryashov E. A., Lerman O. V., Puchinyan N. F., Skibitsky V. V. on behalf of the working group of the "PRIORITET" research
Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research)

Opinion on a problem

Tokmachev R. E., Mukhortova M. S., Budnevsky A. V., Tokmachev E. V., Ovsyannikov E. S.
Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics

Deneka I. E., Rodionov A. V., Fomin V. V.
Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan

Reviews

Smirnova M. D., Baranova I. V., Fofanova T. V., Blankova Z. N., Svirida O. N., Ageev F. T., Boytsov S. A.
What "new" factors should be considered when assessing cardiovascular risk?

Sayutina E. V.
Fixed combinations in modern hypertension treatment algorithms

Kotovskaya Yu. V., Rogoza A. N., Orlova Ya. A., Posokhov I. N.
Ambulatory pulse wave monitoring: current and future. Opinion paper of Russian Experts

Saranchina Yu. V., Dutova S. V., Kilina O. Yu., Khanarin N. V., Kulakova T. S.
The role of neutrophils in the pathogenesis of atherosclerosis

Information

VIII International Forum of Cardiologists and Therapists from 27 to 29 March 2019, Moscow
INFORMATION LETTER

Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2018

Сравнительная характеристика нескольких методов оценки артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией

Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сопоставить известные методы изучения артериального давления (АД) в утренние часы и новую методику оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные временные промежутки (ВП), сравнив их воспроизводимость и валидность.

Материал и методы. Проанализирована база данных, содержащая 983 суточных мониторингов АД (СМАД). Анализировали результаты СМАД у больных АГ без серьезных сопутствующих заболеваний на фоне недельной отмены антигипертензивной терапии. Оценивались уровни АД за сут., за день и за ночь, величина и скорость утреннего подъема АД; был предложен новый метод оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП, основанный на расчете среднего уровня АД за следующие ВП: с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч. Для выделения границ ВП была использована кривая скорости нарастания/убывания уровня АД в течение сут. Для оценки воспроизводимости нового метода рассчитывались корреляционные связи между первой и второй группами показателей, рассчитанных по новой методике на основании двух повторных СМАД, проведенных с интервалом 1-2 нед. (n=90). Для изучения валидности нового метода оценки среднего утреннего уровня АД использовался объективный критерий валидации, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), с которым были рассчитаны корреляционные связи для показателей, полученных при помощи новой методики. Были выполнены 98 эхокардиографических исследований на аппарате Acuson 128XP. ИММЛЖ рассчитывался по формуле L. Teichholtz, 1976г.

Результаты. Новый метод оценки среднего утреннего уровня АД обладал хорошей воспроизводимостью в то время как у динамических показателей СМАД (скорость утреннего подъема и величина утреннего подъема) воспроизводимость была низкой. Новая методика оценки утреннего АД характеризовалась высоким уровнем валидности: показатели, полученные при помощи этой методики достоверно коррелировали с критериями валидации: ИММЛЖ и средним дневным уровнем АД.

Заключение. Предложенная новая методика оценки среднего утреннего уровня АД обладала высокими валидностью и воспроизводимостью. Из трех предложенных новой методикой ВП для оценки утренних АД, наиболее оптимальным представляется ВП с 7 до 9 ч. В этот период отмечалась максимальная воспроизводимость показателей, полученных по этой методике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, утренний подъем артериального давления.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):5–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-5-12>

Поступила 28/09-2018

Принята к публикации 03/10-2018



Comparative analysis of several methods for blood pressure measurement in the morning in patients with arterial hypertension

Andreeva G. F., Deev A. D., Gorbunov V. M.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To compare the known methods of blood pressure (BP) measurement in the morning and a new method for estimating the average morning BP for fixed time intervals, comparing their reproducibility and validity.

Material and methods. We analyzed database containing 983 cases of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Results of ABPM in patients with hypertension without severe associated diseases and weekly cancellation of antihypertensive therapy were analyzed. Blood pressure data per 24-hour period, day and night, level and rate of morning BP surge were assessed. In addition, we proposed new method for estimating the average morning BP level for fixed time intervals, based on calculating the average BP level for the following time windows:

from 5:00 to 7:00 a.m., from 7:00 to 9:00 a.m., from 9:00 to 11:00 a.m. To assess the reproducibility of the new method, we determined correlations between the first and second group results calculated by the new method based on two repeated ABPM conducted with 1-2 weeks interval (n=90). To study the validity of the new method for measurement of average morning BP level, we used an objective validation criterion — Left Ventricular Myocardium Mass Index (LVMMI). There were performed 98 echocardiographic tests with the use of Acuson 128XP. LVMMI was calculated using the L. Teichholtz method (1976).

Results. The new method for measurement of average morning BP level had good reproducibility while the reproducibility of dynamic showings of ABMP (level and rate of morning BP surge) was low. A new method for

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-68-47

e-mail: gandreeva@gnicpm.ru

[Андреева Г. Ф.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний. ORCID: 0000-0001-6104-0135, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997].

assessing morning blood pressure was characterized by a high level of validity: the indicators obtained using this technique reliably correlated with the validation criteria: LVMI and the average daily blood pressure level.

Conclusion. The proposed new method for estimating the average morning level of blood pressure has a high level of validity and reproducibility. Time interval from 7 to 9 a. m. seems to be the most optimal. The maximum reproducibility of the showings was noted during this period.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, morning surge in blood pressure.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):5-12
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-5-12

Andreeva G. F. ORCID: 0000-0001-6104-0 135, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997.

Received: 28/09-2018 **Accepted:** 03/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДднвн. — среднее АД с 8:00 до 22:00 ч, АДклн. — АД на визите у врача, АДночн. — средние ночные уровни АД с 0:00 до 6:00 ч, АД 5-7 — среднее АД с 5:00 до 7:00 ч, АД 6-8 — среднее АД с 6:00 до 8:00 ч, АД 7-9 — среднее АД с 7:00 до 9:00 ч, АД 9-11 — среднее АД с 9:00 до 11:00 ч, АД24 — среднее АД за 24 ч, ВП — временные промежутки, ВУП — величина утреннего подъема АД, ВУПутро/ночь — ВУП, рассчитанная как среднее утреннее АД минус минимальное ночное АД, ДАД — диастолическое АД, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, САД — систолическое АД, СКАД — самоконтроль АД, СМАД — суточное мониторирование АД, СУП — скорость утреннего подъема АД, ЭхоКГ — эхокардиография.

Общеизвестно, что утренний временной промежуток (ВП) важен для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этот период фиксируется первый в течение сут. пик и максимальный пик общей и сердечно-сосудистой смертности, повышен риск возникновения инфаркта миокарда, аритмии, инсульта, острого коронарного синдрома [1, 2]. Для больных артериальной гипертензией (АГ) утренние цифры артериального давления (АД) являются предикторами смертности, поражения органов мишеней [3-5].

Необходимо напомнить, что существует несколько методов исследования амбулаторного уровня АД в утренние часы. Условно, все способы оценки утреннего АД можно разделить на две большие группы: первая группа оценивает абсолютные цифры утреннего АД, вторая — динамические показатели утреннего подъема АД — величина утреннего подъема (ВУП), скорость утреннего подъема (СУП) и др. Остановимся более подробно на второй группе методов. В работах, оценивающих степень выраженности утреннего подъема АД у больных АГ, было выявлено, что эти показатели имеют прогностическое значение в отношении кардиоваскулярных осложнений и смертности, поражения органов-мишеней, увеличения толщины интима-медии каротидных артерий [3-5].

В некоторых исследованиях не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований и доказать некоторые предиктивные свойства утреннего повышения АД [6, 7] в большей степени вследствие применения разных методов оценки выраженности утреннего нарастания АД [3-8]. Несмотря на различные подходы в оценке степени нарастания утреннего АД, авторы представленных методов едины в том, что для определения начала утреннего периода надо опираться на дневник пациента (время пробуждения/подъема больного). Субъективизм в оценке этого момента может зависеть от времени года, возраста больного, быстроты реакции пациента и т.д. Все вышесказанное может приводить к недостаточной надежности методик

оценки степени нарастания утреннего АД и нередко к невозможности воспроизвести результаты предшествующих исследований.

В представленной работе для изучения утреннего АД была использована новая методика оценки среднего утреннего АД за фиксированные ВП: с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч. За любой из этих фиксированных ВП, удобный для исследователя, можно вычислить средние утренние уровни АД. Предложенные ВП фиксированы и не связаны с дневником больного. Преимущества этого подхода заключаются в том, что метод лишен субъективизма, который может присутствовать при выделении границ утренних ВП по дневнику больного. Для выделения границ утренних ВП была использована кривая скорости нарастания/убывания величины АД в течение сут. (рисунок 1 в, г). Начиная с 3:00 ч, каждое последующее нарастание/убывание скорости изменения утреннего АД в 2 раза сопровождалось формированием границы очередного ВП (всего четыре): с 3:00 до 5:00, с 5:00 до 7:00, с 7:00 до 9:00, с 9:00 до 11:00 ч. Данная кривая была получена на основании косинор-анализа 983 СМАД. Таким образом, предложенная методика лишена субъективизма и сочетает в себе некоторые качества как скоростных, так и абсолютных характеристик утренних АД.

Цель исследования: сравнить известные методы изучения АД в утренние часы и новую методику оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП, сопоставив их воспроизводимость и валидность.

Материал и методы

Была проанализирована база данных 8 исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, которые имели сходные критерии включения больных и протокол исследования. Для анализа были отобраны 983 СМАД, проведенные при помощи аппаратов SpaceLabs у больных АГ, без серьезных сопутствующих заболеваний на фоне недельной отмены антигипертензивной терапии (АГТ). При формировании базы данных для анализа руководствовались лишь результатами СМАД

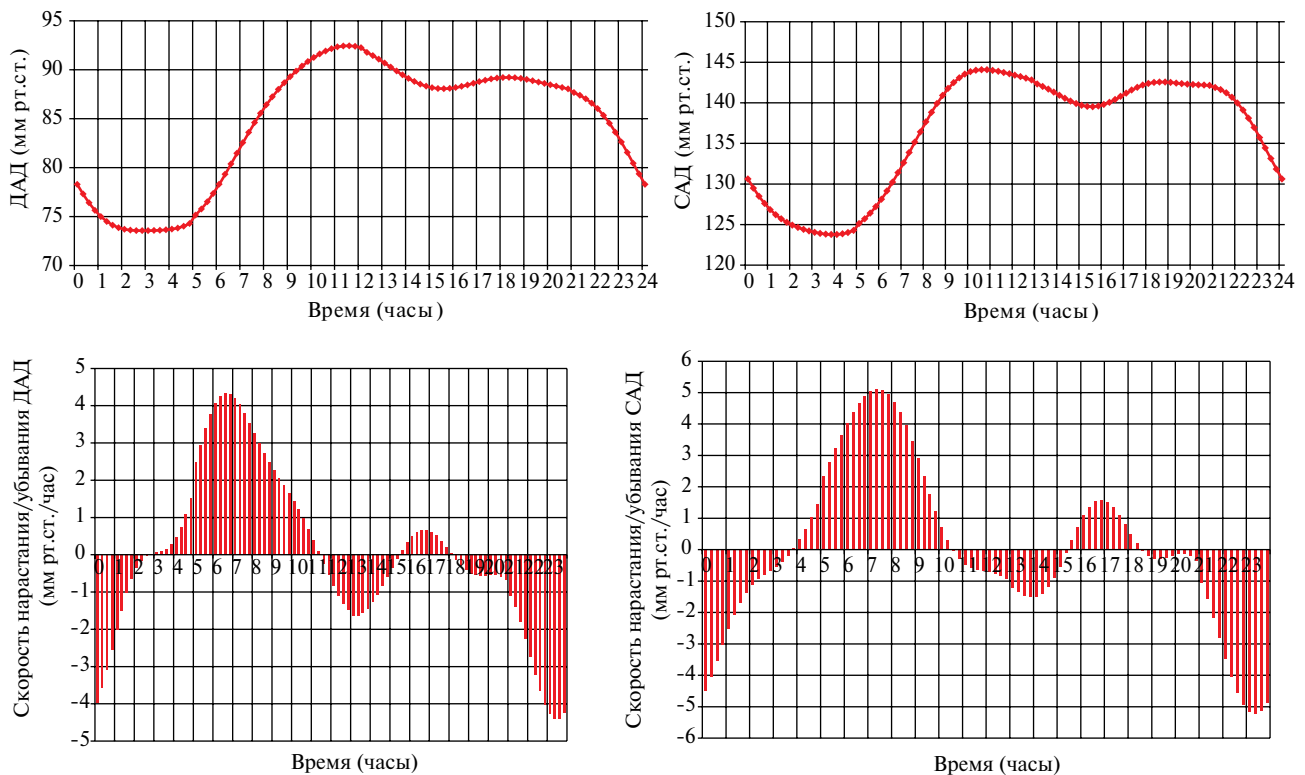


Рис. 1 (а, б, в, г) Суточные кривые динамики ДДАД (а) и САД (б), полученные в результате косинорного анализа, и кривая динамики скорости снижения/нарастания ДДАД (в) и САД (г).

(дневное АД должно было быть $>135/85$ мм рт.ст.), которые соответствовали следующим критериям:

- количество эффективных измерений АД должно было быть не <50 в сут.;
- необходимо, чтобы отсутствовали “пробелы” в протоколах СМАД >1 ч;
- аппараты для СМАД должны были быть установлены утром с 8:00 до 12:00 ч и сняты через сут. в тот же временной интервал;
- возраст больных в пределах 20-80 лет;
- среднее дневное АД должно было быть $>135/85$ мм рт.ст. и не $>180/110$ мм рт.ст.;
- при постановке монитора больной не принимал АГТ терапию в течение нед.

Оценивались традиционные показатели СМАД: средние уровни АД за сут., за дневной — 8:00 до 22:00 ч, за ночной период — 00:00 до 06:00 ч. Для утренних показателей АД рассчитывались величина и скорость утреннего подъема АД (ВУП и СУП, соответственно). ВУП рассчитывалась как: $ВУП = АД_{\max} - АД_{\min}$, за любой вышеперечисленный двухчасовой ВП. Соответственно, $СУП = ВУП / (t \text{ АД}_{\max} - t \text{ АД}_{\min})$, где t составляет время, прошедшее между максимальным и минимальным показателями АД, в пределах вышеперечисленных двухчасовых ВП.

Был предложен новый метод оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП, основанный на расчете среднего уровня АД за следующие ВП: 5:00-7:00 ч (АД 5-7), 7:00-9:00 ч (АД 7-9), 9:00-11:00 ч (АД 9-11) и дополнительный ВП (когда скорость подъема АД максимальна) — с 6:00 до 8:00 ч (АД 6-8). Для выделения границ определенных ВП была использована кривая скорости нарастания/убывания АД в течение сут. (рису-

нок 1 в, г). Построение кривой скорости нарастания/убывания величины АД в течение сут. проходило в 2 этапа. На первом этапе 983 СМАД подверглись косинорному анализу при помощи статистической программы APBM-FIT software [9] с использованием предложенной ниже формулы.

$$F(t) = \text{mesor} + \sum_{i=1}^n \left[\text{amplitude}_i * \cos \left((t - \text{acrophase}_i) \frac{2\pi}{\text{period length}} \right) \right]_i$$

Условные обозначения: n — число гармоник; mesor — величина среднего уровня гармоник; acrophase — время наступления максимума гармоник; amplitude — амплитуда гармоник; period length — период гармоник, $t=24$ часа.

В результате аппроксимации результатов 983 СМАД были получены кривые динамики АД в течение сут., приближенные к косинусоидам с периодом $t=24$ часа (рисунок 1 а, б). На втором этапе, на основании уже построенной кривой, формировалась новая кривая скорости динамики АД в течение сут. (рисунок 1 в, г). Весь утренний промежуток времени (рисунок 1 в, г) продолжался с 3:00 до 11:00 ч — это период, когда скорость подъема АД с 0 достигала максимума, и вновь падала до нуля. Начиная с 3:00 ч, каждое последующее нарастание/убывание скорости изменения утреннего АД в 2 раза сопровождалось формированием границы очередного ВП (всего 4): с 3:00 до 5:00 ч, с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч; оценивались только 3 последние промежутка. Для удобства границы ВП округлены. Был выделен временной интервал с 6:00 до 8:00 ч, когда скорость нарастания АД была максимальной. Обобщающий статистический анализ результатов проводили с помощью программы SAS (версия 6. 15), APBM-FIT software [9].

Для оценки воспроизводимости нового метода рассчитывались корреляционные связи между первой и второй группами показателей, рассчитанных по новой методике на основании 2 повторных СМАД, проведенных с интервалом 1-2 нед. (n=90). Уровень воспроизводимости считался достаточным при наличии достоверных корреляционных связей между результатами двух групп показателей.

Для изучения валидности нового метода оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП использовали следующие критерии валидации: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и средний

уровень дневного АД, с которыми были рассчитаны корреляционные связи для показателей, полученных при помощи новой методики. Было выполнено 98 эхокардиографических исследований (ЭхоКГ) на аппарате Acuson 128XP. ИММЛЖ рассчитывался по формуле L. Teichholtz (1976).

Результаты

Исходные социально-демографические и гемодинамические показатели больных (M±m). Были проанализированы 983 СМАД, 51% СМАД принадлежали женщинам, 49% — мужчинам. Средний возраст больных был 55,4±12,0 года, продолжительность АГ — 12,0±10,7 лет, индекс массы тела — 28,7±4,4 (таблица 1). Средний дневной уровень систолического АД (САД) составил 141,2±15,0, ночной — 124,6±16,3, суточный — 137,5±15,0 мм рт.ст. Для диастолического АД (ДАД): средний дневной уровень АД был 89,2±10,7, ночной — 74,3±10,9, суточный — 85,7±10,4 мм рт.ст. Были проанализированы 983 СМАД по новой методике оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП и рассчитаны средние уровни утреннего АД за следующие ВП: с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч и с 6:00 до 8:00 ч. Кроме того, были вычислены ВУП и СУП для этих ВП. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Построение кривой скорости нарастания/убывания АД в течение сут. Как уже говорилось выше, для выделения границ ВП была использована кривая скорости нарастания/убывания уровня АД в течение сут. (рисунки 1 в, г). Кривая динамики скорости изменений АД в течение сут. была сформирована в 2 этапа. Первый этап включал в себя косинорный

Таблица 1

Исходные утренние гемодинамические показатели у больных стабильной АГ (M±SD)

Показатели СМАД	ДАД (мм рт.ст.)	САД (мм рт.ст.)
АДклин.	94,2±20,4	147,8±18,2
АД24	85,7±10,4	137,5±15,0
АДдневн.	89,2±10,7	141,2±15,0
АДночн.	74,4±10,1	124,6±16,3
АД 5-7	82,0±12,7	132,7±36,6
АД 6-8	81,97±12,77	124,96±16,18
АД 7-9	86,29±12,67	137,75±18,71
АД 9-11	91,7±11,7	144,1±17,0
ВУП 5-7	18,2±9,7	22,7±11,8
ВУП 6-8	21,9±10,3	26,0±12,9
ВУП 7-9	22,8±10,1	28,9±12,7
ВУП 9-11	20,6±10,5	28,4±14,1
СУП 5-7	24,8±16,7	30,5±19,4
СУП 6-8	31,2±25,0	34,6±27,4
СУП 7-9	36,6±33,4	44,2±36,1
СУП 9-11	35,9±36,1	49,7±55,0
ЧСС (уд./мин)	74,9±9,5	74,9±9,5

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Воспроизводимость утренних амбулаторных показателей для ДАД (M±SD)

Показатели ВП	1-е измерение	2-е измерение	Коэффициент корреляции (r) между 1 и 2 измерениями	Достоверность корреляционных связей между 1 и 2 измерениями (p<0,05)
Воспроизводимость утренних уровней ДАД (M±SD мм рт.ст.):				
ДАД 5-7	78,7±10,7	79,7±11,2	0,495	p<0,005
ДАД 6-8	84,7±12,4	86,7±11,2	0,434	p<0,005
ДАД 7-9	92,1±11,8	92,6±11,6	0,874	p<0,0005
ДАД 9-11	95,2±11,3	96,2±11,1	0,720	p<0,0005
Воспроизводимость ВУП для ДАД (M±SD мм рт.ст.):				
ВУП 5-7	18,1±9,3	18,6±1,0	0,118	ns
ВУП 6-8	22,8±9,1	25,1±3,3	0,01	ns
ВУП 7-9	25,1±10,7	26,1±9,0	0,317	p<0,05
ВУП 9-11	18,2±1,1	22,5±0,8	0,081	ns
Воспроизводимость СУП для ДАД (M±SD мм в час):				
СУП 5-7	21,7±15,3	27,3±16,8	-0,075	ns
СУП 6-8	32,7±23,4	33,8±27,5	0,204	ns
СУП 7-9	35,0±23,6	37,0±24,9	0,282	p<0,05
СУП 9-11	28,4±21,7	33,9±26,6	-0,0389	ns

Примечание: ns — недостоверно.

Таблица 3

Воспроизводимость утренних амбулаторных показателей для САД ($M \pm SD$)

Показатели СМАД	1-е измерение	2-е измерение	Коэффициент корреляции (r) между 1 и 2 измерениями	Достоверность корреляционных связей между 1 и 2 измерениями ($p < 0,05$)
Средний уровень САД ($M \pm SD$ мм рт.ст.):				
САД 5-7	128,0 $\pm$ 17,0	130,6 $\pm$ 16,5	0,597	$p < 0,0005$
САД 6-8	134,8 $\pm$ 18,4	137,8 $\pm$ 16,9	0,5412	$p < 0,0005$
САД 7-9	141,3 $\pm$ 19,9	142,6 $\pm$ 20,1	0,819	$p < 0,0005$
САД 9-11	148,4 $\pm$ 17,1	149,2 $\pm$ 15,9	0,744	$p < 0,0005$
Воспроизводимость ВУП для САД ($M \pm SD$ мм рт.ст.):				
ВУП 5-7	23,8 $\pm$ 12,7	20,4 $\pm$ 1,1	0,015	ns
ВУП 6-8	28,3 $\pm$ 13,7	28,9 $\pm$ 14,7	0,145	ns
ВУП 7-9	33,5 $\pm$ 11,1	32,2 $\pm$ 15,6	0,26	$p < 0,05$
ВУП 9-11	28,7 $\pm$ 14,4	29,5 $\pm$ 12,8	0,23	ns
Воспроизводимость СУП для САД ($M \pm SD$ мм в час):				
СУП 5-7	29,3 $\pm$ 18,7	27,7 $\pm$ 18,6	-0,177	ns
СУП 6-8	38,0 $\pm$ 29,5	34,9 $\pm$ 23,8	-0,0461	ns
СУП 7-9	44,0 $\pm$ 33,3	47,7 $\pm$ 40,4	-0,165	ns
СУП 9-11	43,5 $\pm$ 35,6	48,9 $\pm$ 44,9	-0,1397	ns

Примечание: ns — недостоверно.

Таблица 4

Взаимосвязь утренних амбулаторных показателей с ИММЛЖ

Показатели ВП	Коэффициент корреляции (r) между показателями СМАД и ИММЛЖ	Достоверность корреляционных связей
Корреляционные связи среднего утреннего уровня ДАД с ИММЛЖ		
ДАД 5-7	0,24	$p < 0,005$
ДАД 6-8	0,31	$p < 0,005$
ДАД 7-9	0,23	$p < 0,005$
ДАД 9-11	0,23	$p < 0,005$
Корреляционные связи среднего утреннего уровня САД с ИММЛЖ		
САД 5-7	0,27	$p < 0,005$
САД 6-8	0,34	$p < 0,005$
САД 7-9	0,33	$p < 0,005$
САД 9-11	0,28	$p < 0,0005$

анализ 983 СМАД (см. выше) при помощи программы ARBM-FIT software [9]. В результате аппроксимации показателей СМАД были получены две кривые динамики САД и ДАД в течение сут., приближенные к косинусоидам (рисунок 1 а, б). Второй этап характеризовался построением кривых динамики скорости изменения АД в течение сут. (рис. 1 в, г).

Изучение воспроизводимости (или тест-ретестовой надежности) новой методики оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП. Для оценки воспроизводимости нового метода рассчитывались корреляционные связи между первой и второй группами показателей, рассчитанных по новой методике на основании 2 повторных СМАД, проведенных с интервалом 1-2 нед. ($n=90$). Как видно из таблиц 2 и 3, все утренние показатели, характеризующие абсолютные уровни ДАД и САД,

рассчитанные по новой методике, были хорошо воспроизводимы, причем максимальные ее показатели были характерны для промежутка с 7:00 до 9:00 ч.

Для динамических показателей ДАД (ВУП и СУП), воспроизводимость была недостаточной, за исключением временного промежутка с 7:00 до 9:00 ч, причем максимальная воспроизводимость ВУП и СУП отмечалась с 7:00 до 9:00 ч (таблица 2).

Для динамических показателей САД, таких как ВУП, ретестовая надежность была недостоверной, за исключением показателей для ВУП с 7:00 до 9:00 ч. Показатели СУП в утренние часы для САД не обладали достоверной воспроизводимостью (таблица 3).

Изучение валидности метода оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП у больных АГ. Для оценки валидности определялась взаи-

Таблица 5

Взаимосвязь утренних амбулаторных показателей со средним уровнем АД за дневной период

Показатели СМАД за ВП	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность корреляционных связей
I. Корреляционные связи средних утренних уровней ДАД со средним дневным ДАД		
с 5:00 до 7:00 ч	0,58	p<0,005
с 6:00 до 8:00 ч	0,62	p<0,005
с 7:00 до 9:00 ч	0,69	p<0,005
с 9:00 до 11:00 ч	0,58	p<0,005
Корреляционные связи средних утренних уровней САД со средним дневным САД		
с 5:00 до 7:00 ч	0,58	p<0,005
с 6:00 до 8:00 ч	0,63	p<0,005
с 7:00 до 9:00 ч	0,69	p<0,005
с 9:00 до 11:00 ч	0,76	p<0,005

Таблица 6

Воспроизводимость ВУПутро/ночь для САД и ДАД с применением новой методики (M±SD)

Показатели ВП	1-е измерение	2-е измерение	Коэффициент корреляции (r) между 1 и 2 измерениями	Достоверность корреляционных связей между 1 и 2 измерениями (p<0,05)
Воспроизводимость ВУПутро/ночь для ДАД (M±SD мм рт.ст.):				
ВУПутро/ночь 5-7	15,56±7,294	15,649±8,1	0,08	ns
ВУПутро/ночь 6-8	22,87±13,2	22,7±12,2	0,60	p<0,01
ВУПутро/ночь 7-9	27,8±9,8	25,9±9,6	0,26	p<0,05
ВУПутро/ночь 9-11	31,6±10,1	31,7±9,3	0,53	p<0,01
Воспроизводимость ВУПутро/ночь для САД (M±SD мм в час):				
ВУПутро/ночь 5-7	17,9±9,5	17,5±9,2	0,08	ns
ВУПутро/ночь 6-8	26,6±20,5	26,1±18,2	0,70	p<0,01
ВУПутро/ночь 7-9	30,8±13,3	30,2±14,4	0,38	p<0,05
ВУПутро/ночь 9-11	37,2±12,6	35,2±13,6	0,40	p<0,01

Примечание: ns — недостоверно.

мосвязь показателей, характеризующих утреннее АД, рассчитанных по новой методике, с внешним независимым показателем — ИММЛЖ и средним дневным АД, для которых доказаны предиктивные свойства. С этой целью из общей базы данных было выбрано 98 больных, которым выполняли ЭхоКГ. Средние утренние уровни ДАД и САД за фиксированные ВП достоверно коррелировали с ИММЛЖ (таблица 4) и с дневным средним уровнем АД, для которого доказана прогностическая значимость (таблица 5).

Таким образом, метод оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП обладал достоверным уровнем валидности.

Оценка ВУП АД с использованием новой методики, рассчитанной как среднее утреннее АД минус минимальное ночное АД (ВУПутро/ночь). Как указывалось выше, одним из методов оценки степени нарастания АД в утренние часы является способ, основанный на вычислении разности между средним утренним АД (начало утреннего периода на основании дневника больного) и минимальным ночным АД [4]. Среднее утреннее АД, оцененное по новой методике (за исключением ВП с 5:00

до 7:00 ч), можно использовать в качестве референсного при оценке ВУПутро/ночь, причем наилучшая воспроизводимость ВУПутро/ночь была выявлена для ВП 6:00-8:00 ч (таблица 6).

Исходя из сказанного выше, среднее утреннее АД, оцененное по новой методике (за исключением ВП с 5:00 до 7:00 ч) можно использовать в качестве референсного при оценке ВУПутро/ночь.

Обсуждение

В последние годы во многих исследованиях отмечается тенденция к расширению объема анализируемых данных, полученных при помощи СМАД, что связано с тем, что даже при нормальных средних уровнях АД, более подробный анализ показателей СМАД может выявить факторы, повышающие риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [10, 11].

В представленном исследовании был расширен список анализируемых показателей для утренних уровней АД у больных АГ. Это связано с тем, что показатели, характеризующие выраженность повышения уровня АД в утренние часы, имеют прогностическое значение в отношении кардиоваскуляр-

ных осложнений и смертности, поражения органов-мишеней, увеличения толщины интима-медии каротидных артерий [3-5, 8].

В некоторых работах не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований и доказать предиктивные свойства утреннего повышения АД [6, 7]. Одной из основных причин, приведших к подобному результату, является применение разных методов оценки нарастания АД в утренние часы при определении прогноза больных АГ [4-5]. Для изучения динамических характеристик утреннего подъема АД были предложены различные методы [4-7, 12]. Например, в работе [4] рекомендовано 4 способа оценки нарастания АД в утренние часы:

- утреннее АД минус самое низкое ночное АД (среднее из трех измерений, локализованных около самого низкого АД);
- утреннее АД минус среднее из четырех измерений АД, за 2 ч до пробуждения;
- утреннее АД после подъема минус АД за 30 мин перед подъемом в положении лежа;
- утреннее АД минус вечернее АД при применении аппаратов для самоконтроля АД.

Утреннее АД измерялось как среднее из четырех 30-минутных показаний АД, произведенных в течение 2 ч после пробуждения (1 и 2 способ) или подъема (3 способ) пациента. Другими исследователями предложен еще один способ: разность между средними АД в течение 1 ч до и после пробуждения [7]. Было предложено ВУП вычислять как разность между максимальным и минимальным АД в период ± 2 ч от времени пробуждения и подъема пациента — как правило, с 4:00 до 10:00 ч [13].

Представленные исследования показали, что при оценке ВУПутро/ночь все авторы используют среднее утреннее АД в качестве референсного, из которого предлагают вычитать либо минимальное ночное, либо вечернее, либо АД перед пробуждением или подъемом, но единство в расчете среднего утреннего АД отсутствует. Одни исследователи рекомендуют вычислять среднее утреннее АД в течение одного либо 2 ч от момента пробуждения либо подъема пациента. Необходимо отметить, что если утреннее АД оценивается от времени пробуждения, то усредняются цифры АД и в положении лежа и стоя, если же от времени подъема, то усредняются утренние АД только в положении стоя. Вместе с тем, в представленных методиках, для определения начала утреннего периода авторы едины в том, что предлагают использовать дневник пациента. Субъективизм в оценке этого момента может зависеть от времени года, возраста больного, предшествующих событий, быстроты реакции пациента, его самочувствия, внешних причин, дня недели и т.д. Все вышеперечисленное может приводить к недоста-

точной воспроизводимости методов оценки утреннего нарастания АД и результатов предшествующих исследований.

Предложена новая методика оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП — с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч. Предложенные ВП фиксированы и не связаны с дневником больного. Для выделения границ ВП была использована кривая скорости нарастания/убывания уровня АД в течение сут. (рисунок 1 в, г). Новый метод сочетает в себе некоторые качества скоростных и абсолютных характеристик утренних АД, не обладая субъективизмом, который неизбежен при использовании дневника пациента, характеризуется высоким уровнем воспроизводимости и валидности. В качестве удачного примера выделения ВП в утренние часы можно привести работу [14], в которой разбили кривую суточной динамики АД на фиксированные интервалы времени: с 4:00 до 7:00 ч (обозначены как ранние утренние часы) и с 8:00 до 12:00 ч (утренние часы).

Метод фиксированных ВП не нов и широко используется в исследованиях, оценивающих СМАД, совсем не связанных с оценкой утреннего АД. Примером подобного подхода может служить разделение на день и ночь суточной кривой динамики АД при СМАД, предложенный в Европейских рекомендациях 2013 [15]. Независимо от дневника больного, границы для оценки дня и ночи всегда одинаковы для различных больных: дневной ВП с 10:00 до 20:00 ч, ночной — с 0:00 до 6:00 ч. Во многих аппаратах для СМАД день определяется с 7:00 до 23:00 ч и ночь — с 23:00 до 7:00 ч.

Представленный новый метод оценки утреннего АД может применяться в поликлинических условиях, врач может выделить на аппарате для СМАД любой из предложенных ВП и анализировать его динамику, не опираясь на дневники пациента и даже при отсутствии дневника.

Заключение

Новый метод оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП, обладал высокой воспроизводимостью, который значительно превосходил таковую у динамических методов оценки утреннего АД (ВУП и СУП).

Новая методика оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП была валидна.

Воспроизводимость динамических показателей (ВУП и СУП) для четырех, предложенных новой методикой отрезков времени была недостоверной, за исключением ВП с 7:00 до 9:00 ч.

Из четырех, предложенных новой методикой отрезков времени для оценки утренних АД: с 5:00 до 7:00 ч, с 7:00 до 9:00 ч, с 9:00 до 11:00 ч и с 6:00 до 8:00 ч, наиболее оптимальным для изучения

утренних АД представляется ВП с 7:00 до 9:00 ч. В этот период отмечается максимальная и достоверная воспроизводимость показателей, полученных по этой методике.

Среднее утреннее АД, оцененное по новому методу, за исключением ВП с 5:00 до 7:00 ч, можно использовать в качестве референсного при оценке ВУПутро/ночь, причем наилучшая воспроизводимость ВУПутро/ночь была выявлена для ВП 6:00-8:00 ч.

Ограничения исследования. В представленной работе новый метод оценки среднего утреннего уровня АД за фиксированные ВП не была оценена с точки зрения ее прогностического значения. Тем не менее, полученные промежуточные результаты позволяют с высокой степенью вероятности предположить ее прогностическую значимость.

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

Литература/References

1. Rocha AS, Araújo MP, Campos A, et al. Circadian rhythm of hospital deaths: comparison between intensive care unit and non-intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(5):519-23. doi:10.1590/S0104-42302011000500010.
2. Nakashima H, Mashimo Y, Kurobe M, et al. Impact of Morning Onset on the Incidence of Recurrent Acute Coronary Syndrome and Progression of Coronary Atherosclerosis in Acute Myocardial Infarction. *Circ J.* 2017;81(3):361-7. doi:10.1253/circj.CJ-16-0817.
3. Zakopoulos NA, Tsigoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension.* 2005;45:505. doi:10.1161/01.HYP.0000158306.87582.43.
4. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56:765-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
5. Dolan E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: dublin outcome study. *J Hypertens.* 2008;26:S30. doi:10.1038/ajh.2011.58.
6. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension.* 2012;60:34-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
7. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2011;24:796-801. doi:10.1038/ajh.2011.58.
8. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of Stroke by Home "Morning" Versus "Evening" Blood Pressure Values. The Ohasama Study. *Hypertension.* 2006;48:737-43. doi:10.1161/01.HYP.0000240332.01877.11.
9. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 1996;1:347-54.
10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
11. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal Medicine, Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410. doi:10.1016/j.arteri.2013.03.002.
12. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring. Chapter 2. Analysis of various indicators of ABPM. Characteristics of early morning hours. Moscow 2015. ООО Логосфера. p.131-44. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления. Глава 2. Анализ различных показателей СМАД. Характеристики ранних утренних часов. Москва 2015. ООО Логосфера. сс.131-44. ISBN 978-5-98657-051-8.
13. Chazova IE, Ratova LG. The role of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the efficacy of antihypertensive therapy (results of daily monitoring of blood pressure in the CLIP-ACCORD program) *Consilium medicum. Sistemnye gipertenzii.* 2007;1:18-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Consilium medicum. Системные гипертензии.* 2007;1:18-26.
14. Bilo G, Koch W, Hoshide S, Parati G. Efficacy of olmesartan/amlodipine combination therapy in reducing ambulatory blood pressure in moderate-to-severe hypertensive patients not controlled by amlodipine alone. *Hypertension Research.* 2014;37:836-44. doi:10.1038/hr.2014.26.
15. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска

Пономаренко И. В.¹, Сукманова И. А.^{1,2}, Елыкомов В. А.²

¹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Барнаул, Россия

Цель. Изучить клинические особенности и факторы риска (ФР), ассоциированные с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов молодого возраста.

Материал и методы. В исследование включены 474 пациента с ОКС. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 299 пациентов молодого возраста (25-44 года), группу сравнения 175 пациентов среднего и пожилого возрастов (45-74 года). У всех пациентов оценивали клинко-анамнестические данные, показатели общеклинических и биохимических исследований, электрокардиограммы, эхокардиографии и коронароангиографии, изучали традиционные ФР, и у 116 пациентов группы с ОКС молодого возраста определяли полиморфизмы в генах FII G20210-A, FV G1691-A, MTHFR C677-T. Группу контроля составили 53 практически здоровых добровольца.

Результаты. ОКС у пациентов <45 лет в большинстве случаев встречается у мужчин. С возрастом количество женщин, заболевших ОКС, увеличивается, и приближается по численности к мужчинам. По частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом сегмента ST и ИМ без подъема сегмента ST, Q и неQ волновых ИМ различий между пациентами молодого и старших возрастных групп не выявлено. У молодых пациентов чаще встречалась передняя локализация ИМ, у пациентов среднего и пожилого возрастов — задняя. Осложнения ИМ в группе молодых пациентов встречались реже, чем в группе сравнения. У пациентов среднего и пожилого возрастов настоящему острому коронарному событию предшествовала клиника стенокардии, у молодых пациентов чаще всего это был дебют ишемической болезни сердца. Выявлено, что для молодых пациентов больше характерно однососудистое поражение коронарных артерий, для лиц старшего возраста двухсосудистое и многососудистое.

Патология передней нисходящей артерии преобладала в обеих группах обследованных. Большинству пациентов в обеих группах проведена реваскуляризация миокарда. У молодых пациентов чаще, чем у возрастных ИМ развивался вследствие тромбоза коронарной артерии. Причем, при тромботическом поражении коронарного русла в 100% случаев диагностированы полиморфизмы в генах. В результате выполненного логистического регрессионного анализа у пациентов молодого возраста была определена совокупность наиболее значимых ФР, ассоциированных с развитием ОКС: повышение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, увеличение индекса массы тела, факт курения, наличие полиморфизма MTHFR-гомозиготы, отягощенная наследственность в сочетании с курением, с F5-гомозиготой, с MTHFR-гомозиготой, в комбинации с курением и MTHFR-гомозиготой.

Заключение. В результате исследования были выделены клинические особенности и ФР, в большей степени, ассоциированные с развитием ОКС у пациентов <45 лет. Полученные в результате логистического регрессионного анализа результаты могут служить дополнительными показателями, свидетельствующими о риске развития ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, факторы риска, молодой возраст, полиморфизмы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):13–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-13-19>

Поступила 24/09-2018

Принята к публикации 14/11-2018



Acute coronary syndrome in young patients: clinical features and risk factors

Ponomarenko I. V.¹, Sukmanova I. A.^{1,2}, Elykomov V. A.²

¹Altai Regional Cardiology Dispensary. Barnaul; ²Altai State Medical University. Barnaul, Russia

Aim. To study the clinical features and risk factors (RF) associated with the development of acute coronary syndrome (ACS) in young patients.

Material and methods. The study included 474 patients with ACS. Depending on age, patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 299 patients of young age (25-44 years), the comparison group consisted of 175 patients of mean and old age (45-74 years). Clinical and anamnestic data, parameters of general clinical and biochemical tests, electrocardiography, echocardiography and coronary angiography were determined in all patients, and polymorphisms in FII

G20210-A, FV G1691-A, MTHFR C677-T genes were determined in 116 patients. The control group consisted of 53 healthy volunteers.

Results. ACS in patients <45 years old is most common in men. The number of women with ACS increases as elder patient is. The incidence of myocardial infarction (MI) and unstable angina, ST-elevated MI and non ST-segment elevation MI, Q-wave and non-Q-wave MI had no differences between patients of the younger and older age groups. In younger patients, anterior localization of myocardial infarction was more common, in mean and old patients — posterior. Complications of MI in

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 563-43-01

e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru

[Пономаренко И. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения для лечения больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-3903-0552, Сукманова И. А. — ¹д.м.н., зав. кардиологическим отделением для лечения больных с острым инфарктом миокарда, ²доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8328-4050, Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-5423-2067].

young patients were less common than in the comparison group. In patients of mean and old ages, acute coronary event was preceded by a clinic of angina, in young patients most often it was the debut of coronary artery disease. It was revealed that single-vessel coronary lesion is more characteristic for young patients, for the elderly patients — two-vessel and multi-vessel. Pathology of the anterior descending coronary artery prevailed in both groups of patients. Most patients in both groups underwent myocardial revascularization. MI as a result of coronary artery thrombosis happened more often in young patients. The most significant RF associated with the ACS development were: increased total cholesterol and low density lipoproteins, decreased high density lipoproteins, increased body mass index, smoking, polymorphism of MTHFR-homozygote, hereditary tainted with smoking, aggravation in combination with F5-homozygote, hereditary tainted in combination with MTHFR-homozygote, hereditary tainted in combination with smoking and MTHFR homozygote.

Conclusion. We identified clinical features and RF, mostly associated with the development of ACS in patients <45 years of age. The results can serve as additional indicators showed the risk of ACS development.

Key words: acute coronary syndrome, risk factors, young age, polymorphisms.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2018;17(6):13–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-13-19>

Ponomarenko I.V. ORCID: 0000-0002-3903-0552, Sukmanova I.A. ORCID: 0000-0001-8328-4050, Elykomov V.A. ORCID: 0000-0001-5423-2067.

Received: 24/09-2018 **Accepted:** 14/11-2018

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ↓ST — инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, ИМ↑ST — инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПНА — передняя нисходящая артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является основной причиной госпитализации и смертности в мире [1]. Однако не только пожилые пациенты страдают этим заболеванием, у молодых пациентов часто наблюдаются эпизоды нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ИМ) [2]. ИМ реже встречается у молодых людей в возрасте <45 лет, чем у пожилых, но вызывает все больший клинический интерес у молодых людей из-за возможности преждевременной смерти и длительной инвалидности [3]. Механизм и течение ИМ у молодых пациентов, вероятно, отличаются от таковых в пожилом возрасте, и знание этих различий может способствовать профилактике заболевания и улучшению прогноза [3].

У молодых пациентов с преждевременным ИМ реже, чем у пациентов пожилого возраста, встречается коронарный атеросклероз, и большое число ИМ развивается вследствие тромбоза коронарной артерии (КА) [4]. Хотя роль традиционных факторов риска (ФР) является общепризнанной, не менее вероятно, что генетический вклад в развитие ИМ не зависит от традиционных ФР [4]. Следовательно, продолжается дискуссия и растет интерес к распространенности тромбофилии и “новым” ФР у молодых людей, переживших ОКС [5].

Согласно литературе, значительным ФР для развития ИМ может быть полиморфизм 1691G>A гена V фактора свертывания крови (FV), особенно для молодых пациентов, которые имеют нормальные или почти нормальные (<50% стеноза) КА [6]. Считается, что наличие полиморфизма G20210-A гена протромбина в гомозиготной или гетерозиготной форме значительно (в ≥3 раза, а на фоне курения — в ≥40 раз) увеличивает риск развития венозных тромбозов, в т.ч. тромбоза сосудов мозга и сердца, особенно в молодом возрасте [6]. Была

обнаружена ассоциация полиморфизма C677T с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) при анализе популяции жителей Южной Африки [7]. К таким же выводам пришли и другие авторы [8] в результате исследования китайской популяции. Однако информация противоречива, иные авторы в своих исследованиях не обнаружили взаимосвязи этих полиморфизмов с развитием ИМ [6, 9, 10].

До сих пор этиопатогенез ИМ у лиц молодого возраста недостаточно изучен, следовательно, детально не разработаны вопросы ранней диагностики, профилактики и лечения. Изучение особенностей течения ОКС, клинико-гемодинамических параметров, вариантов поражения коронарного русла, а также ФР, ассоциированных с развитием ОКС у молодых пациентов является актуальным для получения дополнительной информации о течении ОКС у молодых с целью возможности своевременной коррекции терапии и индивидуализации профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических особенностей ОКС и ФР, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов молодого возраста.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России и КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер”. До включения в исследование все участники дали письменное информированное согласие.

В исследование включены 474 пациента с подтвержденным ОКС, находившиеся на лечении в отделении для больных с острым ИМ КГБУЗ “Алтайский краевой кар-

диологический диспансер”. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа: 299 пациентов молодого возраста (25-44 года), средний возраст составил $40,3 \pm 0,2$ лет. Эта группа была набрана за период 2012-2017гг. Группа сравнения: 175 пациентов 45-74 лет, средний возраст — $61,12 \pm 0,64$ год, пациентов набирали в течение 2017г. Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрастном диапазоне 25-74 лет с подтвержденным диагнозом ОКС и ангиографическими признаками атеросклеротического поражения КА, а также лица с подтвержденным диагнозом ИМ без ангиографических признаков атеросклеротического поражения КА. Критерии исключения: клинически значимая сопутствующая патология (некоронарогенные заболевания миокарда, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, системные заболевания, острые воспалительные процессы, злокачественные новообразования). Группу контроля составили 53 практически здоровых добровольца в возрасте 25-44 лет, средний возраст — $39,9 \pm 0,79$ лет. Пациенты из группы контроля сопутствующих заболеваний не имели. Данных за ИБС по результатам дополнительных методов исследований в контрольной группе не выявлено.

У всех пациентов оценивали клинко-анамнестические данные, стандартные общеклинические и биохимические исследования, в т.ч. показатели углеводного и липидного обменов. У 116 пациентов с ОКС молодого возраста методом полимеразной цепной реакции оценивались полиморфизмы в генах FII G20210-A, FV G1691-A, MTHFR C677-T (использовался набор “Ампли Прайм ДНК-сорб-АМ”). Кроме электрокардиограммы в 12 отведениях, всем пациентам проведена эхокардиография и коронароангиография (КАГ) на аппарате GeneralElectric для определения степени поражения КА и возможного выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), измерен рост и вес с подсчетом индекса массы тела (ИМТ).

Статистическую обработку результатов проводили, используя программы Statistica 10Rus и MS Excel 2007. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Для выявления ФР развития ОКС использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

Большинство из обследованных пациентов молодого возраста — 259 (86,6%) человек, были мужчины, что оказалось статистически значимо больше, чем в группе сравнения — 101 (57,7%) ($p < 0,001$). Количество женщин было больше во второй группе, чем в первой — 74 (42,3%) vs 40 (13,4%), соответственно, ($p < 0,001$).

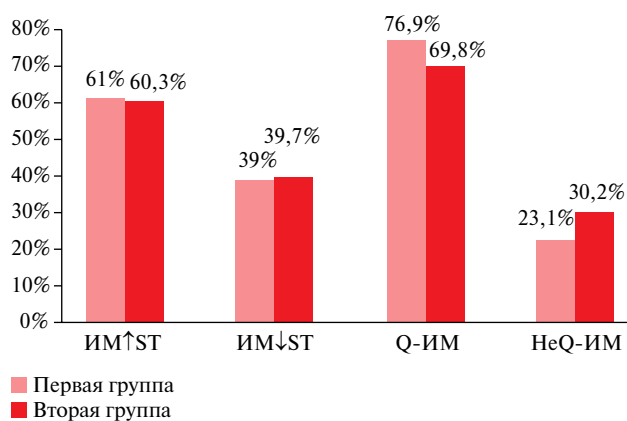


Рис. 1 Типы ИМ.

При изучении клинко-анамнестических показателей обнаружено, что клиника стенокардии чаще предшествовала настоящему ОКС в группе пациентов среднего и пожилого возрастов, тогда как в группе молодых данное событие в большинстве случаев было дебютом заболевания — 68 (38,9% у пациентов среднего и пожилого возраста vs 26 (8,6%) у молодых ($p < 0,001$). Постинфарктный кардиосклероз чаще встречался у пациентов второй группы, чем в первой — 27 (15,4%) vs 15 (5%), соответственно ($p > 0,001$). У 9 (3%) молодых пациентов и 44 (25,1%) ($p < 0,001$) пациентов среднего и пожилого возрастов ранее выполнялись ЧКВ, а у 3 (1%) пациентов первой группы и 16 (9,1%) второй — ранее проводилось коронарное шунтирование ($p < 0,001$). “Атипичную” клинику ОКС имели 25 (8,4%) пациентов молодого возраста и 10 (5,7%) среднего и пожилого ($p = 0,613$).

В структуре ОКС, независимо от возраста, чаще диагностировали ИМ, который был отмечен у 230 (76,9%) молодых пациентов и 126 (72%) лиц среднего и пожилого возрастов ($p = 0,277$). Нестабильную стенокардию имели 69 (23,1%) больных первой группы, и 49 (28%) второй ($p = 0,277$). По количеству ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМ↓ST) различий между сравниваемыми группами не было ($p = 0,945$). Чаще всего пациенты обеих возрастных групп имели Q-волновой ИМ ($p = 0,179$). HeQ-ИМ был выявлен у 53 (23,1%) больных первой группы и 38 (30,2%) второй ($p = 0,179$) (рисунок 1).

У молодых пациентов чаще, чем в группе среднего и пожилого возрастов диагностирован ИМ передней ($p < 0,001$) и нижней ($p = 0,046$) локализации. Больных с ИМ задней локализации было статистически значимо меньше в группе пациентов молодого возраста ($p < 0,001$). Различий между группами по наличию ИМ неуточненной локализации не было выявлено ($p = 0,808$). Высокий боковой ИМ встречался реже, и был диагностирован у 9 (3,9%) молодых пациентов, во второй группе у обследован-

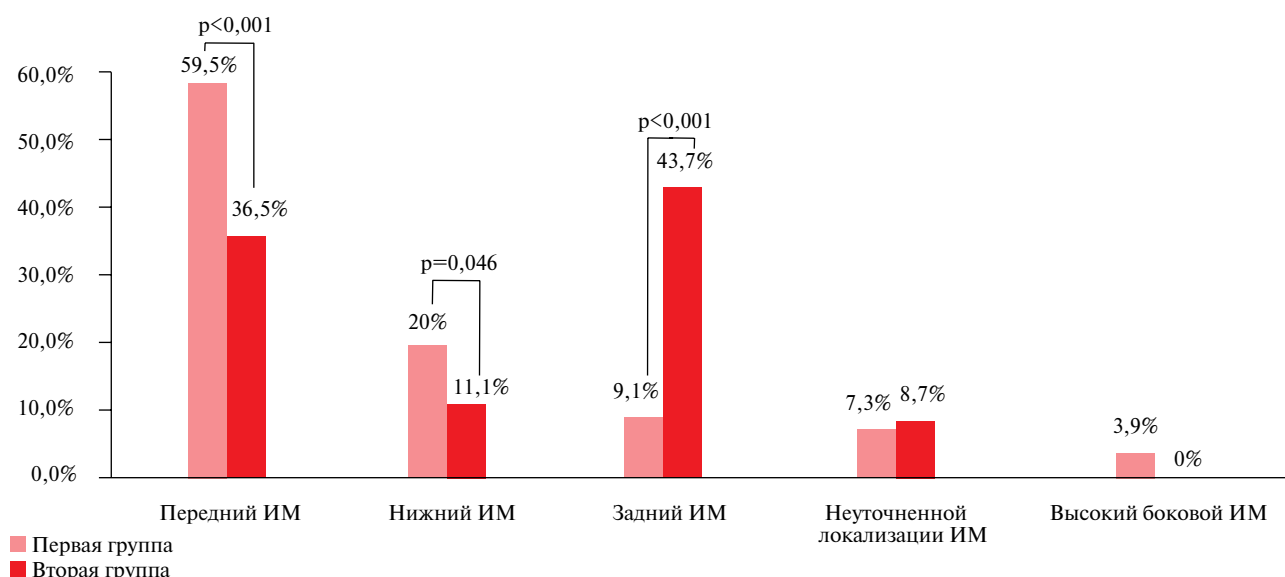


Рис. 2 Локализации ИМ.

Таблица 1

Осложнения ИМ у обследованных пациентов

Наименование показателя	Пациенты с ИМ молодого возраста (n=230)	Пациенты с ИМ среднего и пожилого возрастов (n=126)	p
Killip I, n (%)	201 (87,4)	99 (78,5)	0,042
Killip II, n (%)	17 (7,3)	18 (14,3)	0,057
Killip III, n (%)	8 (3,4)	2 (1,6)	0,486
Killip IV, n (%)	4 (1,7)	7 (5,6)	0,095
Острая аневризма ЛЖ, n (%)	28 (12,1)	18 (14,3)	0,687
Фибрилляция желудочков, n (%)	9 (3,9)	8 (6,3)	0,441
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	21 (9,1)	32 (25,4)	<0,001
Частая желудочковая экстрасистолия, n (%)	1 (0,4)	4 (3,2)	0,103
Преходящая АВ-блокада 2 ст., n (%)	1 (0,4)	0	0,760
Преходящая АВ-блокада 3 ст., n (%)	3 (1,3)	4 (3,2)	0,414
Преходящая СА-блокада 3 ст., n (%)	1 (0,4)	6 (4,8)	0,016
Делириозное нарушение сознания, n (%)	2 (0,8)	11 (8,7)	<0,001

Примечание: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, СА-блокада — синоатриальная блокада, ЛЖ — левый желудочек.

ных больных этой локализации ИМ не было ($p=0,058$) (рисунок 2).

Далее сопоставлены варианты и частота развившихся осложнений ИМ. Отмечено, что осложнения ИМ у пациентов среднего и пожилого возрастов встречаются чаще, чем у молодых. Статистически значимые различия между группами выявлены по преобладающей частоте во второй группе ранней постинфарктной стенокардии ($p<0,001$), синоатриальной блокады 3 степени ($p=0,016$), делириозного расстройства сознания ($p<0,001$) (таблица 1).

Всем пациентам выполнена КАГ. Анализ результатов ангиографии КА показал, что у молодых, чаще чем у пациентов более старшей возрастной категории, встречается однососудистое атеросклеротическое поражение КА ($p<0,001$), в свою очередь двухсосудистое ($p=0,010$) и многососудистое ($p<0,001$) поражение КА преобладало у пациентов второй

группы. У 20 (6,6%) молодых пациентов и у 5 (2,9%) пациентов группы сравнения гемодинамически значимых стенозов КА не выявлено ($p=0,112$). В первой группе у 12 (4%) ($p=0,017$) пациентов диагностирован тромбоз КА, а в двух (0,6%) случаях выявлен ($p=0,726$) спазм инфаркт-связанной артерии, во второй группе таких изменений не было.

Поражение передней нисходящей артерии (ПНА) имело превалирующее значение, поражение ствола левой КА (СтЛКА) у молодых встречалось реже, чем в старшей возрастной группе ($p=0,014$). Значимых различий между группами по частоте поражения правой КА не наблюдалось ($p=0,165$), патология огибающей артерии диагностировалась чаще в группе среднего возраста ($p<0,001$). Два (0,6%) пациента первой группы и 14 (8%) ($p<0,001$) второй имели дистальный вариант поражения коронарного русла (рисунки 3, 4). ЧКВ со стентирова-

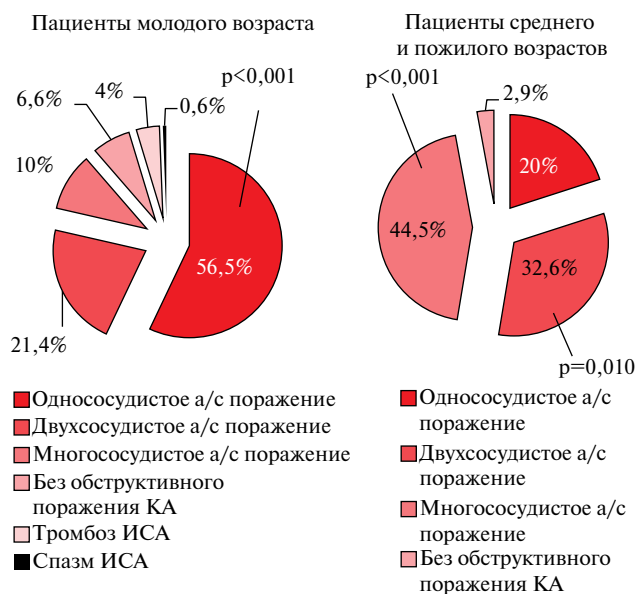


Рис. 3 Особенности ангиографической картины коронарного русла.

Примечание: ИСА — инфаркт-связанная артерия, а/с — атеросклеротическое.

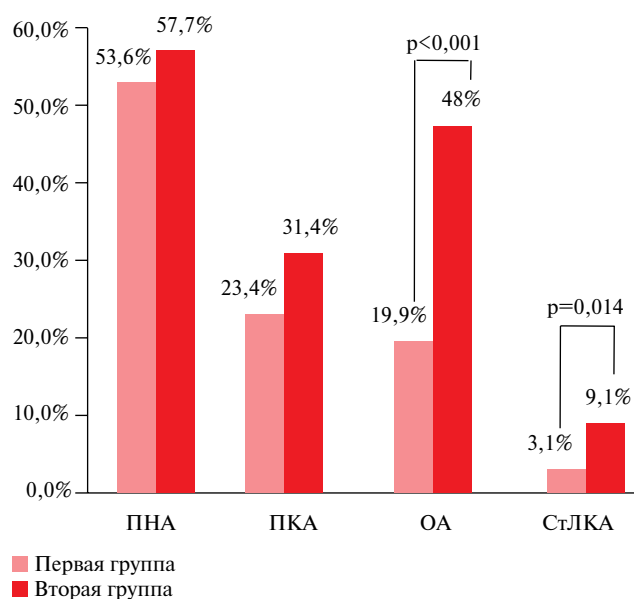


Рис. 4 Особенности ангиографической картины коронарного русла.

Примечание: ОА — огибающая артерия, ПКА — правая КА.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от факта обследования на полиморфизмы

Наименование показателя	Молодые пациенты, не обследованные на полиморфизмы (n=183)	Молодые пациенты, обследованные на полиморфизмы (n=116)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	57 (31,1)	33 (28,4)	0,714
Гипертоническая болезнь, n (%)	81 (44,3)	74 (63,8)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	18 (9,8)	10 (8,6)	0,882
Курение, n (%)	143 (78,1)	80 (69)	0,101
ХС, моль/л	5,89±0,15	5,79±0,10	0,626
ТГ, моль/л	2,2±0,16	2,34±0,11	0,525
ХС ЛНП, моль/л	3,04±0,07	3,09±0,06	0,619
ХС ЛВП, моль/л	0,95±0,02	0,97±0,04	0,623
ИМ, n (%)	143 (78,1)	87 (75)	0,626
Нестабильная стенокардия, n (%)	40 (21,9)	29 (25)	0,626
ИМ↑ST, n (%)	88 (61,5)	53 (61)	0,775
ИМ↓ST, n (%)	55 (38,5)	34 (39)	0,994
Q-ИМ, n (%)	112 (78,3)	65 (74,7)	0,444
НеQ-ИМ, n (%)	31 (21,7)	22 (25,3)	0,771
Атеросклеротическое поражение КА, n (%)	168 (95,1)	95 (78,5)	0,064
Без обструктивного поражения, n (%)	—	12 (17,2)	0,001
Тромбоз, n (%)	7 (3,8)	5 (4,3)	0,925
Спазм, n (%)	2 (1,1)	0	0,688
Однососудистое поражение, n (%)	104 (56,8)	65 (56,1)	0,988
Многососудистое поражение, n (%)	16 (8,7)	14 (12,1)	0,462

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

нием выполнено 197 (65,8%) пациентам молодого возраста и 75 (42,9%) среднего и пожилого возрастов ($p<0,001$). Тромболитическая терапия проведена 56 (39,7%) пациентам молодого возраста и 31 (17,7%) больному группы сравнения ($p=0,879$). Три (1%) молодых пациента и 20 (11,4%) больных старшей возрастной категории были направлены на коронарное шунтирование ($p<0,001$).

На следующем этапе у молодых пациентов оценивали традиционные ФР, а также у 116 лиц молодого возраста с ОКС (методом случайной выборки) исследованы полиморфизмы в генах FII G20210-A, FV G1691-A, MTHFR C677-T. В таблице 2 показано, что различия между группами пациентов в зависимости от факта обследования на полиморфизмы выявлены только по наличию артериальной гипертензии

Таблица 3

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов
с диагностированными и не диагностированными полиморфизмами

Наименование показателя	Молодые пациенты с не диагностированными полиморфизмами (n=35)	Молодые пациенты с диагностированными полиморфизмами (n=81)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	10 (28,6)	23 (28,4)	0,838
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (62,9)	52 (64,2)	0,942
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,9)	9 (11,1)	0,274
Курение, n (%)	23 (65,7)	57 (70,4)	0,780
ИМТ, кг/м ²	27,8±0,42	28,01±0,40	0,756
ХС, ммоль/л	5,25±0,16	6,18±0,19	0,003
ТГ, ммоль/л	2,17±0,10	2,32±0,10	0,371
ХС ЛНП, ммоль/л	2,98±0,07	3,11±0,06	0,210
ХС ЛВП, ммоль/л	0,87±0,02	0,95±0,04	0,205

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 4

Результаты пошаговой логистической регрессии
для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний

Предиктор, включенный в уравнение	Весовой коэффициент регрессии (b)	Статистика Вальда (p)
Эмпирическая константа (a)	14,94	<0,001
ИМТ	0,11	0,047
ОХС	1,67	<0,001
ХС ЛНП	1,58	<0,001
ХС ЛВП	-1,62	0,034
Наследственность	2,74	<0,001
Курение	3,07	<0,001
МТНFR-гомозигота	3,96	<0,001
Наследственность в сочетании с курением	1,73	<0,001
Наследственность в сочетании с F5-гомозиготой	-3,12	<0,001
Курение в сочетании с F5-гомозиготой	-3,41	<0,001
Наследственность в сочетании с МТНFR-гомозиготой	3,37	<0,001
Курение в сочетании с МТНFR-гомозиготой	-1,12	<0,001
Наследственность в сочетании с курением и МТНFR-гомозиготой	0,87	0,002

(p=0,001) и не обструктивному поражению КА (p=0,001) с преобладанием этих особенностей в группе обследованных на мутации в генах. При анализе подгрупп с диагностированными и не диагностированными полиморфизмами в генах статистически значимых различий по традиционным ФР не получено, уровень холестерина (ХС) был выше в подгруппе с диагностированными полиморфизмами (p=0,003) (таблица 3). В группе молодых пациентов с ОКС у одного (0,33%) больного диагностирована гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.

С целью определения совокупности наиболее значимых ФР, ассоциированных с ОКС у обследованных пациентов, с помощью метода проверки статистических гипотез относительно равенства средних и долей были отобраны наиболее значимые факторы, показатели которых определяли значимые различия между группой молодых с ОКС и контрольной группой с вероятностью нулевой гипотезы (p<0,05). В качестве таких факторов были выбраны: отягощенная наследственность, факт

курения, избыточная масса тела, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), наличие гетерозиготного и гомозиготного набора генов FII G20210, FV G1691, МТНFR С677 или их мутационных гомозигот, остальные ФР были исключены ввиду отсутствия значимых различий между пациентами с ОКС и лицами контрольной группы.

Для определения степени взаимосвязи определенных ФР с развитием ОКС с помощью метода бинарной логистической регрессии были получены параметры уравнения:

$$y = a_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n,$$

где: y — значение функции логистической регрессии; a — эмпирическая константа; x₁...x_n — значения предикторов (независимых переменных); b₁...b_n — весовые коэффициенты регрессии, расчет которых является задачей логистической регрессии; n — число предикторов.

Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые факторы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2=41,1$; $p<0,001$) на итоги классификации.

На следующем этапе был проведен пошаговый анализ с исключением незначимых предикторов из расчетов. Анализ адекватности полученной регрессионной модели показан в таблице 4. На основании многофакторного статистического анализа были определены наиболее значимые совокупности факторов, ассоциированные с развитием ОКС у обследованных пациентов молодого возраста. Данной совокупностью ФР оказались: повышение уровня ОХС ($b=1,67$; $p<0,001$), ХС ЛНП ($b=1,58$; $p<0,001$), снижение уровня ХС ЛВП ($b=-1,67$; $p=0,034$), увеличение ИМТ ($b=0,11$; $p<0,047$), факт курения ($b=3,07$; $p<0,001$), наличие полиморфизма МТНFR-гомозигота ($b=3,96$; $p<0,001$), отягощенная наследственность в сочетании с курением ($b=1,73$; $p<0,001$), отягощенная наследственность в сочетании с F5-гомозиготой ($-3,12$; $p<0,001$), отягощенная наследственность в сочетании с МТНFR-гомозиготой ($b=3,37$; $p<0,001$), отягощенная наследственность в комбинации с курением и МТНFR-гомозиготой ($b=0,87$; $p<0,002$).

Обсуждение

Таким образом, обнаружено, что ОКС в молодом возрасте в большинстве случаев встречается у мужчин, с возрастом количество женщин, страдающих ОКС, увеличивается и приближается по численности к мужчинам. По частоте ИМ и нестабильной стенокардии, ИМ $\uparrow$ ST и ИМ $\downarrow$ ST, Q и неQ волновых ИМ различия между группами отсутствовали. У молодых пациентов чаще встречалась передняя локализация ИМ, у пациентов среднего и пожилого возрастов — задняя. В группе молодых пациентов несколько реже встречались осложнения ИМ. В группе среднего и пожилого возрастов настоящему ОКС предшествовала клиника стенокардии, тогда как у молодых пациентов зачастую ОКС был первым проявлением заболевания. По результатам КАГ установлено, что одно-

сосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла характерно для молодых пациентов, тогда как двухсосудистое и многососудистое поражение характерно для лиц среднего и пожилого возрастов. Поражение ПНА имело превалирующее значение в обеих группах, а вот поражение СтЛКА встречалось у молодых реже в сравнении с пожилыми пациентами. Достоверно чаще у молодых, чем у пациентов второй группы ИМ развивался вследствие тромбоза КА. Причем, при тромботическом поражении коронарного русла в 100% случаев диагностированы полиморфизмы в генах. Большинству пациентов обеих групп проведена реваскуляризация миокарда. В результате логистического регрессионного анализа была определена совокупность наиболее значимых ФР, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов молодого возраста: повышение уровня ОХС, ЛНП, снижение уровня ЛВП, увеличение ИМТ, факт курения, наличие полиморфизма МТНFR-гомозигота, отягощенная наследственность в сочетании с курением, с F5-гомозиготой, с МТНFR-гомозиготой, в комбинации с курением и МТНFR-гомозиготой. Таким образом, в результате исследования получено, что мутации в генах FII G20210-A, МТНFR C677-T в комбинации с традиционными ФР увеличивают риск развития ОКС. Не обнаружено взаимосвязи мутации в гене FV G1691-A с развитием ОКС.

Заключение

В результате исследования были определены клинические особенности ОКС у пациентов <45 лет. Полученные данные в ходе логистического регрессионного анализа определили наиболее значимые ФР, ассоциированные с развитием ОКС у молодых пациентов, среди них как традиционные ФР, так и их комбинация с выявленными генными полиморфизмами.

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

Литература/References

1. Zhao W, Zhao SP, Zhao YH. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:531740. doi: 10.1155/2015/531740.
2. Soeiro Ade M, Fernandes FL, Soeiro MC, et al. Clinical characteristics and long-term progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):370-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AQ03381.
3. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;9(14):179. doi:10.1186/1471-2261-14-179.
4. Kaur R, Das R, Ahluwalia J, et al. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients With Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(2):178-83. doi:10.1177/1076029614548058.
5. Maor E, Fefer P, Varon D, et al. Thrombophilic state in young patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(4):474-80. doi:10.1007/s11239-014-1166-2.
6. Çinier G, Öz A, Tekkesin AI, et al. A Young Male Patient With Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. *International Heart J*. 2016;57(5):654-6. doi:10.1536/ihj.16-004.
7. Ramkaran P, Phulukdaree A, Khan S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. *Gene*. 2015;571(1):28-32. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.
8. Chen W, Hua K, Gu, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease in a Chinese Population. *Scandinavian J Immunology*. 2014;80(5):346-53. doi:10.1111/sji.12215.
9. Garakanidza Sopio, Allisio Costa, Alsa Bronza-Rocha, et al. Factor V Leiden G1691and prothrombin G20210A polymorphisms in Georgian arterial thrombosis patients. *Int J Adv Res*. 2017;5(7):1171-5. doi:10.21474/IJAR01/4825.
10. Jiang S, Li J, Zhang Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, hypertension and risk of stroke: a prospective, nested case-control study. *International J Neuroscience*. 2016;127(3):253-60. doi:10.1080/00207454.2016.1183126.

Динамика уровней магнемии, структурно-функциональные параметры сердца и особенности аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния

Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В.

ФГАОУ ВО “Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского”. Симферополь, Российская Федерация

Цель. Оценить взаимосвязь уровней магния сыворотки крови со структурно-функциональными параметрами сердца и характером аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда (ИМ) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния.

Материал и методы. В исследование были включены 112 пациентов с ИМ с зубцом Q. I группу (n=22) составили пациенты с ИМ и НДСТ, которым в дополнение к стандартной базовой терапии с 1-х сут. ИМ назначали препарат магния. II группа (n=30) — пациенты с ИМ и НДСТ, получавшие только базовую терапию. III группа (n=60) — больные ИМ без НДСТ, получавшие стандартную базовую терапию. Группа контроля (n=32) — пациенты без сердечно-сосудистой патологии и без НДСТ. Проведены клиническое и фенотипическое обследования, эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование электрокардиограммы, определение уровня магния сыворотки крови в динамике течения ИМ.

Результаты. У больных ИМ во всех исследуемых группах в 1 сут. ИМ наблюдалось снижение уровня магния в сыворотке крови. Причем такая тенденция сохранялась на протяжении 28 сут. во II и III группах. В I группе больных на фоне проводимой медикаментозной коррекции препаратом магния наблюдалось увеличение уровня магния к 28 сут. ИМ. У больных ИМ с наличием НДСТ выявлено более выраженное увеличение размеров полости левого желудочка, снижение его насосной функции в сочетании с тенденцией к менее выраженному увеличению индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с группой больных ИМ без НДСТ. Развитие

ИМ у больных с НДСТ по сравнению с пациентами без НДСТ характеризуется большей частотой пароксизмальных наджелудочковых нарушений ритма и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Дополнительное включение в лечение ИМ у больных с НДСТ препарата магния способствует снижению частоты наджелудочковых нарушений ритма.

Заключение. У пациентов с ИМ, протекающем на фоне НДСТ изначально имеющаяся гипомагниемия ассоциируется с развитием дезадаптивного варианта постинфарктного ремоделирования сердца, характеризующегося преобладанием процессов дилатации полости левого желудочка со снижением его сократительной способности над процессами гипертрофии миокарда. Прием препарата магния у больных ИМ с НДСТ способствует уменьшению выраженности гипомагниемии и частоты наджелудочковых нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, магний, ремоделирование сердца, нарушения сердечного ритма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):20–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-20-25>

Поступила 19/04-2018

Принята к публикации 14/05-2018



Dynamics of magnesemia levels, structural-functional heart parameters and arrhythmia syndrome features in patients with myocardial infarction and undifferentiated connective tissue dysplasia against the background of drug correction with magnesium

Miroshnichenko E. P., Ushakov A. V.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

Aim. To assess the relationship of serum magnesium levels with the structural-functional heart parameters and the arrhythmic syndrome features in patients with myocardial infarction (MI) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) against the background of drug correction with magnesium.

Material and methods. The study included 112 patients with Q-wave MI. Group I (n=22) consisted of patients with MI and UCTD, who, in

addition to the standard basic therapy, from 1st day of IM took the magnesium drug. Group II (n=30) — patients with MI and UCTD who received only basic therapy. Group III (n=60) — patients with MI without UCTD who received standard basic therapy. The control group (n=32) — patients without cardiovascular pathology and without UCTD. For assessment we used clinical and phenotypic examinations, echocardiography and daily monitoring of the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Miroshnichenko_E_P@i.ua

Тел.: +7 (978) 742-90-78

[Мирошниченко Е. П. — ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-1877-5838, Ушаков А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-7020-4442].

electrocardiogram, determination of serum magnesium level in the course of MI.

Results. We observed a decrease in serum magnesium level in patients with MI in all study groups on the 1st day of MI. Moreover, this tendency persisted for 28 days in the II and III groups. In the first group of patients against the background of the medical correction, an increase in the magnesium level was observed by the 28th day of MI. MI patients with UCTD revealed a more pronounced increase of left ventricular cavity dimensions, a decrease in its pumping ability. We also noted a tendency to a less pronounced increase in the left ventricular mass index compared with the group of patients with MI without UCTD. In addition, the development of MI in patients with UCTD compared with patients without UCTD is characterized by a higher frequency of paroxysmal supraventricular rhythm disturbances and paroxysmal ventricular tachycardia. Magnesium addition to MI treatment in patients with UCTD reduces the frequency of supraventricular arrhythmias.

Conclusion. In patients with MI, which occur on the background of UCTD, the initially existing hypomagnesaemia is associated with the

development of a disadaptive version of the post-infarction cardiac remodeling. Magnesium use in patients with MI and UCTD helps to reduce the severity of hypomagnesaemia and the frequency of supraventricular cardiac rhythm disorders.

Key words: myocardial infarction, undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium, heart remodeling, cardiac arrhythmias.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):20–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-20-25>

Miroshnichenko E. P. ORCID: 0000-0002-1877-5838, Ushakov A. V. ORCID: 0000-0002-7020-4442.

Received: 19/04-2018 **Accepted:** 14/05-2018

ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ПЖТ — пароксизмальная желудочковая тахикардия, НЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ПНТ — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий.

Введение

Структурная неполноценность и снижение регенеративной способности соединительной ткани влияют на характер течения, частоту и тяжесть осложнений при инфаркте миокарда (ИМ), развившемся на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют о развитии мезенхимальной дисплазии на фоне имеющегося хронического дефицита магния в биологических жидкостях, что обуславливает формирование полиорганных нарушений [3].

Следствием полиорганности диспластических нарушений являются нарушения метаболизма коллагена, проявляющиеся развитием малых аномалий сердца в виде пролапса митрального клапана, аномальных хорд левого желудочка, дилатации корня аорты и легочной артерии, формирования аневризм межпредсердной и межжелудочковой перегородки, коронарных артерий, синусов Вальсавы, приводящие к развитию септического эндокардита, нарушений сердечного ритма и проводимости, внезапной сердечной смерти [4, 5].

Немаловажную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности ИМ, играет повышение жесткости сосудистой стенки, которая является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне имеющейся НДСТ [6, 7]. По мнению ряда исследователей на повышение жесткости сосудистой стенки при НДСТ оказывают влияние возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, эндотелиальной дисфункции, а также нарушения регуляции вегетативной нервной системы [8].

Магний дефицит при ИМ развивается в результате активации ренин-ангиотензин-альдо-

стероновой и симпато-адреналовой систем. В то же время гипомagneмизм усугубляет гиперальдостеронизм, приводя к задержке жидкости, снижению сократительной способности миокарда, усугублению вазоконстрикции [9].

В связи с вышеизложенным, для улучшения течения репаративно-восстановительных процессов в сердечной мышце после развития ИМ и оптимизации постинфарктного ремоделирования соединительнотканного матрикса сердца у больных с НДСТ представляется целесообразным использование препарата магния.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В общей сложности обследованы 112 пациентов с ИМ с зубцом Q (Q-ИМ), среди них 26 (23%) женщин и 86 (77%) мужчин.

I группа (n=22) больных ИМ с НДСТ — 21 (95%) мужчина и 1 (5%) женщина; средний возраст $57,32 \pm 1,94$ года, получавших в дополнение к стандартной базовой терапии Магне В6 (магния лактат дигидрат 470 мг + пиридоксин гидрохлорид 5 мг, производство компании “Санofi-Авентис”, Франция) в дозе 2 таблетки 2 раза в сут. с первого дня развития ИМ в течение 6 мес.

II группа — 30 больных ИМ с НДСТ; средний возраст $59,68 \pm 2,35$ года, получавших только стандартную терапию. Из них 6 (20%) женщин и 24 (80%) мужчины.

III группа — 60 пациентов; средний возраст $63,0 \pm 1,82$ года с ИМ без наличия НДСТ, среди которых 19 (32%) женщин и 41 (68%) мужчина.

Среди обследованных больных до индексного события артериальная гипертензия имела место в I группе у 40% больных, во II — у 53%, в III — у 68%; постинфарктный кардиосклероз в I группе имели 4% больных, во II — 7% больных, в III — 10% больных; хроническая сердечная недостаточность до индексного события в I группе наблюдалась у 4% больных, во II — у 7%, в III — у 10% больных; пароксизмальная фибрилляция предсердий в I группе имела место у 9% больных, во II группе — у 17%, в III — у 7%. Ни по одному из приведенных факторов достоверные различия частоты распространения между группами отсутствовали. Группы также не различались между собой по основным антропометрическим, клиническим характеристикам, возрастно-половому составу.

Контрольная группа была представлена 32 практически здоровыми лицами без признаков сердечно-сосудистой патологии: 10 (31%) женщин и 22 (69%) мужчины; средний возраст $52,7 \pm 1,2$ года.

От всех обследованных лиц получено письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми пороками сердца, в т.ч. с пролапсом митрального клапана, сопровождающимся митральной регургитацией, некоронарогенными заболеваниями сердца, злокачественными новообразованиями, болезнями почек и печени с нарушением их функции, острыми и хроническими в стадии обострения инфекционными и воспалительными заболеваниями.

Наряду с оценкой клинико-анамнестических данных проводили стандартные лабораторные исследования, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в динамике, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Лечение ИМ проводилось согласно протоколу лечения больных ИМ с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [10]. Группы обследованных пациентов не различались по частоте использования основных классов препаратов, входящих в стандарт лечения ИМ, а также других лекарственных средств. Тромболизис в I группе проведен у 23% больных, во II группе — в 20% случаях, в III группе — у 33% больных. По частоте назначения тромболизиса группы также достоверно не различались.

Оценка состояния соединительной ткани осуществлялась путем выявления стигм дисэмбриогенеза на основании фенотипической карты, в основу которой легла модифицированная А. И. Мартыновым и соавторами карта М. J. Glesby. Критерием наличия НДСТ служило присутствие ≥ 6 стигм [4].

Определение магния в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом на фотоэлектроколо-

риметре КФК-3 по стандартной методике, указанной в наборе для определения магния “Сімко” (Украина) в 1-е, 14-е и 28-е сут. от начала развития ИМ.

С помощью ЭхоКГ на аппарате EnVisor (компания Philips) определяли следующие параметры: диаметр правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$ОТС = (ТЗСЛЖ + ТМЖП) / КДРЛЖ$.

Индекс массы миокарда (иММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ММЛЖ / S$,

где ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, S — площадь поверхности тела.

При этом ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux RB, и индексировали к площади поверхности тела:

$ММЛЖ = 1,04 \times ((ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ)^3 - КДРЛЖ^3) - 13,6$.

Значения иММЛЖ >125 г/м² у мужчин и >110 г/м² у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ.

Для выявления нарушений ритма и проводимости, эпизодов ишемии назначали суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) по Холтеру (аппарат DiaCard v2.0 Solvaig) на 28 сут. от начала развития ИМ и через 6 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу связи между изучаемыми параметрами, применялся коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена (r). Различия и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$. Различия в частоте распространения изучавшихся факторов между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

Результаты изучения динамики уровня магния в крови у обследованных лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание магния в сыворотке крови больных ИМ на фоне проводимой медикаментозной терапии

Сроки ИМ	Уровень магния в сыворотке крови (ммоль/л) ($M \pm m$)			
	I группа (n=22)	II группа (n=30)	III группа (n=60)	Группа контроля (n=32)
1-е сут.	$0,776 \pm 0,020$	$0,774 \pm 0,016$	$0,770 \pm 0,007^*$	$0,811 \pm 0,011$
14-е сут.	$0,797 \pm 0,038$	$0,800 \pm 0,021^{*\dagger}$	$0,887 \pm 0,020^{*\S}$	
28-е сут.	$0,955 \pm 0,073$	$0,733 \pm 0,015^{*\dagger\P}$	$0,791 \pm 0,019$	

Примечание: * — достоверность отличия от показателя контрольной группы ($p < 0,05$), $\dagger$ — достоверность отличия от показателей в 1-е сут. ИМ ($p < 0,05$), $\S$ — достоверность отличия от показателей на 28-е сут. ИМ ($p < 0,05$), $\P$ — достоверность различия между показателями I группы в соответствующие сроки после развития ИМ ($p < 0,05$), $\ddagger$ — достоверность различия между показателями II и III группами в соответствующие сроки после развития ИМ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Структурно-функциональные характеристики сердца у больных ИМ с и без НДСТ в динамике лечения

Показатель	I группа		II группа		III группа		Группа контроля (n=32) M±m
	M±m		M±m		M±m		
	7 сут. ИМ (n=22)	Через 6 мес. (n=18)	7 сут. ИМ (n=30)	Через 6 мес. (n=22)	7 сут. ИМ (n=60)	Через 6 мес. (n=48)	
ЛП, см	4,25±0,13*	4,20±0,14*	4,27±0,12*	4,32±0,10*	4,27±0,07*	4,30±0,08*	3,77±0,06
КДР ЛЖ, см	5,83±0,18*	5,76±0,18*	5,63±0,13*	5,95±0,09**	5,32±0,09*†§	5,39±0,09*†§	4,99±0,04
КСР ЛЖ, см	4,82±0,18*	4,72±0,19*	4,51±0,14*	4,94±0,08**	4,05±0,09*†§	4,20±0,09*†§	3,45±0,07
ТЗС ЛЖ, см	0,91±0,02*	0,90±0,02*	0,92±0,02*	0,89±0,03*	0,97±0,02	0,99±0,02*†§	0,97±0,02
ТМЖП, см	0,95±0,05	0,92±0,03*	0,93±0,04*	0,92±0,02*	1,06±0,03*†§	1,10±0,03*†§	0,98±0,02
ФВ ЛЖ, %	35,45±1,38*	36,72±1,31*	36,77±1,47*	34,59±1,30*	45,67±0,93*†§	44,37±0,75*†§	59,75±1,01
ПЖ, см	2,39±0,06*	2,35±0,06*	2,18±0,07†	2,30±0,02*	2,22±0,03†	2,23±0,03	2,14±0,04
иММЛЖ, г/м ²	136,11±9,20*	138,87±8,47*	121,89±5,25*	122,57±6,39	130,99±8,01*	128,79±8,89	106,75±3,05
ОТС	0,33±0,02*	0,32±0,01*	0,34±0,02*	0,30±0,01**	0,38±0,01†§	0,38±0,01†§	0,39±0,01

Примечание: * — достоверность отличия от показателя контрольной группы ($p<0,05$), † — достоверность отличия от показателей I группы ($p<0,05$), § — достоверность различия между показателями II и III группами ($p<0,05$), ** — достоверность отличия от показателей на 7-е сут. ($p<0,05$).

В первые сут. ИМ в группе больных с НДСТ и в группе без НДСТ содержание сывороточного магния было ниже, чем в контроле. Через 14 сут. наблюдалось достоверное увеличение сывороточного магния во II и III группах в сравнении с показателями первых сут., причем достоверность различий с I группой и контролем была достигнута только в группе ИМ без НДСТ ($p<0,05$). К 28 сут. ИМ в I группе имело место достоверное увеличение содержания магния в сравнении с показателями на 14 сут. При этом, во II группе происходило достоверное снижение магния в сравнении с показателями на 14 сут., с контролем, так и с показателями I и III групп. При сравнительном анализе динамики уровня магния между II и III группами достоверные различия были выявлены только на 14 и 28 сут. ИМ ($p<0,05$).

Можно предположить, что в исследуемых группах развитие ИМ привело к росту сывороточного содержания магния на 14 сут. заболевания за счет поступления в кровь тканевого магния, являющегося компенсаторным механизмом в ответ на развивающийся магниевый дефицит. Это согласуется с данными литературы о том, что внутриклеточный недостаток магния некоторое время не сопровождается снижением содержания магния в сыворотке крови за счет высвобождения его из депо костей и снижения выведения с мочой [11].

Принимая во внимание отрицательное воздействие дефицита магния на процессы фиброобразования и ремоделирования в ишемизированном миокарде, проведено сравнительное исследование ЭхоКГ показателей у больных ИМ, развившемся на фоне сопутствующей НДСТ и без таковой. Исследование проводили на 7 сут. после развития ИМ и через 6 мес. Показатели, характеризующие структурное и функциональное состояние сердца у обследованных больных, представлены в таблице 2.

Через 6 мес. после развития ИМ, из включенных в исследование пациентов I группы 3 пациен-

тов отказались от повторного обследования, 1 пациент умер от повторного ИМ; во II группе — 6 пациентов отказались от повторного обследования, 2 умерли (1 — от повторного ИМ, 1 — от геморрагического инсульта); в III группе — 9 пациентов отказались от повторного обследования, 3 умерли (2 — в результате повторного ИМ, 1 — от ишемического инсульта).

Анализ результатов исследования структурно-функционального состояния миокарда через 6 мес. после ИМ выявил достоверное увеличение размеров ЛП, КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также снижение ФВ ЛЖ во всех исследуемых группах в сравнении с контролем. При этом, в группах II и III в динамике происходило увеличение размеров ЛП, КСРЛЖ, КДРЛЖ. Однако достоверность различий ($p<0,05$) через 6 мес. после развития ИМ в сравнении с 7 сут. заболевания имела место только в группе больных с НДСТ, не получавших препарат магния: КДРЛЖ увеличился на 6%, КСРЛЖ на 9%. При оценке систолической функции ЛЖ во II группе отмечалось снижение ФВЛЖ по сравнению с 7 сут. на 6%, в III группе на 3%, но при этом достоверность различий во II группе не была достигнута. В группе больных с НДСТ, получавших препарат магния, через 6 мес. после развития ИМ в сравнении с 7 сут., напротив, не наблюдалось увеличения полостей сердца и снижения ФВЛЖ в отличие от групп II и III. При межгрупповом сравнении на 7 сут. наблюдалось достоверное снижение ФВЛЖ в I группе по сравнению с группой III ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении показателей через 6 мес. после развития ИМ достоверное увеличение КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также уменьшение ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТС, ФВ ЛЖ наблюдалось в группе II по сравнению с группой III ($p<0,05$).

Анализируя соотношения структурно-функциональных параметров сердца, следует отметить, что в группе пациентов с ИМ и НДСТ, не получавших

Таблица 3

Показатели СМ ЭКГ у больных ИМ с и без НДСТ в процессе лечения

Показатели	I группа				II группа				III группа			
	28-е сут. (n=22)		6 мес. (n=18)		28-е сут. (n=30)		6 мес. (n=22)		28-е сут. (n=60)		6 мес. (n=48)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ЖЭ	12	55	9	50	19	63	13	59	45	75*	32	67*
Парная ЖЭ	10	45	7	39	15	50	12	55*	28	47	16	33 [†]
НЭ	20	95	13	72*	27	90	20	91*	50	83	32	67 ^{†*}
Парная НЭ	12	55	8	44	24	80*	17	77*	25	42* [†]	20	42 [†]
ПНТ	4	18	2	11	8	27*	5	23*	11	18 [†]	6	13 [†]
ПЖТ	5	23	2	12*	7	23	5	23*	8	13* [†]	2	4 ^{†*}
ФП	7	32	3	17*	11	37	8	36*	12	20* [†]	4	8 ^{†*}

Примечание: * — достоверность отличия от показателей I группы ($p < 0,05$), [†] — достоверность различия между показателями II и III группами ($p < 0,05$), * — достоверность отличия от показателей на 28-е сут. ($p < 0,05$).

магний, в сравнении с I группой, через 6 мес. после ИМ имело место более выраженное увеличение размеров КДРЛЖ (на 3%) и КСРЛЖ (на 5%), снижение ФВ ЛЖ (на 6%).

При изучении взаимосвязей уровня магния крови со структурными и функциональными параметрами сердца при развитии ИМ только во II группе выявлены достоверные корреляции уровня магния на 14 сут. с размерами ЛП ($r = -0,41$; $p < 0,05$) и уровня магния на 1, 14 и 28 сут. ИМ с ФВ ЛЖ ($r = 0,44$; $r = 0,39$; $r = 0,44$, соответственно; все $p < 0,05$).

При СМ ЭКГ на 28 сут. от начала развития ИМ различные нарушения ритма были зарегистрированы у больных ИМ всех исследуемых групп независимо от наличия или отсутствия НДСТ (таблица 3).

Сравнительный анализ на 28 сут. ИМ показал, что у больных II группы по сравнению с группами I и III значительно чаще регистрировались парные наджелудочковые экстрасистолы (НЭ), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНТ). В группе больных ИМ с НДСТ, не получавших препарат магния, по сравнению с больными ИМ без НДСТ достоверно чаще регистрировались пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП). При этом достоверной разницы в частоте ПЖТ и ФП между группой больных ИМ с НДСТ, получавшими препарат магния, и группой II не выявлено. В I группе по сравнению с III группой достоверно чаще регистрировались парные НЭ, ПЖТ и ФП, в то же время в III группе достоверно чаще регистрировались желудочковые экстрасистолы (ЖЭ).

Анализ результатов СМ ЭКГ через 6 мес. после ИМ в сравнении с 28 сут. в I группе выявил достоверное уменьшение частоты НЭ на 24%, ПЖТ на 48%, ФП на 47%. Следует отметить, что в группе пациентов с ИМ и НДСТ, не получавших препарат магния, в отличие от группы I через 6 мес. после ИМ по сравнению с 28 сут. заболевания значимой динамики не наблюдалось. В III группе через 6 мес. по сравнению с 28 сут. ИМ отмечалось снижение частоты НЭ, ПЖТ и ФП (все $p < 0,05$).

При изучении корреляционных взаимосвязей между характеристиками аритмического синдрома и структурно-функциональными параметрами сердца во II группе была отмечена обратная корреляционная связь показателей ФВ ЛЖ с общим количеством ЖЭ ($r = -0,36$; $p = 0,04$), а в III группе прямые корреляционные связи размеров ЛП с общим количеством НЭ ($r = 0,31$; $p = 0,02$), парных НЭ ($r = 0,27$; $p = 0,04$), ФП ($r = 0,27$; $p = 0,04$).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие НДСТ сопровождается гипомagneземией на всем протяжении острого периода ИМ, а степень транзиторной компенсаторной гипермагнеземии в подострую стадию заболевания у таких пациентов выражена в меньшей степени, чем у больных без НДСТ. При этом были выявлены различия в уровнях магния крови и характере их динамики у пациентов с НДСТ на фоне проводимой медикаментозной коррекции и без таковой. К окончанию подострого периода ИМ у пациентов, получавших дополнительно к базовой терапии препарат магния, наблюдалось увеличение содержания магния в сыворотке крови. В группах больных, не получавших препарат магния, как с, так и без НДСТ, к 28 сут. ИМ, напротив, имело место прогрессирование гипомagneземии. Что касается особенностей постинфарктного ремоделирования миокарда у больных с НДСТ, проявляющихся в виде преобладания процессов дилатации ЛЖ и снижения его сократительной способности над процессами компенсаторной гипертрофии миокарда, они вероятно обусловлены изначально существующими генетическими особенностями соединительной ткани в виде ее пониженной жесткости, приводящей к избыточному растяжению соединительнотканного каркаса сердца, особенно в условиях повышенного эндомиокардиального стресса.

Вышеуказанные особенности постинфарктного ремоделирования сердца у больных с НДСТ могут

быть причинами его повышенной электрической нестабильности и, соответственно, развития нарушений ритма сердца. При этом, учитывая наличие корреляции уровней магния крови со структурными и функциональными параметрами сердца при ИМ у больных с НДСТ, можно сделать вывод о роли магниевых дефицита как отдельного фактора, определяющего развитие неблагоприятного варианта постинфарктного ремоделирования сердца и аритмического синдрома у пациентов с этой патологией.

Изучение эффективности препаратов магния при ИМ имеет достаточно долгую и противоречивую историю [12]. Ряд исследований, в т.ч. достаточно большое и известное LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) [13], продемонстрировали снижение смертности при остром ИМ под влиянием магния. В то же время наиболее крупное исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival), включавшее в общей сложности 58050 пациентов [14], не показало положительного влияния введения магния сульфата на выживаемость больных ИМ. Сопоставляя полученные в представленной работе данные с результатами вышеуказанных клинических исследований, следует сказать, что во-первых, в отличие от них, использовалось не однократное внутривенное введение сульфата магния в остром периоде ИМ, а длительное (в течение 6 мес.) получение пациентами перорального препарата магния; во-вторых, препарат назначали пациентам определенной категории, с наличием НДСТ, при которой нарушение магниевых обмена является одним из ключевых факторов патогенеза органических изменений [3]. В настоящем исследовании, учитывая относительно небольшую

выборку пациентов, не ставилась задача оценки влияния препарата магния на такие показатели как смертность, частота повторных острых коронарных событий и другие подобные конечные точки. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования длительной терапии препаратом магния у больных ИМ в сочетании с НДСТ для уменьшения выраженности аритмического синдрома как в остром периоде ИМ, так и в постинфарктном.

Заключение

В 1 сут. развития ИМ имеет место снижение сывороточного уровня магния у больных с и без НДСТ. При этом в группах больных без дополнительной медикаментозной коррекции препаратом магния низкие уровни магния крови сохраняются на протяжении всего острого и подострого периодов ИМ. Наличие фоновой НДСТ при развитии ИМ ассоциируется с ремоделированием сердца, характеризующимся преобладанием дилатационной реакции и снижением сократительной функции ЛЖ над гипертрофическим ответом. Имеющий место при НДСТ дефицит магния ассоциируется с более высокой частотой таких нарушений сердечного ритма как парная НЭ, ПНТ, ПЖТ и ФП. На этом фоне, назначение препарата магния больным ИМ с НДСТ способствует предотвращению развития гипомagneзмии, а также уменьшению частоты наджелудочковых нарушений сердечного ритма.

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

Литература/References

- Yevseyeva ME, Aleynik O.N. Diastolic dysfunction of the left ventricle after myocardial infarction and connective tissue dysplasia. Russian Journal of Cardiology. 2007;5:18-22. (In Russ.) Евсеева М.Е., Алейник О.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани. Российский кардиологический журнал. 2007;5:18-22. doi:10.15829/1560-4071-2007-5-18-23.
- Corol IV, Ivanova LA, Pakhomova AN, Mejninskaya EM. Course of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes and syndrome of cardiac connective tissue dysplasia. Kubanskiy Nauchniy Meditsinskiy Vestnik. 2010;2:43-6. (In Russ.) Король И.В., Иванова Л.А., Пахомова А.Н., Межинская Е.М. Течение острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;2:43-6.
- Gromova OA. Molecular mechanisms of magnesium influence on connective tissue dysplasia. Dysplasia Soedinitelnoy Tkani. 2008;1:25-34. (In Russ.) Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. 2008;1:25-34.
- Zemtsovsky EV. Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart. SPb.: Olga, 2007. p. 80. (In Russ.) Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. с. 80. ISBN:978-5-94158-106-1.
- Trisvetova EL, Yudin O.P. Anatomical characteristics of the heart small anomalies. Dysplasia Soedinitelnoy Tkani. 2008;1:19-20. (In Russ.) Трицветова Е.Л., Юдина О.П. Анатомическая характеристика малых аномалий сердца. Дисплазия соединительной ткани. 2008;1:19-20.
- Belovol AN, Krapivko SA, Kravchun PP. Hypomagnesemia as a predictor of decompensation of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes. Arterialnaya Gipertensiya. 2013;4:35-9. (In Russ.) Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомagneмия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2013;4:35-9. doi:10.22141/2224-1485.4.30.2013.86485.
- Kim LB, Putiatina AN. The dynamics of reparative fibrosis biochemical markers in complicated myocardial infarction. Kardiologiya. 2010;12:10-4. (In Russ.) Ким Л.Б., Путяткина А.Н. Динамика биохимических маркеров репаративного фиброза при осложненном течении инфаркта миокарда. Кардиология. 2010;12:10-4.
- Nedogoda SV, Chalyabi TA. Vascular stiffness and pulse wave velocity: novel cardiovascular complications risk factors and pharmacotherapy targets. Bolesni Serdtsa i Sosudov. 2006;4:22-4. (In Russ.) Недорога С.В., Чалыби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишеней для фармакотерапии. Болезни сердца и сосудов. 2006;4:22-4.
- Cohn JN. Drug therapy: the management of chronic heart failure. N Engl J Med. 2006;335:490-8. doi:10.1056/NEJM19960815335077.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012;33:2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse of related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. Am J Cardiol. 1997;76:768-72. doi:10.1016/S0002-9149(96)00865-X.
- Seelig MS, Elin RJ, Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: still an open question. Can J Cardiol. 1998;14:745-9.
- Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet. 1992;339:1553-8. doi:10.1016/0140-6736(92)91828-V.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1995;345:669-85. doi:10.1016/s0140-6736(95)90865-x.

Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий

Григорян С. В.^{1,2}, Азарпетян Л. Г.^{1,2}, Адамян К. Г.^{1,2}

¹Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. М. Гераци. Ереван;

²Научно-исследовательский институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна. Ереван, Армения

Цель. Выявление и сравнительная оценка значимости клинико-функциональных показателей, характеризующих ремоделирование сердца, а также маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами, способствующими прогрессированию фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Под наблюдением находились 213 больных артериальной гипертензией либо в сочетании с ишемической болезнью сердца, у которых была диагностирована ФП. Для клинико-функциональной оценки различных клинических форм ФП была изучена значимость некоторых клинико-гемодинамических, структурно-функциональных и иммунологических факторов риска ФП. Применяли метод бинарной логистической регрессии и рассчитывали значимость отношения шансов (ОШ) указанных факторов риска.

Результаты. Была создана база данных, состоящая из 33 показателей, характеризующих клинико-гемодинамическое и структурно-функциональное состояния сердца, а также маркеры воспаления и фиброза, значимость которых оказалась неоднозначной в различных клинических группах пациентов с ФП. Обнаружена достаточная информативность значимости ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, которая достоверно возрастает от пароксизмальной формы ФП к персистентной, что свидетельствует о значительной роли гетерогенности проведения импульсов в предсердиях при прогрессировании ФП. Степень значимости структурного ремоделирования как предсердий, так и желудочков также достоверно возрастает при прогрессировании ФП. Что каса-

ется роли маркеров воспаления, то отмечено, что при пароксизмальной форме ФП они имеют статистически достоверную значимость. При персистентной ФП значимость ОШ для маркеров воспаления значительно возрастает, а уже при перманентной ФП их значимость резко снижается, хотя остается в пределах достоверных величин. Оказалось, что значимость ОШ для маркера фиброза достоверно высока в возникновении ФП и в дальнейшем прогрессировании ФП, причем значительно возрастает при перманентной форме ФП.

Заключение. У больных с различными клиническими формами ФП выявлена разная степень электрического и структурного ремоделирования предсердий и желудочков. При этом наблюдается повышение достоверности ОШ маркеров воспаления и фиброза. Однако у больных с перманентной ФП на первый план выходит длительность ФП и резкое увеличение значимости ОШ маркера фиброза.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование сердца, воспаление, фиброз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):26–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-26-31>

Поступила 04/06-2018

Принята к публикации 15/08-2018



Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation

Grigoryan S. V.^{1,2}, Azarapetyan L. G.^{1,2}, Adamyan K. G.^{1,2}

¹Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan; ²L. A. Oganessian SRI of Cardiology. Yerevan, Armenia

Aim. To identify and assess the significance of clinical and functional data characterizing cardiac remodeling, as well as inflammatory and fibrosis markers in patients with various clinical forms that promote the progression of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. We observed 213 patients with arterial hypertension or in combination with coronary artery disease, who were diagnosed with AF. For the clinical and functional assessment of various clinical forms of AF, the significance of certain clinical, hemodynamic, structural, functional, and immunological risk factors for AF was studied. We used the method of binary logistic regression and calculated the significance of the risk factors odds ratio (OR).

Results. We made a database consisting of 33 indicators characterizing the clinical, hemodynamic and structural-functional heart condition, inflammatory and fibrosis markers, the significance of which was ambiguous in various clinical groups of AF patients. We identified enough informativeness of the OR significance for indicators of atrial electrical remodeling, which significantly increases from the paroxysmal AF to the persistent form. It confirms a significant role for the heterogeneity of pulses in the atria during the progression of AF. The degree of structural remodeling of both the atria and ventricles also significantly increases with the progression of AF. We also noted that inflammatory markers have statistically significant role with paroxysmal AF. With persistent AF, the significance of OR for inflammatory markers

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +374(10)288959; 374(91)415123

e-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

[Григорян С. В. — ¹д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, ²зав. отделением аритмологии, ORCID: 0000-0001-9628-106X, Азарпетян Л. Г. — ¹д.м.н., доцент кафедры кардиологии, ²научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-1811-5108, Адамян К. Г. — ¹д.м.н., профессор, академик НАН РА, зав. кафедрой кардиологии, ²научный руководитель базовой, ORCID: 0000-0003-4965-4593].

increases, and with permanent AF, their significance decreases. The significance of the OR in fibrosis marker is significantly high with AF and in the further AF progression, and it significantly increases with the persistent AF form.

Conclusion. We determined different degrees of electrical and structural remodeling of the atria and ventricles in patients with various clinical forms of AF. At the same time, there is an increase in the reliability of OR in inflammatory and fibrosis markers. However, in patients with persistent AF, the duration of AF and increase in the significance of the OR in fibrosis marker come to the fore.

Key words: atrial fibrillation, cardiac remodeling, inflammation, fibrosis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):26–31
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-26-31

Grigoryan S. V. ORCID: 0000-0001-9628-106X, Azarapetyan L. G. ORCID: 0000-0003-1811-5108, Adamyan K. G. ORCID: 0000-0003-4965-4593.

Received: 04/06-2018 **Accepted:** 15/08-2018

АГ — артериальная гипертензия, ВСЕ пика — время замедления скорости раннего диастолического наполнения, ВПР — время изоволюметрического расслабления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, Е/А — отношение Е пика к А пику, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЛП — объем левого предсердия, ОШ — отношение шансов, РЛП — размер левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТСЛЖ — толщина стенки ЛЖ, ТФР-бета1 — трансформирующий фактор роста бета 1, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, частота которого увеличивается с возрастом. ФП имеет склонность к прогрессированию, что приводит к неблагоприятным клиническим исходам: сердечной недостаточности (СН) или тромбоэмболии [1-5]. В основе возникновения и прогрессирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, чему может способствовать артериальная гипертензия (АГ), СН, ишемия, воспаление. Скорость прогрессирования ФП зависит от скорости процесса ремоделирования предсердий, т.е. от скорости прогрессирования основного заболевания или причины ремоделирования сердца. Этому может способствовать воспаление, которое приводит к высвобождению цитокинов и профибротических белков и фиброзу [6, 7]. Процесс хронизации ФП расценивается как плохой прогностический признак: при этом смертность повышается в 2 раза, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых эпизодов увеличивается на 71% [8-10]. Следовательно, клинико-функциональная оценка различных клинических форм ФП является актуальной и информативной, т.к. способствует улучшению не только эффективности терапии ФП, но, что особенно важно, улучшению прогноза заболевания. В связи с этим целью настоящей работы является выявление и сравнительная оценка значимости клинико-функциональных показателей, характеризующих ремоделирование сердца, а также маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами ФП.

Материал и методы

Работа выполнена на базе отделения аритмии НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна в период 2008-2015гг. Критерии включения: АГ при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [11] и/или стабильная стенокардия не выше III функционального класса; наличие

рецидивирующей (пароксизмальной, персистирующей) или перманентной форм ФП [12].

Под наблюдением находились 213 больных АГ либо АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых была диагностирована ФП. Больные были госпитализированы в отделение нарушения ритма сердца НИИ Кардиологии или обследованы амбулаторно, когда больные находились под динамическим наблюдением. Нужно отметить, что из 213 больных с ФП у 71% наблюдались переходы от одной клинической формы в другую. Поэтому у пациентов обращали особое внимание на динамику АГ, количество кризов, наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсультов, изменение электрической активности предсердий, на структурные изменения предсердий и желудочков, маркеры воспаления и фиброза. Эти показатели фиксировались в течение 4-7 лет, следовательно, один и тот же больной мог входить то в пароксизмальную группу, то в персистентную или зафиксирован переход в перманентную форму ФП. Рассматривались возможные причины этих изменений у больного: неконтролируемая АГ, гипертонический криз, появление или усугубление хронической ишемии и т.д. Диагноз ФП был подтвержден после проведения электрокардиографии (ЭКГ) и/или суточного мониторирования ЭКГ. В качестве контрольной группы были обследованы 44 больных АГ и ИБС, аналогичные по полу и возрасту, но без ФП. Лечебные режимы у всех больных включали стандартную терапию (антигипертензивную, антиаритмическую, антиишемическую). Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы исследования: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), Холтер мониторирование ЭКГ, биохимические анализы крови, количественное определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и маркера фиброза — трансформирующего фактора роста — бета 1 (ТФР-бета1). Основываясь на результатах ЭКГ, исследовали показатели желудочковой проводимости QRS, а также показатели электрической активности предсердий Pmax и Pdis. Всем пациентам проводилась ЭхоКГ на аппарате “Medison SONOX-6”. Были определены следующие функциональные характеристики левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем

(КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) и толщина стенки ЛЖ (ТСЛЖ). Были рассмотрены следующие характеристики диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего наполнения (Е пик) ЛЖ и в систолу предсердий (А пик), их отношение (Е/А), время спада пика Е или время замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (ВСЕ пика) и время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (ВИР). ЭКГ и ЭхоКГ обследования выполняли у всех больных при поступлении в стационар, при выписке и при повторных консультациях. В качестве воспалительных маркеров исследовали уровни фибриногена, hsCRP, цитокинов — ИЛ-6, ФНО- α , а также маркера фиброза ТФР-бета1 в сыворотке крови. Уровни цитоки-

нов в плазме крови определялись методом ELISA на анализаторе “StatFax 303 Plus” с использованием коммерческих наборов.

Для математического анализа полученных результатов были использованы пакеты статистических программ SPSS 16.0 и Excel 2013. Для оценки процесса прогрессирования из одной формы ФП в другую был применен метод бинарной логистической регрессии и произведен расчет отношения шансов (ОШ) клинко-функциональных показателей, что позволяет оценить статистическую значимость выявленной связи между определенным исходом и показателем, а также сравнить группы исследуемых по частоте определения этого показателя [13]. Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ), что позволяет делать вывод о статистической значимости выявленной связи между показателем и исходом процесса при уровне значимости $p < 0,05$. Если ОШ > 1 , то это означает, что указанный показатель как фактор риска имеет прямую связь с вероятностью исхода. Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем $< 95\%$ ДИ, тем более существенной, статистически достоверной является выявленная зависимость.

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинко-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с пароксизмальной ФП по отношению к контрольной группе

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,24	0,10-0,58	0,002
Возраст	1,18	1,08-1,28	0,000
САД	1,00	0,94-1,05	0,987
ДАД	1,09	1,01-1,17	0,017
ЧСС	1,03	0,98-1,08	0,182
ГК	1,17	1,07-1,43	0,000
СН	2,04	0,89-0,46	0,089
ТИА	0,65	0,14-2,93	0,583
ИБС	1,16	0,39-3,42	0,788
Pmax	3,92	3,88-3,96	0,000
Pdis	3,91	3,87-3,95	0,000
QRS	0,10	0,96-1,04	0,989
ИМТ	1,03	0,83-1,27	0,753
РЛП	0,86	0,70-1,06	0,167
ОЛП	1,76	1,66-1,88	0,000
КДР	0,92	0,71-1,20	0,558
КДО	0,99	0,94-1,04	0,811
КСО	0,98	0,89-1,08	0,770
ТМЖП	0,94	0,68-1,31	0,751
ТЗСЛЖ	0,96	0,64-1,45	0,877
ОТСЛЖ	1,48	0,00-1,89	0,976
ФВ	1,11	0,94-1,30	0,188
СДЛА	0,97	0,90-1,60	0,979
Е пик	1,00	0,96-1,03	0,959
А пик	1,00	0,93-1,08	0,927
Е/А	1,05	0,04-2,32	0,975
ВСЕ пика	0,99	0,97-1,02	0,777
ВИР	0,99	0,95-1,03	0,661
hsCRP	5,57	3,38-7,87	0,010
ИЛ-6	4,80	2,72-6,88	0,000
ФНО- α	2,56	1,43-4,73	0,000
ТФР-бета 1	0,57	0,00 — 4,2	0,995

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

Результаты и обсуждение

Для оценки структурно-функциональных особенностей сердца у больных с различными клиническими формами ФП была создана база данных, состоящая из 33 показателей, характеризующих клинко-гемодинамическое и структурно-функциональное состояние сердца, а также маркеры воспаления и фиброза, значимость которых оказалась неоднозначной в различных клинических группах ФП. При сравнительном анализе ОШ показателей в группе больных с пароксизмальной ФП по отношению к контрольной группе показано, что значимость ОШ для следующих показателей относительно невысокая, так, для возраста составляет 1,18; ДИ 1,08-1,28 ($p=0,000$), для диастолического артериального давления (ДАД) — 1,09; ДИ 1,01-1,17 ($p=0,017$), для частоты гипертонических кризов — 1,17; ДИ 1,07-1,43 ($p=0,000$), для объема левого предсердия (ОЛП) — 1,76; ДИ 1,66-1,88 ($p=0,000$). Однако для показателей электрического ремоделирования предсердий и маркеров воспаления значимость ОШ значительно возрастает. Для Pmax и Pdis — 3,92; ДИ 3,88-3,96 ($p=0,000$) и 3,91; ДИ 3,87-3,95 ($p=0,000$), соответственно, для hsCRP — 5,57; ДИ 3,38-7,87 ($p=0,010$), для ИЛ-6 — 4,80; ДИ 2,72-6,88 ($p=0,000$) и для ФНО- α — 2,56; ДИ 1,43-4,73 ($p=0,000$) (таблица 1).

Для сравнительной оценки клинко-функциональных характеристик пароксизмальной и персистентной ФП были изучены значимость ОШ некоторых клинко-гемодинамических и структурно-функциональных факторов риска при указанных клинических формах ФП. При персистентной ФП на первый план выходит значимость ОШ для следующих показателей: длительности ФП —

Таблица 2

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с пароксизмальной ФП по отношению к персистентной ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,78	0,35-1,72	0,547
Возраст	1,09	1,02-1,18	0,010
САД	1,01	0,96-1,05	0,675
ДАД	3,06	3,00-5,12	0,046
ЧСС	2,55	1,51-3,09	0,014
ГК	1,66	0,68-4,08	0,262
СН	2,25	0,91-5,54	0,078
ТИА	1,00	0,27-3,69	1,000
ИБС	0,87	0,32-2,38	0,799
Pmax	3,52	3,00-4,05	0,014
Pdis	3,03	3,00-4,06	0,017
QRS	1,03	0,99-1,08	0,125
ИМТ	1,05	0,85-1,30	0,598
РЛП	1,06	0,87-1,30	0,512
ОЛП	4,06	4,00-5,13	0,034
КДР	1,19	0,94-1,51	0,141
КДО	1,06	1,00-1,11	0,026
КСО	1,02	0,93-1,11	0,668
ТМЖП	1,33	0,96-1,84	0,083
ТЗСЛЖ	1,15	0,79-1,68	0,448
ОТСЛЖ	1,31	1,04-2,32	0,014
ФВ	0,84	0,70-1,02	0,079
СДЛА	1,00	0,92-1,08	0,887
Е пик	2,95	1,92-3,99	0,012
А пик	1,07	1,00-1,15	0,043
Е/А	0,00	0,00-0,04	0,000
ВСЕ пика	1,02	0,96-1,04	0,098
ВИР	1,04	1,002-1,08	0,038
hsCRP	5,79	4,37-7,32	0,000
ИЛ-6	1,02	0,99-1,06	0,128
ФНО-α	1,23	1,006-1,50	0,044
ТФР-β ₁	6,39	4,02-8,38	0,005
Длительность ФП	6,07	5,86-7,006	0,002

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

6,07; ДИ 5,86-7,00 (p=0,002), маркеров воспаления и фиброза hsCRP — 5,79; ДИ 4,37-7,32 (p=0,000) и ТФР-β₁ — 6,39; ДИ 4,02-8,38 (p=0,005). Для показателя ОЛП значимость ОШ составляет 4,06; ДИ 4,005-5,13 (p=0,034). Значимость ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, таких как Pmax и Pdis составляет 3,52; ДИ 3,006-4,05 (p=0,014) и 3,03; ДИ 3,007-4,06 (p=0,000), соответственно. Значимость ОШ для таких клинико-гемодинамических показателей как возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС) и ДАД

Таблица 3

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с персистентной ФП по отношению к перманентной ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,87	0,45-1,70	0,695
Возраст	1,15	1,08-1,20	0,000
САД	1,37	1,02-1,51	0,004
ДАД	3,09	2,03-4,16	0,003
ЧСС	5,12	3,07-7,17	0,003
ГК	1,67	0,07-2,36	0,000
СН	1,60	1,02-4,50	0,996
ТИА	5,32	1,95-14,46	0,001
ИБС	4,45	1,52-13,06	0,006
QRS	1,08	1,04-1,12	0,000
ИМТ	1,03	0,87-1,23	0,670
РЛП	4,60	2,33-5,93	0,000
ОЛП	4,06	1,02-6,11	0,002
КДР	1,58	1,29-1,95	0,000
КДО	1,04	1,005-1,08	0,026
КСО	1,23	1,13-1,34	0,000
ТМЖП	1,36	1,02-1,82	0,033
ТЗСЛЖ	0,63	0,44-0,90	0,012
ОТСЛЖ	0,43	0,06-1,65	0,000
ФВ	2,58	1,47-4,71	0,000
СДЛА	1,15	1,07-1,23	0,000
hsCRP	1,47	1,36-3,65	0,000
ИЛ-6	1,83	0,78-3,88	0,000
ФНО-α	0,51	0,40-0,65	0,000
ТФР-β ₁	8,54	3,50-10,50	0,000
Длительность ФП	6,86	4,05-8,12	0,002

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

составляет 1,099, 2,55 и 3,06, соответственно. Значимость ОШ некоторых показателей, характеризующих диастолическую и систолическую функции ЛЖ, находится в пределах 1,04-2,95 (таблица 2).

При сравнении персистентной и перманентной форм ФП на первый план выходит значимость ОШ для показателя длительности ФП — 6,86; ДИ 4,05-8,121 (p=0,002), и, в особенности, значимость ОШ маркера фиброза ТФР-β₁ — 8,54; ДИ 3,50-10,50 (p=0,000). Более того, возрастает значимость таких клинико-гемодинамических показателей как ТИА — 5,32; ДИ 1,95-14,46 (p=0,001), ИБС — 4,45; ДИ 1,52-13,06 (p=0,006), а также ЧСС — 5,12; ДИ 3,07-7,17 (p=0,003) и ДАД — 3,09; ДИ 2,03-4,16 (p=0,003). Значимость ОШ для показателей ОЛП и размера левого предсердия (РЛП) составляет 4,06; ДИ 1,02-6,11 (p=0,002) и 4,60; ДИ 2,33-5,93 (p=0,000), соответственно. Значимость ОШ для некоторых показате-

Таблица 4

Сравнительные результаты значимости ОШ вероятности возникновения и исхода ФП среди различных клинических форм ФП по отношению к контрольной группе

Показатель	Пароксизмальная ФП ОШ, $p < 0,05$	Персистентная ФП ОШ, $p < 0,05$	Перманентная ФП ОШ, $p < 0,05$
Пол	0,24	0,30	0,35
Возраст	1,18, $p = 0,000$	1,06	1,91, $p = 0,014$
САД	1,000	0,98	2,91, $p = 0,001$
ДАД	1,09, $p = 0,017$	1,00	3,90, $p = 0,004$
ЧСС	1,03	0,96	2,80, $p = 0,000$
ГК	1,17, $p = 0,000$	1,56, $p = 0,000$	0,63
СН	2,04	1,09	0,03
ТИА	0,65	0,69	0,12
ИБС	1,16	1,32	1,16
Pmax	3,92, $p = 0,000$	4,81, $p = 0,000$	
Pdis	3,91, $p = 0,000$	4,90, $p = 0,000$	
QRS	0,10	0,97	2,91, $p = 0,000$
ИМТ	1,6	0,97	0,94
РЛП	0,86	3,80, $p = 0,04$	4,51, $p = 0,000$
ОЛП	1,76, $p = 0,000$	3,69, $p = 0,000$	4,65, $p = 0,000$
КДР	0,92	1,76, $p = 0,046$	3,47, $p = 0,000$
КДО	0,99	1,93, $p = 0,019$	3,90, $p = 0,000$
КСО	0,98	0,96	2,78, $p = 0,000$
ТМЖП	0,94	1,69, $p = 0,042$	3,49, $p = 0,000$
ТЗСЛЖ	0,96	0,83	1,17
ОТСЛЖ	1,48	0,84	0,06
ФВ	1,11	1,30, $p = 0,005$	1,97, $p = 0,000$
СДЛА	0,97	0,97	1,84, $p = 0,000$
Е пик	1,001	3,05, $p = 0,012$	-
А пик	1,004	0,93	-
Е/А	1,05	1,05	-
ВСЕ пика	0,99	0,97	-
ВИР	0,99	3,94, $p = 0,016$	-
hsCRP	5,57, $p = 0,01$	6,37, $p = 0,000$	1,65, $p = 0,03$
ИЛ-6	4,80, $p = 0,000$	5,78, $p = 0,000$	0,95
ФНО- α	2,56, $p = 0,000$	5,78, $p = 0,000$	0,95
ТФР- β tal	0,57	3,84, $p = 0,005$	6,91, $p = 0,000$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

лей, характеризующих диастолическую и систолическую функции ЛЖ находится в пределах 1,04-2,58. Особо нужно подчеркнуть, что при перманентной ФП значимость маркеров воспаления резко снижается: hsCRP — 1,47; ДИ 1,36-3,65 ($p = 0,000$) и ИЛ-6 — 1,83; ДИ 0,78-3,88 ($p = 0,000$) (таблица 3).

Не менее интересен факт сравнения показателя ОШ для оценки вероятного исхода ФП у больных с различными клиническими формами ФП (таблица 4). Полученные сравнительные результаты ОШ для клинко-функциональных показателей при различных клинических формах ФП свидетельствуют о том, что значимость многих предикторов для различных клинических форм ФП значительно отличается. Если при пароксизмальной и персистентной формах ФП среди клинко-гемодинамических показателей ОШ значимы для фактора возраста и ДАД, то для перманентной

формы имеют значимость только ОШ для показателей САД и ЧСС. Более того, если количество эпизодов гипертонических кризов значимо при пароксизмальной и персистентной формах ФП, то при перманентной форме ФП роль частоты эпизодов гипертонических кризов значительно снижается. Необходимо отметить достаточную информативность значимости ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, которая достоверно возрастает от пароксизмальной формы ФП к персистентной. Этот факт свидетельствует о ведущей роли гетерогенности проведения импульсов в предсердиях при ФП. Несомненно, что структурное ремоделирование ЛП лежит в основе ключевого механизма патогенеза ФП. Анализ значимости ОШ для показателя степени дилатации ЛП показал, что как при пароксизмальной и персистентной формах ФП, так и перманентной ФП,

значимость ОШ показателей РЛП и ОЛП достоверно возрастает. Что касается функциональных характеристик ЛЖ, т.е. таких как КДР, КДО, КСО и ТСЛЖ, то сравнительный анализ показал, что, если их значимость при пароксизмальной форме ФП не имеет особого значения, но уже при хронизации процесса, т.е. уже при персистентной ФП и особенно при перманентной ФП значимость ОШ для указанных показателей достоверно повышается, что, вероятно, свидетельствует о решающей роли функционального состояния ЛЖ в возникновении и особенно при хронизации процесса ФП. Подобная тенденция прослеживается в отношении значимости ОШ для такого показателя как ФВ. При анализе ОШ для функциональных характеристик диастолической функции ЛЖ, т.е. таких показателей, как Е пик, А пик, отношение Е/А, ВСЕ пика и ВИР оказалось, что указанные показатели при пароксизмальной форме ФП особой значимостью не обладают, однако их значимость достоверно возрастает у больных с персистентной и перманентной формами ФП. Что касается роли значимости ОШ для маркеров воспаления, таких как hsCRP, ИЛ-6, ФНО- α выявлено, что при пароксизмальной форме ФП эти показатели статистически достоверны. Более того, у больных с персистентной ФП значимость ОШ для указанных показателей значительно возрастает, однако при перманентной форме значимость ОШ для маркеров воспаления резко снижается, хотя и остается в пределах значимых величин. И, наконец, анализ значимости ОШ для маркера фиброза ТФР-бета1 показал, что роль этого показателя достоверно высока как в возникновении ФП, так и у больных с персистентной

и перманентной формами ФП. Если значимость ОШ для ТФР-бета1 достаточно высока при персистентной форме, то у больных с перманентной ФП значимость ОШ для этого показателя значительно возрастает.

Заключение

У больных с различными клиническими формами ФП обнаружена разная степень электрического и структурного ремоделирования предсердий и желудочков. Выявлено, что значимость показателей, характеризующих клинико-гемодинамическое и структурно-функциональное состояния сердца, а также маркеров воспаления и фиброза, неоднородна у больных как с пароксизмальной формой ФП, так и при хронизации течения ФП. При сравнительной оценке клинико-функциональных характеристик пароксизмальной и персистентной клинических форм ФП значимость ОШ показателей электрического и структурного ремоделирования ЛП и ЛЖ значительно возрастает. При этом наблюдается также повышение значимости ОШ маркеров воспаления и фиброза. Однако при сравнении клинико-функциональных характеристик персистентной и перманентной ФП уже на первый план выходит длительность ФП, возрастает значимость ОШ клинико-гемодинамических показателей — гипертонические кризы, ТИА, ИБС, а также наблюдается резкое увеличение значимости ОШ маркера фиброза.

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

Литература/References

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Hazarapetyan LG, Grigoryan SV, Adamyan KG. Comparison of the value of inflammation markers and heart remodeling parameters in patients with distinct types of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(3):30-4. (In Russ.) Азарпетян Л.Г., Григорян С.В., Адамян К.Г. Сравнительная оценка информативности маркеров воспаления и показателей ремоделирования сердца у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-30-34.
4. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *European Heart J*. 2016;37(38):2882-9. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
5. Proietti M, Mairesse GH, Goethals P, et al. Belgian Heart Rhythm Week Investigators. A population screening programme for atrial fibrillation: a report from the Belgian Heart Rhythm. *Europace* 2016;May 11 pii:euw069. doi:10.1093/europace/eww069.
6. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2731-8. doi:10.1093/eurheartj/ehs194.
7. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:20-7. doi:10.1097/HCO.0000000000000027.
8. Kanorsky SG. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation : prediction and prevention of progression to permanent form of arrhythmia. *International Journal of heart and cardiovascular diseases*. 2014;2(4):3-11. (In Russ.) Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий: прогнозирование и предупреждение прогрессии к постоянной форме аритмии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014;2(4):3-11.
9. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
10. Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
11. ESC Arterial hypertension management of Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
12. ESC Pocket Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016;56. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
13. Court C, Stevens R, Heneghan C. Against all odds? Improving the understanding of risk reporting. *Br J of General Practice*. 2012;62(96):e220-3. doi:10.3399/bjgp12X630223.

Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения

Марцевич С. Ю.¹, Кутишенко Н. П.¹, Лукьянов М. М.¹, Загребельный А. В.¹, Дмитриева Н. А.¹, Окшина Е. Ю.¹, Акимова А. В.¹, Воронина В. П.¹, Лерман О. В.¹, Гладилкина М. П.², Красникова Г. И.², Паламарчук В. Н.², Парсаданян Н. Э.³, Чернышова М. И.³, Белова Е. Н.¹, Кудряшов Е. В.¹, Шамалов Н. А.⁴, Арутюнов Г. П.⁴, Драпкина О. М.¹, Бойцов С. А.⁵ от имени рабочей группы[#]

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины”

Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ “Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева

Департамента Здравоохранения Москвы”. Москва; ³ГБУЗ “Городская поликлиника № 64 Департамента

Здравоохранения Москвы”. Москва; ⁴ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва; ⁵ФГБУ “Национальный

медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. На базе регистра РЕГИОН-Москва оценить характеристику больных и краткосрочные исходы заболевания у больных, госпитализированных по поводу мозгового инсульта (МИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА).

Материал и методы. В регистр РЕГИОН-Москва с 2012 по 2017гг включены 900 больных, последовательно поступавших в одну из клиник г. Москвы, у которых при госпитализации установлен диагноз МИ или ТИА.

Результаты. Средний возраст всей когорты больных составил 71±15 лет. Женщин было 59,4%, мужчин — 40,6%. Средний возраст женщин был на 7 лет старше, чем средний возраст мужчин. Подавляющее число больных имели сердечно-сосудистые факторы риска или их комбинацию. 75% МИ были ишемическими, 10% — геморрагическими, 2% — смешанного типа, 13% составили ТИА. Больничная летальность в среднем за 5 лет составила в среднем 24,0%. Наблюдался резкий рост больничной летальности в 2014г, что совпало с организацией сосудистого центра, в последующие годы наблюдалось прогрессивное снижение больничной летальности.

Заключение. Развитие МИ у подавляющего числа больных было предсказуемым и определялось наличием сердечно-сосудистых факторов риска или их комбинацией. Организация сосудистого центра привела к расширению показаний к госпитализации и к постепенному снижению больничной летальности.

Ключевые слова: мозговой инсульт, регистр, факторы риска, больничная летальность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Для проведения исследования был выделен научный грант компанией “Пфайзер”. Компания “Пфайзер” никаким образом не влияла на анализ результатов и сделанные в исследовании выводы.

***Рабочая группа регистра РЕГИОН-М:** Акимова А. В., Арутюнов Г. П., Белова Е. Н., Благодатских С. В., Бойцов С. А., Вернохаева А. Н., Висков Р. В., Воронина В. П., Гладилкина М. П., Деев А. Д., Дмитриева Н. А., Драпкина О. М., Загребельный А. В., Квитивадзе Г. К., Кляшторный В. Г., Кокарева И. В., Кудряшов Е. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Матвеева А. Д., Мацкевич Л. А., Митичкин А. Е., Никитина Г. И., Никошнова Е. С., Овсепян М. А., Окшина Е. Ю., Паламарчук В. Н., Парсаданян Н. Э., Порезанова М. В., Семенцов Д. П., Стаховская Л. В., Степина Е. В., Столбоушкина Е. А., Хапаева М. А., Чернышова М. И., Шамалов Н. А.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-32-38>

Поступила 17/08-2018

Принята к публикации 05/10-2018



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sergeymartsevich@mail.ru

Тел.: +7 (916) 164-36-90

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Акимова А. В. — н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-8380-0518, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Гладилкина М. П. — зам. главного врача по клинко-экспертной работе, ORCID: 0000-0002-0204-8396, Красникова Г. И. — врач отделения анестезиологии и реанимации, ORCID: 0000-0001-8237-2788, Паламарчук В. Н. — врач невролог, ORCID: 0000-0002-7792-8945, Парсаданян Н. Э. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Чернышова М. И. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-7257-3471, Белова Е. Н. — программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8169-8919, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2639-9211, Шамалов Н. А. — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, ORCID: 0000-0001-6250-0762, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment

Martsevich S. Yu.¹, Kutishenko N. P.¹, Lukyanov M. M.¹, Zagrebelny A. V.¹, Dmitrieva N. A.¹, Okshina E. Yu.¹, Akimova A. V.¹, Voronina V. P.¹, Lerman O. V.¹, Gladilkina M. P.², Krasnikova G. I.², Palamarchuk V. N.², Parsadanyan N. E.³, Chernyshova M. I.³, Belova E. N.¹, Kudryashov E. V.¹, Shamalov N. A.⁴, Arutyunov G. P.⁴, Drapkina O. M.¹, Boytsov S. A.⁵ on behalf of the working group*

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²F. I. Inozemtsev City Polyclinic. Moscow; ³City Polyclinic № 64. Moscow; ⁴N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁵National medical research center of cardiology. Moscow, Russia

Aim. To assess the characteristics of patients and short-term outcomes of the disease in patients hospitalized for cerebral stroke (CS) based on the REGION-Moscow register.

Material and methods. From 2012 to 2017, 900 patients were included in the REGION-Moscow register, who were consecutively admitted to one of the clinics in Moscow, and in whom CS or transient ischemic attack (TIA) were diagnosed during hospitalization.

Results. The average age of the entire cohort of patients was 71±15 years. Women were 59,4%, men — 40,6%. The average age of women was 7 years more than the average age of men. Cardiovascular risk factors or a combination of them were detected in most patients. About 75% of CS were ischemic, 10% — hemorrhagic, 2% — mixed type, 13% were transient ischemic attack. Hospital mortality on average over the 5 years were 24,0%. There was a sharp increase in hospital mortality in 2014, which coincided with the organization of the vascular center, in subsequent years there was a progressive decrease in hospital mortality.

Conclusion. The development of CS in most patients was predictable and determined mainly by the presence of cardiovascular risk factors or a combination of them. Organization of the vascular center led to a gradual decrease in hospital mortality.

Key words: cerebral stroke, register, risk factors, hospital mortality.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. A research grant from Pfizer was provided for the study. Pfizer did not influence the analysis of the results and the conclusions made in the study.

*REGION-Moscow register working group: Akimova A. V., Arutyunov G. P., Belova E. N., Blagodatskikh S. V., Boytsov S. A., Vernohaeva A. N.,

Viskov R. V., Voronina V. P., Gladilkina M. P., Deev A. D., Dmitrieva N. A., Drapkina O. M., Zagrebelny A. V., Kvitvadze G. K., Klyashtorny V. G., Kokareva I. V., Kudryashov E. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Matveyeva A. D., Matskevich L. A., Mitichkin A. E., Nikitina G. I., Nikoshnova E. S., Ovsepyan M. A., Okshina E. Yu., Palamarchuk V. N., Parsadanyan N. E., Porezanova M. V., Sementsov D. P., Stakhovskaya L. V., Stepina E. V., Stolboushkina E. A., Halaeva M. A., Chernyshova M. I., Shamalov N. A.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32–38
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-32-38>

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Akimova A. V. ORCID: 0000-0002-8380-0518, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Gladilkina M. P. ORCID: 0000-0002-0204-8396, Krasnikova G. I. ORCID: 0000-0001-8237-2788, Palamarchuk V. N. ORCID: 0000-0002-7792-8945, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Chernyshova M. I. ORCID: 0000-0001-7257-3471, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2639-9211, Shamalov N. A. ORCID: 0000-0001-6250-0762, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

Received: 17/08-2018 **Accepted:** 05/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, КИН-1 — карта индивидуального наблюдения, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, РЕГИОН — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения, РЕГИОН-Москва — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар, ФР — факторы риска.

Введение

Мозговой инсульт (МИ), как известно, является значимой медицинской и социальной проблемой, внося существенный вклад в смертность и инвалидность населения [1]. Существенная часть больных умирает в острой стадии болезни [2]. Однако и выжившие больные имеют весьма неблагоприятный прогноз, в первую очередь из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (часто смертельных) и повторного МИ [1, 2].

Особенности развития и исходы острой фазы МИ были изучены в целом ряде российских регистров [3, 4]. Регистр ЛИС-2 (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших МИ) был

первым отечественным регистром, в котором оценивалось не только течение острой фазы МИ, но и проводилось длительное, проспективное наблюдение за больными (до 9 лет). Этот регистр включил больных, перенесших МИ в 2009–2011 гг, когда компьютерная томография еще не стала стандартом диагностики заболевания, и когда не существовало так называемых “сосудистых центров”, призванных радикально улучшить качество стационарного лечения больных [5].

Регистр РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) был организован в более поздние сроки, одна из его частей включила больных, поступавших

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом ОНМК (ТИА и/или МИ), включенных в госпитальную часть регистра РЕГИОН (Москва)

			Женщины	Мужчины	Всего
Общее количество, (n)			535	365	900
Гендерное соотношение (%)			59,4%	40,6%	100,0%
Средний возраст (лет)			73,3±13,9	66,5±13,2*	70,6±14,0
Жизненный статус	Жив	Число живых (n)	402	282	684
		%	75,1%	77,3%	76,0%
		Средний возраст (лет)	71,1±14,5	65,1±13,0*	68,6±14,2
	Умер	Число умерших (n)	133	83	216
		%	24,9%	22,7%	24,0%
		Средний возраст (лет)	80,1±9,1	71,4±12,8*	76,8±11,5

Примечание: * — $p \leq 0,05$ — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

с МИ в стационар в период организации сосудистых центров и после их создания [6].

Представленная публикация является первой, в которой приводятся данные по всем больным, включенным в госпитальную часть регистра РЕГИОН, оценивается их клиническая характеристика и исходы стационарного этапа лечения.

Материал и методы

Подробно протокол всего регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [6]. В представленной статье описана часть исследования, проводившаяся в г. Москва (РЕГИОН-Москва). В нее включали всех больных, госпитализированных за период с 1 января 2014г по 30 апреля 2017г в отделение анестезиологии/реанимации для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), а в последующем в неврологическое отделение для больных с ОНМК регионально-сосудистого центра городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева Департамента Здравоохранения г. Москвы, у которых в стационаре был установлен диагноз ишемического или геморрагического МИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА), и у которых адрес проживания соответствовал прикреплению к городской поликлинике № 64 и двум ее филиалам (городские поликлиники № 122 и № 18), согласно информации в истории болезни. Всего в регистр за указанный период были включены 900 больных.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России.

Исследование состояло из двух этапов [6]: ретроспективного, включавшего анализ историй болезни всех госпитализированных больных с установленным диагнозом ОНМК за указанный выше период, и проспективного, выполнявшегося на базе поликлиники № 64. Детали проспективного этапа и его результаты будут представлены в отдельных публикациях.

На ретроспективном этапе исследования всю информацию о включенных в регистр пациентах переносили из историй болезни в специально разработанную для этого исследования карту индивидуального наблюдения (КИН-1), в которую вносили: основные клинические

показатели (пол, масса тела, возраст); данные анамнеза; факторы риска (ФР) основного заболевания; сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания; проводимое на догоспитальном этапе лечение; объем клинического и клинико-лабораторного обследования и лечения во время госпитального периода. В КИН-1 также отражались врачебные рекомендации в отношении дальнейшего лечения и коррекции основных сердечно-сосудистых ФР, предоставленные пациентам при выписке из стационара.

Сведения о ФР и перенесенных ранее заболеваниях вносили в КИН-1 лишь в случае упоминания о них в историях болезни, в противном случае считалось, что эти показатели отсутствовали.

Зафиксированный в госпитальной части регистра РЕГИОН-Москва МИ был назван референсным, в дальнейшем, при проспективном наблюдении за больными, динамика заболевания отслеживалась именно с момента перенесения референсного МИ.

Статистический анализ для результатов, представленных в настоящей публикации, выполнен с помощью стандартных методов описательной статистики.

Результаты

В таблице 1 представлены показатели по полу и возрасту всех включенных в регистр РЕГИОН-Москва 900 больных. Женщин в когорте было существенно больше, чем мужчин, однако их возраст в среднем был почти на 7 лет старше. Госпитальная летальность на весь период наблюдения составила 24,0%, женщины умирали несколько чаще, чем мужчины, однако эти различия были несущественными.

В таблице 2 отражены данные, характеризующие “портрет” больного МИ: факторы сердечно-сосудистого риска, сопутствующие состояния и заболевания. Из таблицы следует, что такой фактор как курение практически не подлежит анализу: почти у половины больных сведения о нем отсутствовали. Что касается отягощенной наследственности и нарушений липидного обмена, то упоминания о них в большинстве историй болезни отсутствовали, что вовсе не исключает их наличие у больных. Ожирение и сахарный диабет были выявлены примерно у каждого пятого больного.

Таблица 2

ФР сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания у 900 больных

Факторы сердечно-сосудистого риска	Да	Нет	Нет данных
Курение (факт курения)	104 (11,6%)	385 (42,7%)	411 (45,7%)
Указание на отягощенную наследственность в анамнезе	10 (1,1%)	890 (98,9%)	-
Ожирение в анамнезе	193 (21,4%)	707 (78,6%)	-
Гиперхолестеринемия в анамнезе	58 (6,4%)	842 (93,6%)	-
Сахарный диабет в анамнезе	181 (20,1%)	719 (79,9%)	-

Сердечно-сосудистые и другие заболевания

	Да	Нет
АГ в анамнезе	856 (95,1%)	44 (4,9%)
Мозговой инсульт в анамнезе	216 (24,0%)	684 (76,0%)
ТИА в анамнезе	21 (2,3%)	879 (97,7%)
ИБС в анамнезе	517 (57,4%)	383 (42,6%)
Первичный инфаркт миокарда	177 (19,7%)	723 (80,3%)
Повторный инфаркт миокарда	20 (2,2%)	880 (97,8%)
ХСН в анамнезе	164 (18,2%)	736 (81,8%)
Фибрилляция предсердий	268 (29,8%)	632 (70,2%)
Пороки сердца в анамнезе	27 (3,0%)	873 (97,0%)
Хронические заболевания легких	120 (13,3%)	780 (86,7%)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

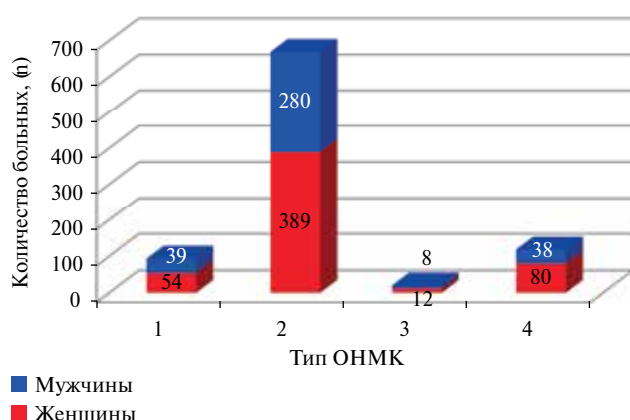


Рис. 1 Количество больных с различными типами ОНМК, включенных в госпитальную часть регистра РЕГИОН (Москва).

Примечание: обозначение типа ОНМК: 1 — геморрагический; 2 — ишемический, 3 — геморрагический и ишемический; 4 — ТИА.

Артериальной гипертонией (АГ) страдало подавляющее число больных (>95%), ~ четверти больных ранее уже перенесли МИ или ТИА. Указание на наличие фибрилляции предсердий присутствовало у более чем четверти больных (29,8%). Наличие хронической сердечной недостаточности отмечено у 18,2% больных.

На рисунке 1 показано соотношение между различными видами МИ с учетом пола больных. Значительное большинство МИ (~75%) были ишемическими. Геморрагический МИ составлял ~10%, ТИА ~13%.

В таблице 3 приведены показатели больничной летальности, как в целом, так и в зависимости от типа МИ. Совершенно очевидно, что леталь-

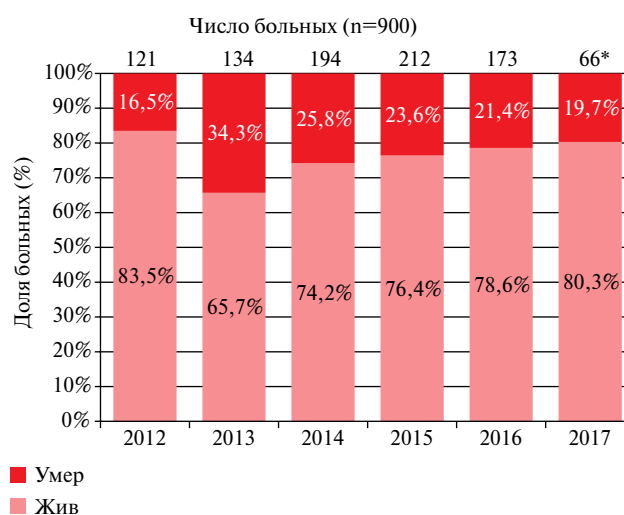


Рис. 2 Динамика больничной летальности в различные годы проведения регистра.

Примечание: * — указано количество пациентов, включенных в регистр с января по апрель 2017г.

ность от геморрагического МИ была очень высокой: в стационаре скончались около половины больных. Еще выше (80%) оказалась летальность при смешанном МИ (ишемический и геморрагический), однако таких больных было немного (n=20). Летальность при ишемическом МИ была более чем в 2 раза ниже (23,2%). Показательно, что ни один больной с диагнозом ТИА не умер в стационаре.

На рисунке 2 показана динамика больничной летальности в различные годы проведения регистра. Примечательно, что в 2014г наблюдался резкий рост больничной летальности с 16,5% до 34,3%, что совпало с подготовкой к открытию сосудистого

Таблица 3

Жизненный статус пациентов в зависимости от типа ОНМК, включенных в госпитальную часть регистра РЕГИОН (Москва)

			Умер	Жив	Всего
Общее количество, (n)			216	684	900
Соотношение умер/жив (%)			24,0%	76,0%	100,0%
Средний возраст (лет)			76,8±11,5	68,6±14,2	70,6±14,0
Тип нарушения мозгового кровообращения	Геморрагический	Количество больных (n)	45	48	93
		% — умер/жив	48,4%	51,6%	100,0%
		% — от группы жив или умер	20,8%	7,0%	10,3%
		Средний возраст (лет)	71,9±13,9	66,1±17,3	68,9±16,0
	Ишемический	Количество больных (n)	155	514	669
		% — умер/жив	23,2%	76,8%	100,0%
		% — от группы жив или умер	71,8%	75,1%	74,3%
		Средний возраст (лет)	78,5±10,3	70,6±12,9	72,4±12,8
	Ишемический и геморрагический	Количество больных (n)	16	4	20
		% — умер/жив	80,0%	20,0%	100,0%
		% — от группы жив или умер	7,4%	0,6%	2,2%
		Средний возраст (лет)	73,7±10,4	59,3±30,0	70,8±16,2
	ТИА	Количество больных (n)	0	118	118
		% — умер/жив	0%	100,0%	100,0%
		% — от группы жив или умер	0%	17,3%	13,2%
		Средний возраст (лет)	-	61,4±15,3	61,4±15,3

центра и началом его функционирования. В дальнейшем наблюдалось прогрессивное снижение больничной летальности, составившее в начале 2017г 19,7%.

Обсуждение

Регистр РЕГИОН оказался первым крупным российским регистром, время проведения которого совпало с серьезными реформами в отечественном здравоохранении. В области неврологии эти реформы выразились, прежде всего, в создании сосудистых центров, призванных в первую очередь ускорить поступление больных в стационар и максимально использовать существующие методы ревазуляризации головного мозга и методы хирургического лечения МИ [5].

Получив информацию об общей характеристике больных, перенесших МИ в регистре РЕГИОН-Москва, в первую очередь сравнили их с данными аналогичного регистра ЛИС-2, проводившегося в Московской области незадолго до этого. Было отмечено, что больные в регистре РЕГИОН-Москва были в среднем более чем на 2 года старше больных, включенных в регистр ЛИС-2. Поскольку возраст, как известно, является одним из самых выраженных факторов неблагоприятного исхода [2], можно утверждать, что риск смерти у больных регистра РЕГИОН-Москва в целом был существенно выше, чем у больных, включенных в регистр ЛИС-2. Более пожилой возраст больных, включенных в регистр РЕГИОН-Москва (в сравне-

нии с больными, включенными в регистр ЛИС-2), по-видимому, свидетельствует о расширении показаний к госпитализации, произошедших после начала функционирования сосудистого центра.

Сравнение же общих сведений о больных регистра РЕГИОН-Москва с другими российскими [7, 8] и зарубежными [9, 10] регистрами МИ принесло несколько неожиданные результаты. Оказалось, что средний возраст больных, включенных в регистр РЕГИОН-Москва, был существенно выше. Однозначное объяснение этому факту пока отсутствует. Однако следует рассмотреть несколько возможных причин. Во-первых, это могут быть региональные особенности возникновения МИ, о которых нередко упоминается в литературе [10]. Например, по данным российских эпидемиологических регистров начала 2000-х гг средний возраст больных колебался от 63,2 года в Твери [11] до 69,6 лет в Уфе [12]. Средний возраст больных МИ, включенных в Корейский регистр, составил 66,1 года [9]. Средний возраст больных, участвовавших в международном исследовании INTERSTROKE (Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World), составил 61,1 год; он оказался максимальным в Южной Америке (65,6 лет) и минимальным в Африке (57,7 лет) [10]. Эти данные объясняют и другой выявленный в регистре РЕГИОН-М факт: преобладание женщин над мужчинами (в других регистрах МИ соотношение, как, правило, было обратным). В ряде исследований четко продемон-

стрировано, что >70 лет доля женщин, переносящих МИ, начинает преобладать над долей мужчин [13].

Другим возможным объяснением “постарения” больных в регистре РЕГИОН-Москва может быть тот факт, что в местности, где проводилось исследование, больные умирали в более раннем возрасте от других причин (ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания). Косвенным доказательством этому факту может служить регистр ЛИС-1 (регистр острого инфаркта миокарда), проводившийся в г. Люберцы (что очень важно) и продемонстрировавший, что возраст умерших от острого инфаркта миокарда в среднем на 10 лет меньше возраста больных, умерших от МИ [14].

В качественном отношении характеристики больных, включенных в регистр РЕГИОН-Москва, в значительной степени совпали с характеристиками больных, включенных в регистр ЛИС-2 [15], и с больными, включенными в другие регистры МИ. При оценке факторов сердечно-сосудистого риска, выраженных различий между регистрами РЕГИОН-Москва и ЛИС-2 не отмечено, хотя далеко не всегда было возможным установить их наличие. Определенно курили в обоих исследованиях ~12% больных, для части больных эти данные отсутствовали. Упоминание о гиперхолестеринемии встречалось очень редко: у 10% больных в регистре ЛИС-2 и у 6,4% больных в регистре РЕГИОН-Москва. Безусловно, это не означает, что этот ФР отсутствовал у большинства больных, а скорее свидетельствует либо о невозможности его выявления, либо о том, что врачи не придавали этому фактору существенного значения. Этот факт был ранее обнаружен и в регистрах, посвященных изучению острого инфаркта миокарда [14].

Данные о наличии АГ были схожими в обоих регистрах — 95% в РЕГИОНЕ-Москва и 87% в ЛИС-2, они были близки данным, полученным в отечественных регистрах МИ [7, 8]. Примечательно, что в зарубежных регистрах МИ частота диагностики АГ обычно ниже. В Корейском регистре она составила 67,4%, а в исследовании INTERSTROKE еще меньше (34,6%) [10, 16].

Почти одинаковыми оказались показатели частоты распространения сахарного диабета, фибрилляции предсердий во всех описанных выше регистрах МИ. Важно, что повторный МИ также регистрировали почти с одинаковой частотой: 24% в РЕГИОН-Москва, 21% в ЛИС-2, в Корейском регистре — 20,6%.

Представленные данные свидетельствуют о том, что ФР МИ в целом являются примерно одинаковыми в разных регионах, различия между ними носят в основном количественный характер. Более важным представляется другое: в подавляющем числе случаев развитие МИ по данным реги-

стра РЕГИОН-М (как и других регистров МИ) было вполне предсказуемым, и определялось наличием основных упомянутых выше ФР этого заболевания [16].

Достоинна внимания информация о динамике больничной летальности, полученная в исследовании РЕГИОН-Москва. В 2012г летальность была относительно небольшой (16,5%), что, скорее всего, отражало не столько качество лечения, сколько клиническую характеристику поступавших больных. Известно, многим больным с МИ раньше отказывали в госпитализации из-за тяжести состояния, многие больные умирали на этапе доставки в стационар. В 2013г наблюдалось существенное увеличение больничной летальности, что совпало с организацией и началом функционирования сосудистого центра в городской клинической больнице им. Ф.И. Иноземцева Департамента Здравоохранения г. Москвы и, видимо, было отражением в первую очередь изменившимся составом поступавших больных (более тяжелым их клиническим состоянием), а также следствием определенных организационных сложностей, связанных с освоением новых методов лечения. В последующие годы больничная летальность постоянно снижалась. В дальнейших публикациях будет проведен анализ тяжести клинического состояния больных в зависимости от сроков их включения в регистр.

Таким образом, исследование РЕГИОН подтвердило наличие основных сердечно-сосудистых ФР или их комбинации у большинства больных МИ, что свидетельствовало о закономерности развития заболевания у этих больных. Были обнаружены возрастные особенности возникновения МИ в г. Москве; МИ, как правило, возникал в более пожилом возрасте. Организация сосудистого центра способствовала существенному расширению показаний к госпитализации и соответственно утяжелению контингента поступавших в клинику больных, однако отмечена четкая тенденция снижения больничной летальности по мере совершенствования методов работы сосудистого центра.

***Рабочая группа регистра РЕГИОН-М:** Акимова А. В., Арутюнов Г. П., Белова Е. Н., Благодатских С. В., Бойцов С. А., Вернохаева А. Н., Висков Р. В., Воронина В. П., Гладилкина М. П., Деев А. Д., Дмитриева Н. А., Драпкина О. М., Загребельный А. В., Квитивадзе Г. К., Кляшторный В. Г., Кокарева И. В., Кудряшов Е. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Матвеева А. Д., Мацкевич Л. А., Митичкин А. Е., Никитина Г. И., Никошнова Е. С. Овсеян М. А., Окшина Е. Ю., Паламарчук В. Н., Парсаданян Н. Э., Порезанова М. В., Семенцов Д. П., Стаховская Л. В., Степина Е. В., Столбоушкина Е. А., Хапаева М. А., Чернышова М. И., Шамалов Н. А.

Финансирование. Для проведения исследования был выделен научный грант компанией “Пфайзер”. Компания “Пфайзер” никаким образом не влияла на анализ результатов и сделанные в исследовании выводы.

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

Литература/References

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
- Boytsov SA, Martsevich SY, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
- Popov VV, Khasanova NM, Sharashova EE, et al. Prevalence and dynamics of morbidity, mortality, lethality in acute cerebrovascular diseases in Arkhangelsk residents. *Human ecology*. 2011;7:48-54. (In Russ.) Попов В.В., Хасанова Н.М., Шарашова Е.Е., Кудрявцев А.В. Распространенность и динамика заболеваемости, смертности, летальности при острых цереброваскулярных заболеваниях у жителей Архангельска. Экология человека. 2011;7:48-54.
- Chugunova SA, Nikolaeva TY, Kuzmina ZM, et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-5. (In Russ.) Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М. и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. Дальневосточный медицинский журнал. 2017;3:80-5.
- Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4-10. (In Russ.) Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018;21(1):4-10. doi:10.17116/profmed20182114-10.
- Boytsov SA, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The study “Register of Patients after Acute Stroke (REGION)”. Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование “Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)”. Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
- Kotova EY, Mashin VV. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2011;2:100-7. (In Russ.) Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). Ульяновский медико-биологический журнал. 2011;2:100-7.
- Lebedev IA, Anishchenko LI, Akinina SA, et al. Clinical-epidemiological particularities of cerebral stroke in the Khanty-Mansiysk Autonomous District (in accordance to a population register). *The Russian Military Medical Academy reporter*. 2011;3:103-7. (In Russ.) Лебедев И.А., Анищенко Л.И., Акинина С.А. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в Ханты-Мансийском автономном округе (по данным популяционного регистра). Вестник российской военно-медицинской академии. 2011;3:103-7.
- Kim D, Lee SH, Kim JB, et al. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46 108 patients after acute ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2760-7. doi:10.1093/eurheartj/ehf185.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
- Slyusar TA, Yakovlev NA, Abramenko VV, et al. Stroke epidemiology in Verkhnevolzhie. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke)*. 2007;210-11. (In Russ.) Слюсарь Т.А., Яковлев Н.А., Абраменко Ю.В. Эпидемиология инсульта в Верхневолжье по данным регистра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт) 2007;210-11.
- Kachemaeva OB, Borisova NA. Epidemiological characteristics of stroke in Ufa, according to the register. *Neurological herald them Bekhterev*. 2007;39(1):45-8. (In Russ.) Качемаева О.В., Борисова Н.А. Эпидемиологическая характеристика инсульта в г. Уфе по данным регистра. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2007;39(1):45-8.
- Khutueva LS, Efremov VV. Clinical and epidemiological characteristics and stroke risk factors in Ingushetia. *New technologies*. 2012;1:234-9. (In Russ.) Хутиева Л.С., Ефремов В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия. Новые технологии. 2012;1:234-9.
- Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):89-93. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):89-93.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Suvorov AY, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):18-24.
- Langhorne P, O'Donnell MJ, Chin SL, et al. Practice patterns and outcomes after stroke across countries at different economic levels (INTERSTROKE): an international observational study. *Lancet*. 2018;391:2019-27. doi:10.1016/S0140-6736(18)30802-X.

Редкий случай успешной реканализации передней межжелудочковой артерии через маммарно-коронарный шунт у пациента через 15 лет после коронарного шунтирования

Алексеева М. А., Вартанов П. В., Асымбекова Э. У., Иошина В. И., Шуваев И. П., Бузиашвили Ю. И.

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России. Москва, Россия

Прогрессирование атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическое лечение, проявляется как развитием дисфункции шунтов, так и в ухудшении состояния нативных коронарных артерий. Соответственно происходит рост числа больных, которым требуется выполнение повторных агрессивных методов лечения. В случаях, когда показано и технически возможно выполнение повторного коронарного шунтирования и/или чрескожного коронарного вмешательства вопросов о тактике лечения не возникает. Но бывают такие моменты, когда выполнение вмешательств сопряжено с высоким риском и оптимальная медикаментозная терапия не имеет должного эффекта. В этом сообщении представлен такой случай. У больного с множественным поражением коронарных артерий через 15 лет после коронарного шунтирования в связи с прогрессированием атеросклероза наблюдается окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ) дистальнее маммаро-коронарного анастомоза (дополнительно к исходной

окклюзии от устья), окклюзия венозного шунта к правой коронарной артерии. Стенокардия напряжения 3 функционального класса обусловлена ишемией миокарда в бассейне ПМЖВ. Больному была проведена операция: реканализация со стентированием ПМЖВ (ниже анастомоза) через неординарный доступ — через маммаро-коронарный шунт.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, реканализация окклюзий коронарных артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):39–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-39-42>

Поступила 17/05-2018

Принята к публикации 15/08-2018



A rare case of successful recanalization of the anterior interventricular artery through a mammary-coronary graft in a patient 15 years after coronary artery bypass grafting

Alekseeva M. A., Vartanov P. V., Asymbekova E. U., Ioshina V. I., Shuvaev I. P., Buziashvili Yu. I.
A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia

Progression of atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD) who underwent surgical treatment, manifests itself in the development of dysfunction of the shunts, and in worsening of the condition of native coronary arteries. Accordingly, there is an increase in the number of patients who require repeated aggressive treatments. In cases where it is technically possible to perform repeated coronary artery bypass graft (CABG) and/or percutaneous interventions (PCI), there is no question of treatment tactics. But there are times when implementation of interventions is associated with a high risk and optimal medication therapy does not have the proper effect. In a patient with multiple lesions of the coronary arteries 15 years after CABG in connection with the progression of atherosclerosis, the occlusion of anterior interventricular artery (AIVA) is distal to the mammary-coronary anastomosis, the occlusion of the venous shunt to the right coronary artery. Effort angina (class III) is caused by myocardial ischemia in the AIVA territory. Patient underwent surgery for recanalization of AIVA through mammary-coronary shunt.

Key words: percutaneous coronary intervention, coronary bypass, recanalization of coronary artery occlusion.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):39–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-39-42>

Alekseeva M. A. ORCID: 0000-0002-3736-2991, Vartanov P. V. ORCID: 0000-0003-1840-9050, Asymbekova E. U. ORCID: 0000-0002-5422-2069, Ioshina V. I. ORCID: 0000-0003-4591-2161, Shuvaev I. P. ORCID: 0000-0003-1242-687X, Buziashvili Yu. I. ORCID: 0000-0001-7016-7541.

Received: 17/05-2018 **Accepted:** 15/08-2018

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВТК — ветвь тупого края, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МКШ — маммаро-коронарное шунтирование, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (985) 491-00-43

e-mail: luchiya91@mail.ru

[Алексеева М. А. — аспирант КДО, ORCID: 0000-0002-3736-2991, Вартанов П. В. — к. м. н., н. с. РИДЛССЗ ORCID: 0000-0003-1840-9050, Асымбекова Э. У. — д. м. н., в. н. с. КДО, ORCID: 0000-0002-5422-2069, Иошина В. И. — д. м. н., в. н. с. КДО, ORCID: 0000-0003-4591-2161, Шуваев И. П. — к. м. н., врач кардиолог КДО, ORCID: 0000-0003-1242-687X, Бузиашвили Ю. И. — академик РАН, профессор, д. м. н., руководитель КДО, ORCID: 0000-0001-7016-7541].

Введение

В последние несколько десятилетий количество пациентов с ишемической болезнью сердца, которым повторно выполняется операция коронарного шунтирования (КШ) неуклонно растет [1]. Это обусловлено дисфункцией отдельных шунтов в отдаленном послеоперационном периоде и как следствие: возвратом стенокардии, уменьшением продолжительности жизни. Согласно действующим «Рекомендациям», 2011, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/АНА) для хирургии шунтирования коронарной артерии левая внутригрудная артерия является кондуитом выбора при КШ [2]. Использование артериальных шунтов на порядок улучшает результаты КШ, по сравнению с венозными кондуитами, однако, несмотря на это, продолжительность функционирования маммарных шунтов также лимитирована [1, 3, 4]. Следует отметить, что у пациентов с дисфункцией шунтов после операции КШ, как правило, имеется тяжелое агрессивное течение атеросклероза. Дальнейшее прогрессирование атеросклероза отмечается также и в нативных коронарных артериях, у них чаще наблюдается диффузное стенозирующе-окклюзирующее поражение. В основном это пожилые пациенты с коморбидной патологией, и соответственно, проведение у таких больных повторного КШ сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [5-7].

В этом сообщении представлен редкий клинический случай успешной реканализации передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) через маммарно-коронарный шунт и стентирования ветви тупого края (ВТК) у пациента через 15 лет после КШ с тяжелой коморбидной патологией.

Пациент Р., 84 лет, находился на стационарном лечении в НМИЦ ССХ им А. Н. Бакулева с 27.09.2017г по 02.09.2017г с диагнозом: Мультифокальный атеросклероз. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Состояние после маммаро-коронарного шунтирования (МКШ) ПМЖВ, аорто-коронарного шунтирования правой коронарной артерии (ПКА) (2002). Состояние после эндартерэктомии из внутренней сонной артерии слева и справа (2004). Состояние после стентирования правой внутренней сонной артерии (2013). Состояние после стентирования правой общей бедренной артерии и левой общей подвздошной артерии (2014). Желудочковая экстрасистолия 4А градации по Lown. Гипертоническая болезнь 3 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А, I ФК по NYHA. Состояние после операции задней декомпрессии корешков спинного мозга на уровне L4-L5, L5-S1 и фиксации

позвонков транспендикулярными винтами (2017). Железодефицитная анемия легкой степени. Сахарный диабет 2 типа, инсулиннепотребный, целевой уровень гликированного гемоглобина <9,5%. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Открытоугольная глаукома 3-4 стадии справа и 2-3 А стадии слева.

При поступлении жалобы на давящие боли за грудиной, при физической нагрузке (ходьба на 200 м), которые купируются самостоятельно через 5 мин, перебои в работе сердца.

В 2002г на фоне психоэмоционального и физического покоя, без предшествующей стенокардии, перенес Q-волновый инфаркт миокарда задней локализации. В этом же году выполнена коронарография, при которой выявлено: ПМЖВ — окклюзия, ПКА — окклюзия, ветвь тупого края (ВТК) — стеноз 50%. Тогда же проведена операция МКШ-ПМЖВ, АКШ-ПКА. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. После КШ на фоне консервативной терапии чувствовал себя удовлетворительно в течение 15 лет. Неоднократно проходил стационарное лечение в НЦССХ им А. Н. Бакулева.

Возврат симптомов стенокардии, соответствующих III ФК по классификации CCS с августа 2017г. Пациент длительное время страдает артериальной гипертензией; максимальные цифры артериального давления — 160/90 мм рт.ст., адаптирован к 120/70 мм рт.ст. Страдает сахарным диабетом 2 типа >40 лет, принимает *per os* гипогликемические препараты.

Объективно: Состояние средней тяжести, обусловлено коморбидной патологией, сознание ясное, слегка заторможен. Развитие подкожной клетчатки нормальное, отмечается пастозность голеней. Кожные покровы и слизистые оболочки нормальной окраски. Язык чистый. Лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы в тонусе. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, здесь же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыханий — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 уд./мин. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Пульсация на периферических артериях сохранена и симметрична. По данным неинвазивной диагностики: на электрокардиограмме (ЭКГ) — ритм сердца синусовый с ЧСС 60 уд./мин, отсутствие прироста зубца R в отведениях V2-V4. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 63 уд./мин, максимальная ЧСС 91 уд./мин, минимальная 47 уд./мин, зафиксировано 244 изолированных одиночных экстрасистол, 3 эпизода бигеминии, 3810 эпизодов наджелудочковой экстрасистолии и 2 эпизода наджелудочковой тахикардии максимально

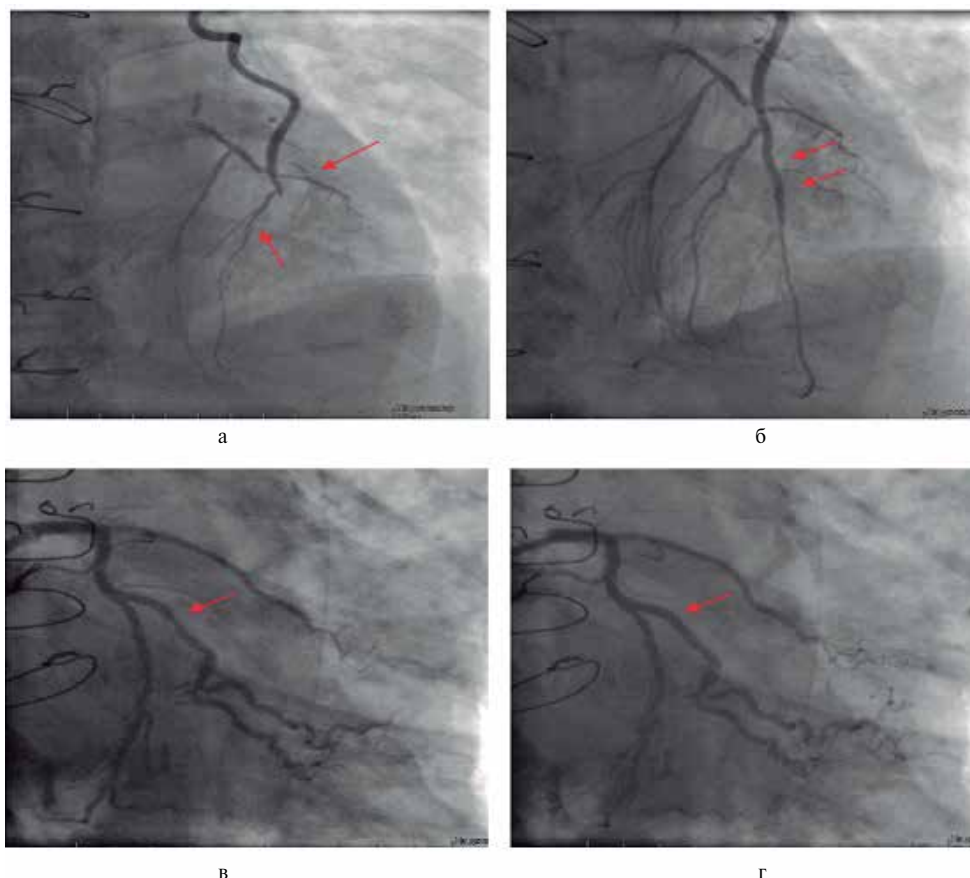


Рис. 1 (а, б, в, г) Коронарограммы больного: а — до реканализации ПМЖВ, б — после реканализации и стентирования ПМЖВ, в — стеноз ВТК, г — после стентирования ВТК.

из 3 комплексов. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): расширение полостей обеих предсердий левое предсердие — 4,4х5,7 см, правое предсердие — 3,7х5,7 см. Недостаточность митрального клапана 3 ст., недостаточность трикуспидального клапана 2 степени, умеренная легочная гипертензия. Нарушение локальной сократимости (гипокинез) по передней и передне-перегородочной стенкам левого желудочка (ЛЖ), общая фракция выброса ЛЖ 42% без дилатации ЛЖ конечно-диастолический объем — 152 мл, конечно-систолический объем — 90 мл. Стресс-ЭхоКГ — порог толерантности 1 мин 2 ступени по протоколу BRUCE, максимально достигнутая ЧСС — 118 уд./мин, достигнута 87% от максимальной нагрузки. Спровоцирована ишемия миокарда — приступ стенокардии, на ЭКГ — без достоверных ишемических изменений, после нагрузки по ЭхоКГ — усугубление гипокинеза по передней и передне-перегородочной стенкам ЛЖ со снижением фракции выброса ЛЖ до 38%. Биохимические и общеклинические анализы крови в пределах нормы.

По результатам выполненной коронарографии: правый тип кровоснабжения миокарда, окклюзия ПМЖВ от устья; ВТК — стеноз проксимального сегмента 80% (рисунок 1в); ПКА — окклюзирована

в с/3. По данным шунтографии: окклюзия венозного шунта ПКА, маммарно-коронарный шунт полностью проходим, по венозному шунту заполняются диагональная ветвь и крупная септальная ветвь, однако выявлена окклюзия ПМЖВ дистальнее наложенного анастомоза (рисунок 1а), которая заполняется по внутрисистемным перетокам из огибающей ветвь.

Учитывая клинику стенокардии III ФК, зоны асинергии в покое (гипокинез по передней и передне-перегородочной стенкам ЛЖ) по данным ЭхоКГ, наличие стресс-индуцированной ишемии в бассейне левой коронарной артерии, больному показано проведение реваскуляризации миокарда. Выполнение повторного КШ сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений в связи с тяжелой сочетанной патологией. Учитывая давность окклюзии ПКА (15 лет), отсутствие направляющей проксимальной культы, наличие “мостовидных” коллатералей и отсутствие доказанной ишемии в зоне кровоснабжения ПКА, принято решение выполнить эндоваскулярное вмешательство в объеме реканализации ПМЖВ и стентирования ВТК. Ввиду окклюзии ПМЖВ от устья и отсутствие направляющей проксимальной культы, решено выполнить реканализацию ПМЖВ через МКШ.

Под местной анестезией пунктирована левая лучевая артерия, проведена катетеризация левой внутренней грудной артерии проводниковым катетером IM (Medtronic, США). Выполнена проводниковая реканализация окклюзированной ПМЖВ коронарным проводником Fielder (Asahi, Япония). Далее последовательная транслюминальная баллонная ангиопластика ПМЖВ баллонами 1,5-10 мм (12 атмосфер) и 2-20 мм (16 атмосфер). Затем выполнено стентирование среднего сегмента ПМЖВ через МКШ стентом Resolute Integrity (Medtronic, США) 2,25-30 мм (12 атмосфер). Постдилатация стентированного сегмента выполнена баллоном высокого давления NC Sprinter (Medtronic, США) 2,75-20 мм (18 атмосфер). При контрольной коронарографии — хороший ангиографический результат (рисунок 1б). Затем выполнена катетеризация левой коронарной артерии проводниковым катетером EBU Launcher (Medtronic, США). Коронарный проводник проведен за зону критического стеноза в дистальный сегмент ВТК. Выполнено прямое стентирование ВТК от устья стентом Resolute Integrity 2,5-18 мм. (Medtronic, США). При контрольной коронарографии — хороший ангиографи-

ческий результат. Операция завершена без осложнений (рисунок 1г).

На фоне выполненного лечения пациент отмечает улучшение состояния, регресс жалоб, повышение толерантности к физическим нагрузкам. В послеоперационном периоде ангинозные боли не рецидивировали. На ЭКГ — ритм сердца синусовый. ЧСС — 63 уд./мин, без отрицательной динамики. Пациенту назначена оптимальная медикаментозная терапия. Больной выписан на 3 сут. после операции в удовлетворительном состоянии.

Данное клиническое наблюдение показывает, что стентирование возрастных пациентов высокого хирургического риска с возвратом стенокардии после ранее выполненной операции КШ является безопасным методом лечения, существенно снижает риск интра- и послеоперационных осложнений и позволяет добиться хороших клинического и ангиографического результатов, с выраженным улучшением качества жизни пациента.

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

Литература/References

1. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(4):427-30. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21
2. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. 2012 June 16. <http://www.canonpharma.ru/assets/files/pdf/AHA/2011/2011%20ACCF-AHA%20Guideline%20for%20Coronary%20Artery%20Bypass%20Graft%20Surgery.pdf>.
3. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *JACC.* 2004;44(4):766-74. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.041.
4. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(4):519-26. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.06.
5. Bokeria LA, Pursanov MG, Sobolev AV, et al. Analysis of the results of intraoperative shuntography in 600 patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2016;58(3):143-51. (In Russ.) Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Соболев А.В. и др. Анализ результатов интраоперационной шунтографии у 600 больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016;58(3):143-51.
6. Bokeria LA, Alekhan BG, Abrosimov AV, Ambortsumyan GA. Percutaneous coronary interventions in patients older than 80 years. *Bulletin of the A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the RAMS "Cardiovascular Diseases".* 2013;14(6): 5-14.. (In Russ.) Бокерия Л.А., Алехан Б.Г., Абросимов А.В., Амборцумян Г.А. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов старше 80 лет. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания".* 2013;14(6): 5-14.
7. Bokeria LA, Alekhan BG, Sargsyan AZ. Endovascular treatment of patients with a non-coronary coronary bed. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;6:19-25. (In Russ.) Бокерия Л.А., Алехан Б.Г., Саргсян А.З. Эндоваскулярное лечение пациентов с несунтабельным коронарным руслом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013;6:19-25.

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*



1 таблетка
в день

Артериальная гипертензия

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИД[®]

[illegible]

Материал предназначен для специалистов



Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей в Российской Федерации на модели Томской области

Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Томск, Россия

Цель. Установить частоту и структуру факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у врачей Томской области.

Материал и методы. На основании методических рекомендаций "Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении" составлен опросник. Анкета была предоставлена в электронном виде, и размещена на сайте <http://www.golosaonline.ru/medto>.

Результаты. У врачей Томской области выявлена высокая частота таких ФР ХНИЗ как гиподинамия (45,7%), нерациональное питание (67,6%) и избыточная масса тела (34,7%).

Заключение. Проведенное исследование показало, что частота ФР ХНИЗ у врачей Томской области оказалась ниже, чем в общей

популяции. Тем не менее, существует необходимость в разработке практических рекомендаций для работников здравоохранения по нивелированию отдельных ФР ХНИЗ.

Ключевые слова: факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, врачи.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):44–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-44-50>

Поступила 19/06-2018

Принята к публикации 05/10-2018



Frequency of risk factors for chronic noncommunicable diseases among physicians in Russian Federation on the model of Tomsk Region

Kobyakova O. S., Kulikov E. S., Deev I. A., Almikeyeva A. A., Pimenov, I. D., Starovoitova E. A.
Siberian State Medical University of the Ministry of Health. Tomsk, Russia

Aim. To determine the frequency and structure of risk factors (RF) for chronic noncommunicable diseases (CNCDs) among physicians in the Tomsk Region.

Material and methods. The questionnaire was compiled based on the methodological guidelines "Monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in practical healthcare". The questionnaire was provided in electronic format and posted on the site <http://www.golosaonline.ru/medto>.

Results. Doctors of the Tomsk region revealed a high frequency of such RF for CNCDs as chronic as hypodynamia (45,7%), improper feeding (67,6%) and overweight (34,7%).

Conclusion. The study showed that the frequency of RF for CNCDs in a Tomsk region was lower than the same one in general population. However, there is a need to develop practical guidelines for healthcare workers.

Key words: risk factors, chronic noncommunicable diseases, doctors.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):44–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-44-50>

Kobyakova O. S. ORCID: 0000-0003-0098-1403, Kulikov E. S. ORCID: 0000-0002-0088-9204, Deev I. A. ORCID: 0000-0002-4449-4810, Almikeyeva A. A. ORCID: 0000-0001-9911-200X, Pimenov, I. D. ORCID: 0000-0003-3866-100X, Starovoitova E. A. ORCID: 0000-0001-8283-2238.

Received: 19/06-2018 **Accepted:** 05/10-2018

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 426-10-20

e-mail: alisa.almikeeva@gmail.com

[Кобякова О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-0098-1403, Куликов Е. С. — д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-0088-9204, Деев И. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4449-4810, Альмикеева А. А.* — аспирант кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9911-200X, Пименов И. Д. — ординатор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-3866-100X, Старовойтова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-8283-2238].

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), к которым относятся заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, болезни бронхолегочной системы и неопластические процессы являются причиной смерти для >40 млн человек в год [1].

По результатам многочисленных исследований выявлены факторы риска (ФР), влияющие на развитие и дальнейшее прогрессирование ХНИЗ, к ним относятся изменяемые поведенческие — курение, прием алкоголя, несбалансированное питание и низкая физическая активность, а также метаболические — избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипотеидемия, гипергликемия. Актуальной практической задачей является определение частоты ФР ХНИЗ для различных социальных категорий, решение которой станет основой для разработки эффективных профилактических программ. Одной из особых категорий являются врачи, комплексная оценка частоты ФР ХНИЗ среди которых в РФ практически не проводилась. Изучение этого вопроса актуально, прежде всего потому, что врачи подвержены комплексному воздействию таких профессиональных факторов как стресс, высокое напряжение анализаторских систем, биологические и химические агенты, суточный режим работы, которые в совокупности с общепопуляционными ФР могут привести к более быстрому развитию ХНИЗ.

Проблема высокой частоты ХНИЗ среди врачей является актуальной для РФ и для мирового сообщества. В то же время, эпидемиологические исследования, направленные на определение частоты ФР ХНИЗ не проводились, что объясняет необходимость планирования и проведения подобного исследования в популяции врачей.

Материал и методы

Для определения частоты ФР ХНИЗ у врачей, на модели Томской области было проведено одномоментное сравнительное исследование (http://www.ssmu.ru/ru/pauka/projekts/med_work). В анкетировании приняли участие 1668 врачей из 76 медицинских организаций Томской области всех форм собственности, различных по ведомственной принадлежности, например, из Шегарского, Молчановского, Парабельского, Первомайского районов. А также из 55 медицинских организаций в городе Томске; самые крупные из них “Томская областная клиническая больница”, “Томская клиническая психиатрическая больница”, “Областной перинатальный центр”, “Больница № 2”, “Городская клиническая больница № 3”, “Больница скорой медицинской помощи” и многие другие лечебно-профилактические организации и одно учреждение в ЗАТО Северск — “Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России”. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска (Заключение № 3827 от 29.09.2014г. На момент

проведения опроса в г. Томске и области численность врачей составила 5913 человек [2], в результате проанкетирована четверть врачей случайным образом, поэтому можно считать, что полученные данные отражают реальную картину в регионе, однако не учтена область занятости врачей, например, работает ли врач в стационаре или в поликлинике.

В рамках исследования врачу, удовлетворяющему критериям отбора (проживание и работа на территории Томской области) однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник, составленный на основании методических рекомендаций “Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении”, рекомендованных к применению Минздравом России (письмо от 16.01.2013г № 14-2/10/2-123). Анкета была предоставлена в электронном виде, и размещена на сайте <http://www.golosaonline.ru/medto>.

Анкета исследования включала вопросы, которые позволяли оценить поведенческие ФР: курение, оценивалось курение в настоящий момент; физическая активность, ходьба в умеренном темпе >30 мин; рациональное питание, потребление >400 г свежих фруктов и овощей; употребление алкоголя, прием алкогольных напитков >2 раз за последние 2 нед.

Врачи указывали свой рост и вес для расчета индекса массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), а также вносили сведения о содержании глюкозы и холестерина крови. За избыточную массу тела принимали значение ИМТ ≥ 25 кг/м², ожирение — ИМТ ≥ 30 кг/м², содержание холестерина >5,0 ммоль/л и глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л в крови, повышенное АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [3].

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica for Windows version 10.0.

Результаты

Характеристика респондентов, принявших участие в исследовании

В анкетировании приняли участие 1668 врачей: 904 врача терапевтического, 488 врачей хирургического и 185 диагностического профилей, а также 91 врач организационно-методической группы; из городских учреждений включены 1320 (79,1%) врачей, из районных медицинских организаций — 348 (20,9%), средний возраст составил $42,02 \pm 11,32$ лет. Основные демографические данные респондентов представлены в таблице 1.

В районных организациях здравоохранения врачи не отличались от своих городских коллег по стажу и возрасту (таблица 1), но при этом интенсивность работы врачей в сельских медицинских организациях оказалась выше. Врачи районных учреждений имели более высокий коэффициент совместительства — $1,34 \pm 0,56$ vs $1,26 \pm 0,55$ ($p=0,006$), в отличие от врачей, работающих в городе, при этом работая в меньшем количестве учреждений — $1,1 \pm 0,4$ vs $1,4 \pm 0,7$ ($p<0,005$), и имели большее количество ночных дежурств — $2,7 \pm 4,4$ vs $1,8 \pm 7,4$ ($p=0,007$), в то время как продолжительность рабо-

чего дня у врачей города и районов Томской области была одинаковой (таблица 1).

Установлено, что доля врачей высшей категории оказалась в 2 раза меньше в городе, чем в районных организациях Томской области — отношение шансов (ОШ) 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38-0,79, при этом количество врачей, имеющих ученую степень, в 8 раз больше в городе, чем в районе — ОШ 7,98; 95% ДИ 3,89-16,3. Выявлено, что каждый третий доктор имеет хроническое заболевание — 36,7% (n=613), по поводу которого получает лечение, количество врачей с хроническими заболеваниями было меньше в районных центрах, чем в городе — ОШ 0,76; 95% ДИ 0,60-0,97, при этом в селе хронические заболевания более распространены среди женщин-врачей — ОШ 1,77; 95% ДИ 1,10 до 2,84.

По результатам статистического анализа с учетом гендерных признаков было выявлено, что показатели интенсивности работы врачей мужского пола в городе и селе были значительно выше, чем у женщин (таблица 1).

Частота ФР ХНИЗ

Поведенческие ФР. В результате проведенной работы получены данные о частоте ФР ХНИЗ среди врачей Томской области (таблица 2).

Согласно анкетированию, курение среди врачей по Томской области зарегистрировано у 15,1% (n=253), при этом отмечено, что этот ФР менее распространен среди лиц женского пола, как в городе — ОШ 0,12; 95% ДИ 0,08-0,17, так и районах области — ОШ 0,09; 95% ДИ 0,04-0,20. Установлено, что средний стаж курения достоверно отличался в зависимости от пола: мужчины в среднем курили $16,2 \pm 10,0$ лет, а женщины — $10,6 \pm 8,0$ лет ($p < 0,005$); гендерное различие в стаже курения сохранялось в городе — $15,9 \pm 9,6$ vs $11,2 \pm 8,3$ лет ($p < 0,005$) и в районных учреждениях здравоохранения — $17,5 \pm 11,4$ vs $7,2 \pm 4,9$ лет ($p < 0,005$).

Наличие такого ФР как употребление алкоголя, расценивали в случае потребления респондентами спиртных напитков более двух раз за последние 2 нед. По результатам анализа этот ФР зарегистрирован у каждого девятого респондента — 11,2% (n=186), при этом выявлены достоверные гендерные различия по частоте этого ФР в городе и в селе (таблица 2). Самыми употребляемыми алкогольными напитками оказались вино/шампанское (указали 38% респондентов), а также крепкие спиртные напитки (водка, коньяк и др.), которые оказались предпочтительны для каждого пятого (21,5%) респондента. Отметим также, что 17,2% респондентов считают, что им следует уменьшить употребление алкоголя.

Недостаточная физическая активность в рамках исследования оценивалась по времени ходьбы

Таблица 1

Характеристика врачей, принявших участие в исследовании

Параметры	Врачи (n=1668)		Город (n=1320)		Село (n=348)		Село (n=348)		p
	Все (n=1668)	Город (n=1320)	Село (n=348)	Город (n=1320)	Село (n=348)	Город (n=1320)	Село (n=348)	Село (n=348)	
Возраст (лет)	$42,9 \pm 11,6$	$43,1 \pm 11,6$	$42,5 \pm 11,9$	0,368	$43,0 \pm 11,2$	$43,1 \pm 11,8$	0,949	$42,2 \pm 11,9$	0,889
Количество учреждений, в которых одновременно работает респондент, ед.	$1,3 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,4$	<0,001	$1,5 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,7$	<0,001	$1,3 \pm 0,6$	0,002
Общий медицинский стаж, лет	$19,7 \pm 11,8$	$18,4 \pm 11,5$	$18,2 \pm 11,8$	0,676	$18,6 \pm 11,1$	$18,3 \pm 11,7$	0,509	$17,5 \pm 11,6$	0,492
Общее количество занимаемых ставок по медицинской должности во всех учреждениях, ед.	$1,2 \pm 0,5$	$1,26 \pm 0,55$	$1,34 \pm 0,56$	0,006	$1,4 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,5$	<0,001	$1,4 \pm 0,5$	0,009
Общая продолжительность рабочего дня, ч	$8,4 \pm 3,1$	$8,5 \pm 3,3$	$8,4 \pm 2,7$	0,167	$8,8 \pm 3,5$	$8,3 \pm 3,2$	0,001	$9,2 \pm 3,9$	0,003
Среднее количество ночных (по 12 ч) дежурств в мес., ед.	$1,9 \pm 6,9$	$1,8 \pm 7,4$	$2,7 \pm 4,4$	0,007	$3,1 \pm 13,2$	$1,2 \pm 2,5$	<0,001	$3,9 \pm 5,3$	<0,001
Среднее количество суточных (по 24 ч) дежурств в мес., ед.	$1,2 \pm 2,6$	$1,2 \pm 2,5$	$1,5 \pm 3,4$	0,836	$2,1 \pm 3,2$	$0,9 \pm 2,0$	<0,001	$2,6 \pm 4,8$	<0,001
Наличие хронического заболевания, по поводу которого Вы регулярно получаете лечение (да/нет)	$613 (36,7\%)$	$468 (35,4\%)$	145 (41,6%)	ОШ 0,76 (95% ДИ 0,60-0,97)	$119 (31,3\%)$	$349 (37,0\%)$	ОШ 1,28 (95% ДИ 0,99-1,65)	$36 (32,4\%)$	ОШ 1,77 (95% ДИ 1,10-2,84)

Таблица 2

Частота ФР ХНИЗ

Параметры	Врачи (n=1668)								
	Все (n=1668)	Город (n=1320)	Село (n=348)		Город (n=1320)		Село (n=348)		
			ОШ	Мужчины (n=378)	Женщины (n=942)	ОШ	Мужчины (n=111)	Женщины (n=237)	
Поведенческие ФР									
Курение (курит/никогда не курил)	253 (15,1%)	210 (15,8%)/ 867 (65,6%)	43 (12,3%)/ 249 (71,5%)	ОШ 1,40 (95% ДИ 0,98-2,00)	131 (26,3%)/ 148 (39,0%)	79 (8,3%)/ 719 (76,3%)	ОШ 0,12 (95% ДИ 0,08-0,17)	31 (27,9%)/ 50 (45,0%)	12 (5,06%)/ 199 (83,9%)
	186 (11,2%)	151 (11,5%)/ 1167 (88,5%)	35 (10,1%)/ 313 (89,9%)	ОШ 1,15 (95% ДИ 0,78-1,70)	78 (20,7%)/ 298 (79,2%)	73 (7,7%)/ 869 (92,2%)	ОШ 0,32 (95% ДИ 0,22-0,45)	20 (18,0%)/ 91 (81,9%)	15 (6,3%)/ 222 (93,6%)
Прием алкоголя (>2 раз за последние 2 нед./и менее)	762 (45,7%)	619 (46,8%)/ 702 (53,1%)	143 (41,0%)/ 205 (58,9%)	ОШ 1,26 (95% ДИ 0,99-1,60)	187 (49,3%)/ 192 (50,6%)	432 (45,8%)/ 510 (54,1%)	ОШ 0,870 (95% ДИ 0,68-1,10)	52 (46,8%)/ 59 (53,1%)	91 (38,3%)/ 146 (61,6%)
	ОШ 0,707 (95% ДИ 0,44-1,11)								
Нерациональное питание (употребление >400 г свежих овощей и фруктов нет/да)	1128 (67,6%)	892 (67,5%)/ 429 (32,4%)	236 (67,8%)/ 112 (32,1%)	ОШ 0,98 (95% ДИ 0,76-1,27)	249 (65,6%)/ 130 (34,3%)	643 (68,2%)/ 299 (31,7%)	ОШ 1,12 (95% ДИ 0,87-1,44)	23 (20,7%)/ 88 (79,2%)	148 (62,4%)/ 89 (37,5%)
	ОШ 6,36 (95% ДИ 3,74-10,79)								
Метаболические ФР									
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м²)	388 (34,7%)	318 (36,6%)/ 447 (50,8%)	70 (28,1%)/ 133 (53,4%)	ОШ 1,37 (95% ДИ 1,09-0,89)	80 (54,0%)/ 45 (30,4%)	238 (33,1%)/ 396 (55,0%)	ОШ 0,33 (95% ДИ 0,50-0,22)	16 (32,0%)/ 27 (54,0%)	54 (27,1%)/ 106 (53,1%)
	ОШ 0,84 (95% ДИ 0,13-5,14)								
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²)	154 (13,7%)	108 (12,4%)/ 447 (50,8%)	46 (18,4%)/ 133 (53,4%)	ОШ 0,70 (95% ДИ 0,47-1,05)	23 (15,5%)/ 45 (30,4%)	85 (11,8%)/ 396 (55,0%)	ОШ 0,42 (95% ДИ 0,24-0,73)	7 (14,0%)/ 27 (54,0%)	39 (19,5%)/ 106 (53,1%)
	ОШ 1,41 (95% ДИ 0,57-3,52)								
Дислипидемия (холестерин >5,0 ммоль/л)	297 (27,3%)	242 (28,3%)/ 612 (71,6%)	55 (23,7%)/ 177 (76,2%)	ОШ 1,27 (95% ДИ 0,90-1,78)	67 (32,5%)/ 139 (67,4%)	175 (27,0%)/ 473 (72,9%)	ОШ 0,76 (95% ДИ 0,54-1,07)	36 (23,2%)/ 58 (73,3%)	36 (23,2%)/ 119 (76,7%)
	ОШ 0,92 (95% ДИ 0,48-1,74)								
Гипергликемия (глюкоза ≥6,1 ммоль/л)	20 (1,6%)	15 (1,5%)/ 959 (98,4%)	5 (2,0%)/ 239 (97,5%)	ОШ 0,74 (95% ДИ 0,26-2,07)	5 (2,0%)/ 242 (97,9%)	10 (1,3%)/ 717 (98,6%)	ОШ 0,67 (95% ДИ 0,22-1,99)	2 (2,2%)/86 (97,7%)	3 (1,9%)/153 (98,0%)
	ОШ 0,84 (95% ДИ 0,13-5,14)								
Повышенное АД (≥140/90 мм рт.ст.)	354 (21,2%)	280 (21,2%)/ 1035 (78,8,0%)	74 (21,2%)/ 274 (78,7%)	ОШ 1,00 (95% ДИ 0,75-1,33)	122 (32,6%)/ 252 (67,4%)	158 (16,7%)/ 783 (83,3%)	ОШ 0,41 (95% ДИ 0,31-0,54)	19 (17,1%)/ 92 (82,9%)	55 (23,2%)/ 182 (76,8%)
	ОШ 0,87 (95% ДИ 0,47-1,59)								

Таблица 3

Частота ФР ХНИЗ по возрасту

Возрастные периоды (лет)	Курение, %	Прием алкоголя, %	Нерациональное питание, %	Гиподинамия, %	Избыточная масса тела, %	Гиперлипкемия, %	Гиперхолестеринемия, %	Повышенное АД, %
20-29	15,8	13,7	72,0	0,4	24,0	0	11,1	4,1
30-39	17,4	12,3	68,7	2,3	35,9	0,6	20,1	5,6
40-49	14,0	10,1	66,1	2,8	53,1	1,3	26,5	10,6
50-59	16,1	10,3	66,9	7,1	63,1	2,5	38,2	21,1
60-69	7,2	5,6	60,4	5,6	73,1	5,9	41,0	23,3
70-79	5,8	17,6	70,5	11,7	68,7	0	50	23,5

в умеренном темпе. Гиподинамия регистрировалась в случае, если респондент тратил на ходьбу <30 мин/сут. Таким образом, этот фактор зарегистрирован практически у половины респондентов — 45,7% (n=762). При статистическом анализе не выявлено различий между городскими врачами и их коллегами в районных центрах, а также между мужчинами и женщинами (таблица 2).

Самым распространенным ФР оказалось нерациональное питание, которое было обнаружено у 67,6% (n=1128) врачей. В такую группу были включены респонденты, употребляющие <400 г фруктов и овощей в сут. (таблица 2). Интересно, что в районных центрах в 6 раз больше мужчин питаются правильно и рационально, чем женщины-врачи — ОШ 6,36; 95% ДИ 3,74–10,79.

Были оценены пищевые привычки врачей Томской области. Установлено, что потребление шести ложек сахара или других сладостей замечено чаще у женщин в городских медицинских учреждениях, чем у их коллег мужчин — ОШ 6,34; 95% ДИ 3,74–10,74, однако в районных центрах мужчины-врачи в 2 раза реже употребляют сладости, чем женщины — ОШ 0,54; 95% ДИ 0,33–0,85. Врачи мужского пола реже обращают внимание на содержание жира, чем женщины, как в городе — ОШ 0,47; 95% ДИ 0,36–0,60, так и в районах области — ОШ 0,33; 95% ДИ 0,20–0,53. Городские врачи больше обращают внимание на содержание холестерина в продуктах — ОШ 1,38; 95% ДИ 1,09–1,75, чем их коллеги в районных учреждениях.

Метаболические ФР. Кроме поведенческих, были рассмотрены метаболические ФР. По данным статистического анализа почти у каждого третьего врача (34,7%, n=388) Томской области зафиксирована избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²), а у 13,7% выявлено ожирение (таблица 2). Среднее значение ИМТ составило $25,5 \pm 4,9$ кг/м², при этом отмечена достоверная разница в этом показателе при стратификации по полу (p<0,01). Интересно, что ИМТ оказался выше у врачей в селе (p=0,03), при этом при сравнении между полами оказалось, что ИМТ выше у городских врачей-мужчин по сравнению с сельскими врачами (p=0,02), в то время как в селе зафиксирован более высокий показатель у женщин-врачей по сравнению с коллегами из города (p<0,01).

Такой ФР как дислипотеидемия (уровень холестерина >5,0 ммоль/л) обнаружен у каждого четвертого (n=297; 27,3%) врача лечебных учреждений Томской области. Среднее значение уровня холестерина составило $4,9 \pm 1,1$ ммоль/л, и не имело достоверных различий между городскими врачами и их коллегами в районных центрах, так и по гендерному признаку. Отметим, что 34,8% врачей не знают свой уровень холестерина и не указали его в анкете.

Повышенный уровень глюкозы в крови зафиксирован всего у 1,6% (n=20) врачей Томской области, среднее значение составило $4,7 \pm 0,8$ ммоль/л и также не имело различий по полу или месту проживания медицинского работника (таблица 2). Каждый четвертый респондент (26,9%) не указал уровень глюкозы.

По данным опроса повышенное АД (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.) зарегистрировано у 21,2% (n=354) врачей, среднее значение систолического АД (САД) составило $120,3 \pm 13,5$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — $76,8 \pm 10,2$ мм рт.ст. Отметим, что среднее САД оказалось выше у мужчин по сравнению с женщинами в городе и на селе (для всех показателей p<0,01). При сравнении врачей по месту проживания выяснилось, что среднее САД также достоверно выше у мужчин в городе по сравнению с селом (p<0,01). ДАД оказалось выше у мужчин в городе, чем у мужчин в селе, в то время как среди женщин наблюдалась противоположная картина (в обоих случаях p<0,05).

Частота ФР ХНИЗ по возрасту

В таблице 3 представлено распределение различных ФР ХНИЗ среди врачей по возрасту. По представленным данным, такой ФР как нерациональное питание, преобладает у 72% врачей в возрастной группе 20–29 лет. В возрастной группе 30–39 лет выявлены самые высокие показатели частоты курения (17,4%) респондентов. При этом остальные ФР наиболее распространены среди пожилых респондентов. В возрасте 60–69 лет начинают превалировать три метаболических ФР — гипергликемия (5,9%), дислипотеидемия (41,0%), а также избыточная масса тела (73,1%), в возрасте >70 лет наиболее высоко распространено повышение АД (23,5%). Два оставшихся поведенческих фактора — употребление алкоголя и низкая физическая активность также особенно распространены у респондентов >70 лет и составляют 17,6% и 11,7%, соответственно (таблица 3).

Таким образом, можно говорить о том, что с возрастом меняется картина распространения ФР ХНИЗ, происходит трансформация поведенческих факторов в метаболические.

Обсуждение

Медицинские работники, и врачи в частности, являются особой категорией населения в контексте частоты ФР ХНИЗ и структуры заболеваемости. Сложившаяся картина может быть объяснена совокупностью различных обстоятельств. Например, показано, что врачи не уделяют должного внимания своему здоровью, >50% врачей занимаются самолечением, не наблюдаются или не имеют лечащего врача [4].

Полученные данные демонстрируют высокую частоту некоторых ФР, как поведенческих, так

Таблица 4

Результаты исследований частоты ФР ХНИЗ у врачей Томской области,
у врачей зарубежных стран и в общей популяции России по данным разных исследователей

Показатели	2018, Томская область (врачи, n=1668)	Результаты зарубежных исследований (врачи)	2012-2013, РФ (общая популяция в 11 регионах), n=18305 [9]
Поведенческие ФР			
Курение	↓15,1%	16,4% [4]	25,7%
Гиподинамия	↑45,7%	15,2-16,9% [6, 7]	38,8%
Нерациональное питание	↑67,6%	8-73% [5, 6]	41,9%
Метаболические ФР			
Избыток массы тела	↑34,7%	38,6 [8]	29,7%*
Дислипидемия	27,3%	28% [9]	57,6%
Гипергликемия	1,6%	0,8% [10]	4,6%**
Повышенное АД	21,2%	23,3 [11]	33,8%

Примечание: * — доля популяции с ИМТ >30 кг/м², ↑↓ — сравнение с данными по РФ, ** — уровень гликемии ≥7,0 ммоль/л.

и метаболических. У двух из трех врачей выявлено нерациональное питание и почти у половины гиподинамия, при этом обнаружена сравнительно низкая частота курения и употребления алкоголя. Высокая частота нерационального питания и недостаточной физической нагрузки служит объяснением, почему из метаболических факторов в популяции врачей преобладают избыточная масса тела и дислипидемия. В то же время гипергликемия выявлена у сравнительно небольшого числа респондентов. В таблице 4 представлены сравнительные данные о частоте ФР ХНИЗ среди врачей Томска и Томской области, результаты зарубежных исследователей, а также общепопуляционные данные по России.

При сравнении показателей в популяции врачей Томской области с мировыми можно сделать вывод о некоторых сходствах и различиях в частоте ФР ХНИЗ. Курению подвержен каждый седьмой врач Томской области, при этом данный ФР более распространен среди мужчин, чем у врачей женщин. Схожая ситуация характерна и для Европы, например, в Испании подвержены курению 16,4% врачей [5]. Хотя нерациональное питание оказалось самым распространенным ФР ХНИЗ в популяции врачей, зарубежные ученые также отмечают высокие показатели по этому фактору. По данным других авторов частота нерационального питания колеблется от 8% в Индии [6] до 73% в ЮАР [7]. По такому ФР как гиподинамия результаты проведенного исследования отличаются от мировых. Например, по результатам исследования, проведенного в США, 84,8% лечащих врачей достаточно активны и уделяют физическим упражнениям даже большее количество своего времени [8]. По результатам ученых из Камеруна, только 16,9% врачей не занимались физкультурой или спортом [7].

Что касается метаболических ФР, то врачи Томской области не отличаются по этим показателям от иностранных коллег. Например, частота избы-

точной массы тела среди врачей в Томской области аналогичная таковой в Португалии — 34,7% vs 38,6% [9], а уровень дислипидемии соответствует такому в США — 27,3% vs 28% [10]. Повышенный уровень глюкозы зарегистрирован всего у 1,6% работников здравоохранения, что несколько выше, чем у врачей из Чехии [11].

Частота артериальной гипертензии не отличается от аналогичных исследований зарубежных авторов. В исследовании, проведенном в Италии, повышенное АД имеют 23,3% (n=1754) кардиологов [12], в то время как в Томской области этот ФР определялся у 21,2% респондентов.

Сравнивая результаты по врачам с результатами общей популяции можно сделать вывод, что частота курения, гипергликемии и дислипидемии оказалась значительно ниже, чем в целом по стране. Однако треть врачей не знают свой уровень холестерина, а каждый четвертый — уровень глюкозы. Аналогичные показатели были получены отечественными учеными в 2008г, где в исследовании (n=2347) выяснилось, что уровень холестерина не знают 56,4% врачей-мужчин и 44,7% женщин; 38,4% и 28,8%, соответственно, не знают своего уровня глюкозы [13]. Однако гиподинамия, нерациональное питание и избыточная масса тела оказались более распространены среди врачей. Нерешенным остается вопрос, с чем связаны такие различия. Возможно, основными причинами для нерационального питания служит дефицит времени [14], потребительское отношение к своему здоровью. Другим объяснением может быть то, что на работе обычно более доступны снеки и им часто отдается предпочтение [15]. Причинами высокой частоты гиподинамии могут быть сидячий образ жизни и работы, что особенно актуально для не хирургических специальностей, а также суточная работа докторов. Эти поведенческие ФР обуславливают, в конечном счете, высокую частоту избыточной массы тела в популяции врачей.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что частота ФР ХНИЗ у врачей Томска и области отличается от общей популяции. Хотя частота ФР у врачей в целом оказалась ниже, существует необходимость в разработке практических рекомендаций для работников здравоохранения по нивелированию отдельных ФР ХНИЗ. Программы первичной профилактики должны быть сфокусированы, прежде всего, на снижении

частоты нерационального питания, недостаточной физической нагрузки, а также избыточной массы тела. В то же время, отдельно следует охватить программами пожилых врачей для вторичной профилактики повышенного АД и гиперхолестеринемии.

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

Литература/References

1. The report on a situation in the field of noninfectious diseases in the world "World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals" 2017. Geneva: WHO 2017. (in Russ.) Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире "Всемирная статистика здравоохранения 2017: мониторинг состояния здоровья для успешного развития целей". 2017. Женева: ВОЗ 2017. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/EN_WHS2017_TOC.pdf?ua=1.
2. Territorial entity of the Federal Service of State Statistics for the Tomsk region. The number of health care workers (in Russ.) Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Томской области. Численность медицинских работников. http://tmsk.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tmsk/resources/e04249004d77b9aa9665ff344d6b6963/%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C+%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85+%D1%80%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B2.pdf.
3. The order of the Ministry of Healthcare organization of the Russian Federation "On the approval of the medical examination of certain groups of the adult population." 3.02.2015. (In Russ.) Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 3.02.2015г. "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". https://www.gnicpm.ru/UserFiles/disp_prikaz_N36an.pdf.
4. Schulz S, Einsle F, Schneider N, et al. Illness behaviour of general practitioners—a cross-sectional survey. *Occup Med (Lond)*. 2017;67(1):33-7. doi:10.1093/occmed/kqw135.
5. Martínez C, Martínez-Sánchez JM, Antón L, et al. Smoking prevalence in hospital workers: meta-analysis in 45 Catalan hospitals *Gac. Sanit*. 2016;30(1):55-8. doi:10.1016/j.gaceta.2015.08.006.
6. Gandhi HK, Vaishali V, Prem K, et al. A survey on physical activity and noncommunicable diseases risk factors among physicians in tertiary care hospitals, Mangalore. *Nat J Commun Med*. 2012;3(1):7-13.
7. Kunene SH, Taukobong NP. Dietary habits among health professionals working in a district hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2017;9(1):1364. doi:10.4102/phcfm.v9i1.1364.
8. Stanford FC, Durkin MW, Blair SN, et al. Determining levels of physical activity in attending physicians, resident and fellow physicians and medical students in the USA. *Br J Sports Med*. 2012;46(5):360-4. doi:10.1136/bjsports-2011-090299.
9. Campos-Matos I, Peralta-Santos A, Gomes B, et al. Body Mass Index assessment of health care professionals in a primary care setting in Portugal: a cross sectional study. *Acta Med Port*. 2014;27(5):609-14.
10. Abuissa H, Lavie C, Spertus J, et al. Personal health habits of American cardiologists. *Cardiol*. 2006;97(7):1093-6.
11. Nakládalová M, Sovová E, Ivanová K, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in physicians. *J Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub*. 2005;149(2):293-5. <http://mefanet.upol.cz/BP/2005/2/293.pdf>.
12. Faggiano P, Temporelli PL, Zito G, et al. Cardiovascular risk profile and lifestyle habits in a cohort of Italian cardiologists. Results of the SOCRATES survey. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80,3:118-25. doi:10.4081/monaldi.2013.73.
13. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, Kukuschkin SK. The health of Russian doctors. Clinical and epidemiological analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6:28-32. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;6:28-32.
14. Guryanov MS. The image and living conditions of medical workers. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2009;4:507-10. (In Russ.) Гурьянов М.С. Образ и условия жизни медицинских работников. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009;4:507-10.
15. Sun J, Yi H, Liu Z, et al. Factors associated with skipping breakfast among Inner Mongolia Medical students in China. *BMC Public Health*. 2013;13:42. doi:10.1186/1471-2458-13-42.

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

SERVIER

Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования “ПРИОРИТЕТ”)

Марцевич С.Ю.¹, Лукина Ю.В.¹, Кутишенко Н.П.¹, Дмитриева Н.А.¹, Гомова Т.А.², Дроздецкий С.И.³, Кудряшов Е.А.⁴, Лерман О.В.¹, Пучиньян Н.Ф.⁵, Скибицкий В.В.⁴ от имени рабочей группы наблюдательного исследования “ПРИОРИТЕТ”^{##}

¹ФГБУ “Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГУЗ Тульской области “Тульская областная клиническая больница”. Тула; ³ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России. Нижний Новгород; ⁴ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар; ⁵ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского” Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Определить особенности и основные проблемы терапии статинами, а также оценить возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Дизайн наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” — открытое наблюдательное исследование. С врачами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), которые принимали участие в этой программе, проводились обучающие тренинги координаторами — сотрудниками кафедр медицинских ВУЗов при отобранных ЛПУ. Пациенты с высоким и очень высоким ССР распределялись в 3 группы в соответствии с исходными данными: (1) не принимавшие статины, (2) принимавшие статины, но не достигшие целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), (3) принимавшие статины с достижением целевого уровня ХС ЛНП, имеющие основания для замены статина внутри класса — нежелательные явления (НЯ), высокая цена и т.д. В течение 12 нед. выполнялось 3 визита пациентов в ЛПУ: визит включения (В0), визит 1 мес. наблюдения (В1) и визит 3 мес. наблюдения (В3). Оценивались выбор препарата аторвастатина или розувастатина врачами ЛПУ, дозировка статинов, титрация доз и достижение целевых уровней ХС ЛНП для больных высоким и очень высоким ССР.

Результаты. В группы 1, 2 и 3 исследования были включены 112, 170 и 16 человек, соответственно. Во время В0 в 145 (48,7%) случаях был назначен препарат аторвастатин, а в 153 (51,3%) — розувастатин. К В3 из исследования выбыли 3 человека, завершили программу 295 пациентов, из которых у 285 были проанализированы показатели липидного профиля: у 121 (41%) пациента (101 с очень высоким ССР и 20 с высоким ССР) удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, у оставшихся 164 (59%) больных (по величине ССР — 156

и 8, соответственно) — нет. Выявлена наиболее выраженная динамика уровня ХС ЛНП в группе 1, различия между группой 1 и группами 2 и 3 (попарно) высоко статистически значимы ($p < 0,0001$). Различия в частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП между пациентами, принимавшими аторвастатин или розувастатин, отсутствовали. При лечении розувастатином пациентов высокого ССР значимо чаще, чем у больных очень высоким ССР достигали целевой уровень ХС ЛНП ($p = 0,003$). Было зарегистрировано 3 несерьезных НЯ при приеме статинов. В среднем в 9% случаев достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визитов В1 и В3 трактовалось лечащими врачами ошибочно.

Заключение. Основными проблемами терапии статинами в условиях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра, что может быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов гипوليлипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Результаты наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” продемонстрировали возможность улучшения практики назначения статинов и ее соответствия клиническим рекомендациям, в т.ч. с помощью применения качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: терапия статинами, воспроизведенные препараты, розувастатин, аторвастатин, эффективность, безопасность, реальная клиническая практика.

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. Наблюдательная программа “ПРИОРИТЕТ” была проведена при содействии ОАО “ОЗОН”, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 553-66-39

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Гомова Т. А. — к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, ORCID: 0000-0002-5588-9316, Дроздецкий С. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-3384-4352, Кудряшов Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8050-0691, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Пучиньян Н. Ф. — н.с. отдела атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5029-1131, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7750-7358].

***Рабочая группа наблюдательной программы "ПРИОРИТЕТ":**

Воронина В. П. (Москва), Зеленова Т. И. (Москва), Сладкова Т. А. (Москва), Алексеева А. И. (Тула), Барабанова Т. Ю. (Тула), Зотова А. С. (Тула), Коломейцева Т. М. (Тула), Приходько Т. Н. (Тула), Пацельт Е. А. (Нижний Новгород), Храмушев Н. Ю. (Нижний Новгород), Скибицкий А. В. (Краснодар), Алексеева В. В. (Саратов), Лазарева Е. В. (Саратов).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):52–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-52-60>

Поступила 16/11-2018

Принята к публикации 19/11-2018



Features and main problems of treating patients with high and very high cardiovascular risk with statins in real clinical practice (according to the data of the "PRIORITET" research)

Martsevich S. Yu.¹, Lukina Yu. V.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Gomova T. A.², Drozdetsky S. I.³, Kudryashov E. A.⁴, Lerman O. V.¹, Puchinyan N. F.⁵, Skibitsky V. V.⁴ on behalf of the working group of the "PRIORITET" research*

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²Tula regional clinical hospital. Tula; ³Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod; ⁴Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁵V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To determine the features and main problems of statin therapy, as well as assess the possibility of achieving the target level of lipid pattern in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR) in real clinical practice.

Material and methods. The design of the "PRIORITET" observational program is an open observational study. Patients with high and very high CVR were divided into 3 groups in accordance with the initial data: (1) not taking statins, (2) taking statins, but not reaching the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, (3) taking statins with the achievement of the target LDL-C level, which is justified in replacing the statin inside the class — adverse effects (AE), high price, etc. Within 12 weeks 3 visits of patients to hospitals were carried out: baseline visit (B0), visit 1 month after the study initiation (B1) and visit 3 months after the study initiation (B3). The choice of atorvastatin or rosuvastatin was assessed by the doctors.

Results. Groups 1, 2 and 3 included 112, 170 and 16 people, respectively. At B0, 145 (48,7%) patients were prescribed atorvastatin, and 153 (51,3%) — rosuvastatin. Three people dropped out of the study to B3, 295 patients completed the program. Lipid pattern of 285 patients were analyzed: 121 (41%) people (101 with very high CVR and 20 with high CVR) achieved the target LDL-C level, the remaining 164 (59%) patients (CVR — 156 and 8, respectively) — no. The most pronounced dynamics of LDL-C level was revealed in group 1, the differences between group 1 and groups 2 and 3 are highly statistically significant ($p < 0,0001$). There were no differences in the frequency of reaching the target LDL-C level between patients taking atorvastatin or rosuvastatin. The target level of LDL-C ($p = 0,003$) in the treatment of rosuvastatin in patients with high CVR was reached significantly more often than in patients with very high CVR. Also 3 non-serious AEs were reported. On average, in 9% of cases, reaching the target level of LDL-C during visits B1 and B3 was wrong interpreted by the attending physicians.

Conclusion. The main problems of statin therapy in real clinical practice are the wrong interpretation of reaching the target level of LDL-C,

inertness of doctors in titrating of statins doses and achieving the target level of lipid pattern. It may be the cause of reduced efficiency and deterioration of lipid-lowering therapy results in patients with high and very high CVR. The results of the "PRIORITET" study demonstrated the possibility of improving the practice of statins use and its accordance with clinical guidelines.

Key words: statin therapy, generic drugs, rosuvastatin, atorvastatin, efficacy, safety, real clinical practice.

Conflicts of interest: the authors declare about potential conflict of interest. The "PRIORITET" observational program was conducted with the assistance of OAO OZON, which in no way affected the authors' opinion, the results and conclusions of study.

***Working Group of the "PRIORITET" study:** Voronina V. P. (Moscow), Zelenova T. I. (Moscow), Sladkova T. A. (Moscow), Alekseeva A. I. (Tula), Barabanova T. Yu. (Tula), Zotova A. S. (Tula), Kolomeitseva T. M. (Tula), Prikhod'ko T. N. (Tula), Pazelt E. A. (Nizhny Novgorod), Khramushev N. Yu. (Nizhny Novgorod), Skibitsky A. V. (Krasnodar), Alekseeva V. V. (Saratov), Lazareva E. V. (Saratov).

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):52–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-52-60>

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Gomova T. A. ORCID: 0000-0002-5588-9316, Drozdetsky S. I. ORCID: 0000-0002-3384-4352, Kudryashov E. A. ORCID: 0000-0002-8050-0691, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Puchinyan N. F. ORCID: 0000-0001-5029-1131, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-7750-7358.

Received: 16/11-2018 **Accepted:** 19/11-2018

АКШ — аортокоронарное шунтирование, В0 — визит 0 (включение), В1 — визит 1 (1 мес. наблюдения), В3 — визит 3 (3 мес. наблюдения), ВР — врачебные рекомендации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КР — клинические рекомендации, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, МИ — мозговой инсульт, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, "ПРИОРИТЕТ" — наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о ПРИменении пациентами гиполипидемических препаратов Из группы сТатинов (Новостат и РО-статины), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, GMP — Good Manufacturing Practice (надлежащая производственная практика).

Введение

Статины относятся к так называемым “жизнеспасающим” лекарственным препаратам (“life-saving drugs”), применение которых улучшает прогноз заболевания и жизни и является неотъемлемой частью лечения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Это находит отражение в современных клинических рекомендациях (КР), согласно которым назначать статины таким больным следует как можно раньше, в максимальных рекомендованных дозах, что позволяет в большем числе случаев достичь целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и обеспечивает максимальную эффективность лечения [1, 2]. При этом следует отметить, что требования к величине целевого уровня ХС ЛНП продолжают ужесточаться: в последних Российских национальных КР по лечению нарушений липидного обмена целевой уровень ХС ЛНП для пациентов очень высокого ССР был снижен до 1,5 ммоль/л [2]. Тем не менее, достижение целевых значений показателей липидного профиля в реальной клинической практике по-прежнему остается “ахиллесовой пятой” терапии статинами. Несмотря на то, что результаты наблюдательных исследований, в т.ч. регистров последних 10-15 лет, демонстрируют повышение частоты назначения статинов, возросшей, в среднем, с 1,5-3% в начале 2000-х годов до 15-30% к настоящему времени, ситуация остается далекой от оптимальной [3-5].

В связи с этим представляется актуальным оценить назначение статинов: особенности выбора препарата, основные проблемы терапии, а также возможность достижения целевого уровня показателей липидного профиля при лечении доступными воспроизведенными препаратами статинов пациентов высокого и очень высокого ССР в условиях реальной клинической практики, что и стало целью наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” (наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о применении пациентами гиполлипидемических препаратов из группы статина (Новостат и РО-статин), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений).

В задачи исследования, рассматриваемого в этой публикации, входило изучение следующих вопросов:

- выбор статина и дозы препарата в рамках реальной клинической практики;
- активность или инертность врачей в titрации доз;

— достижение целевых значений ХС ЛНП при лечении статинами пациентов высокого и очень высокого ССР.

Материал и методы

Дизайн наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ”: открытое наблюдательное исследование по принципам регистра пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким/очень высоким ССР. В исследовании принимали участие врачи лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) пяти городов европейской части РФ: Москвы, Краснодара, Нижнего Новгорода, Тулы и Саратова. Координаторы исследования проводили информационно-обучающие тренинги с практически всеми врачами выбранных ЛПУ, информируя об основных положениях, действующих на момент исследования КР по коррекции липидных нарушений у пациентов высокого и очень высокого ССР [6], особое внимание уделяли необходимости достижения целевого уровня ХС ЛНП у этих больных.

Данные пациентов должны были соответствовать всем критериям включения и не входить в критерии исключения. Каждый пациент подписал форму информированного согласия на обработку персональных данных.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, которым было показано применение статинов:

- пациенты с ИБС и другими проявлениями атеросклеротических заболеваний: подтвержденный в рамках стандартной клинической практики диагноз ИБС — стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе, аортокоронарное шунтирование (АКШ), значимый стеноз коронарных артерий при коронароангиографии (КАГ), положительная проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) или при стресс-эхокардиографии; мозговой инсульт (МИ) ишемического генеза в анамнезе, стенозы брахиоцефальных артерий);
- лица без каких-либо симптомов ИБС, имеющие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — выраженная гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа (СД-2), суммарный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) $>5\%$ (без проведения дополнительного обследования в рамках наблюдательной программы).

Критериями исключения являлись невозможность соблюдения графика визитов; известные противопоказания к назначению статинов согласно инструкции к препарату; известная непереносимость препаратов аторвастатина и розувастатина; участие в программе льготного обеспечения лекарственными препаратами; любые сопутствующие заболевания в состоянии декомпенсации; беременность или период лактации; для женщин детородного периода — несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от предшествующего к моменту включения в программу лечения статинами и его эффективности:

- “Наивные пациенты” — пациенты, не получающие гиполлипидемические препараты.
- Пациенты, принимающие на момент исследования статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛНП.



Рис. 1 Схема наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ”.

Примечания: * — подписание информированного согласия; оценка критериев включения/исключения, сбор данных анамнеза, социально-демографических сведений; § — сбор данных о безопасности статинов, клиническое обследование в рамках рутинной клинической практики; Ψ — оценка достижения целевого уровня ХС ЛНП, сбор данных о НЯ терапии; ☆ — самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом опросника по приверженности; Статины+ — принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина; Статины- — не принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина (отказ или прекращение приема по разным причинам).

Таблица 1

Характеристика пациентов ($M \pm \sigma$): общие данные, сравнение групп мужчин и женщин

	Общие данные, n=298	Мужчины, n=155	Женщины, n=143	p
Возраст, лет	62,5±9,2	60,5±9,3	64,6±8,6	<0,05
ИМТ, кг/м ²	29,5±4,2	28,3±3,6	30,8±4,4	<0,05
ОТ, см	95,6±12,6	97,3±13,1	94,4±14,6	н.п.
САД, мм рт.ст.	136,2±15,0	135,5±15,9	136,9±13,9	н.зн.
ДАД, мм рт.ст.	82,3±9,4	81,9±10,0	82,7±8,9	н.зн.
ЧСС, уд./мин	69,7±7,1	68,8±6,9	70,6±7,2	<0,05

Примечания: н.п. — не применимо, н.зн. — не значимо ($p > 0,05$), ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД и ДАД — систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, М — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение.

- Пациенты, принимающие статины, с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП, у которых имеется какое-либо основание к смене препарата внутри класса статинов — наличие нежелательных явлений (НЯ), высокая стоимость препарата для самостоятельного приобретения, предпочтение аторвастатина розувастатину и наоборот и др.

Наблюдение пациента в программе (период сбора данных о пациенте) составил 12 нед., в течение которых прошли 3 визита, выполняемые в рамках рутинной клинической практики наблюдения.

Для исследования была создана регистрационная карта, в которую вносилась вся информация по результатам каждого визита пациентов, включенных в программу.

Пациентам всех групп назначали препараты аторвастатина или розувастатина в соответствии с рутинной клинической практикой и с инструкцией по медицинскому применению препаратов. Всем больным были рекомендованы статины производства ОАО “ОЗОН”: “Новостат” (аторвастатин) и “Ро-статин” (розувастатин), выбор которых был обусловлен:

- наличием сведений о полной биоэквивалентности данных статинов референтным препаратам;

- соответствием условий производства указанных препаратов аторвастатина и розувастатина стандартам GMP (Good Manufacturing Practice);

- доступными ценовыми характеристиками этих препаратов.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Терапия сопутствующих заболеваний, в т.ч. и лечение основного заболевания препаратами, не влияющими на уровень липидного профиля, оставалась без изменений на протяжении всего периода сбора данных в рамках наблюдательной программы.

Статистический анализ результатов. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика представлена в виде $M \pm \sigma$ (М — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили) — для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (%) — для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы параметрические и непараметрические аналитические методы для количе-

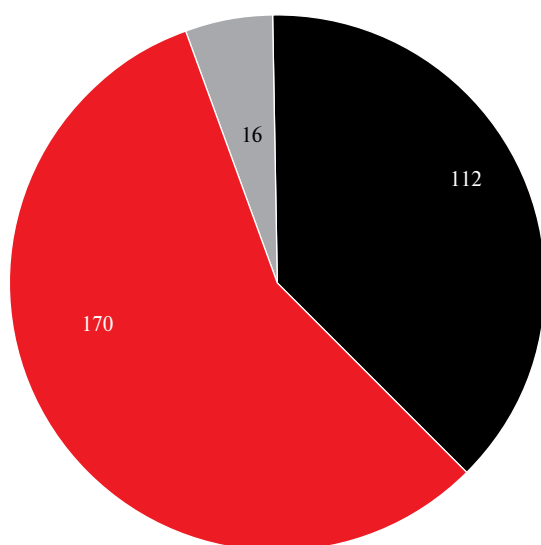


Рис. 2 Распределение пациентов в 3 группы исследования по исходным данным (n=298).

ственных и качественных переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов

Согласно данным, включенных в исследование 300 пациентов, для статистического анализа были пригодны карты 298 человек: 143 (48%) женщин и 155 (52%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 9,2$ года.

Основные характеристики пациентов, принявших участие в наблюдательном исследовании “ПРИОРИТЕТ”, представлены в таблице 1.

Согласно анамнестическим данным для 29 пациентов ССР был определен, как высокий ($\geq 5\%$), а для 269 — как очень высокий. Очень высокий ССР, преимущественно, был обусловлен наличием ИБС, диагностированной у 233 (78,2%) человек. У 128 из этих 233 больных регистрировали приступы стенокардии напряжения, 77 — имели перенесенный ИМ в анамнезе, в 54 случаях пациентам были выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на коронарных артериях — ЧКВ, АКШ. У 69 пациентов был диагностирован СД-2, у 15 — значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий, 16 пациентов перенесли ишемический МИ, 6 больных имели признаки хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин. Следует подчеркнуть, что 204 пациента имели 1 заболевание, преимущественно ИБС ($n=174$), обуславливающее очень высокую степень ССР, у 65 выявлена коморбидность — 2-3 вышеперечисленных патологических состояний.

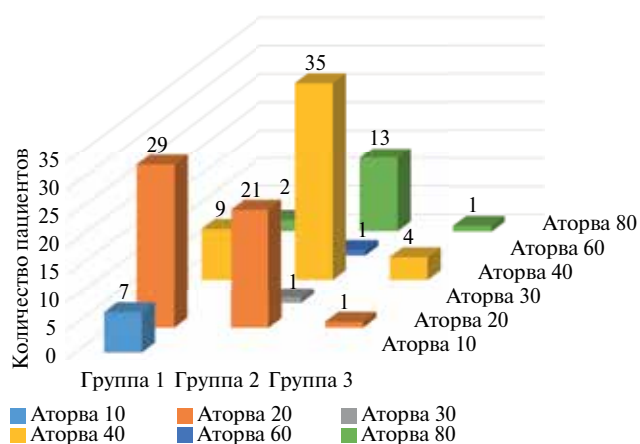


Рис. 3 Прием аторвастатина в 3 группах исследования к ВЗ. Дозы препарата.

Таким образом, согласно действовавшим на момент исследования КР, для 269 пациентов, включенных в программу “ПРИОРИТЕТ”, с очень высоким ССР, целевой уровень холестерина ЛНП был $< 1,8$ ммоль/л, а для 29 больных с высоким ССР $< 2,5$ ммоль/л [6]. На момент включения в программу только у 13 пациентов из 298 был достигнут целевой в соответствии с величиной ССР уровень ХС ЛНП.

Согласно протоколу исследования, все пациенты были распределены в 3 группы:

- пациенты, которые на момент включения в исследование не принимали статины,
- принимавшие, но не достигшие целевого уровня ХС ЛНП,
- принимавшие и достигшие целевого уровня ХС ЛНП (по мнению лечащего врача), однако имеющих показания к смене препарата (рисунок 2).

При выполнении анализа результатов отмечено, что 5 (31,2%) пациентов были включены в 3 группу врачами ЛПУ ошибочно, т.к. целевой уровень ХС ЛНП на момент включения в программу у этих пациентов достигнут не был (все больные имели очень высокий ССР, и целевой уровень ХС ЛНП составлял 1,8 ммоль/л).

Всего пациентам, принявшим участие в наблюдательном исследовании, во время В0 в 145 (48,7%) случаях был назначен препарат аторвастатина, а в 153 (51,3%) — розувастатина.

Через 1 мес. наблюдения из исследования выбыла 1 пациентка, сведения о приеме препарата которой получить не удалось. К визиту ВЗ из исследования выбыли еще 2 пациента, остальные 295 пациентов завершили участие в наблюдательной программе. К моменту завершения исследования привержены рекомендованному лечению были 262 пациента: 124 (47,3%) принимали препарат аторвастатина, а 138 (52,3%) — розувастатина, в максимальных рекомендованных дозах; к ВЗ указанные статины принимали 26 больных: 16 пациентов —

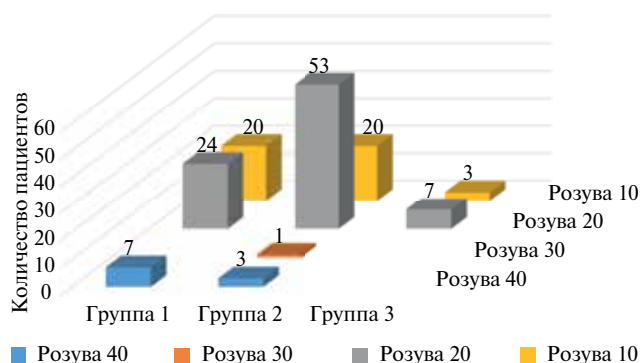


Рис. 4 Прием розувастатина в 3 группах исследования к В3. Дозы препарата.

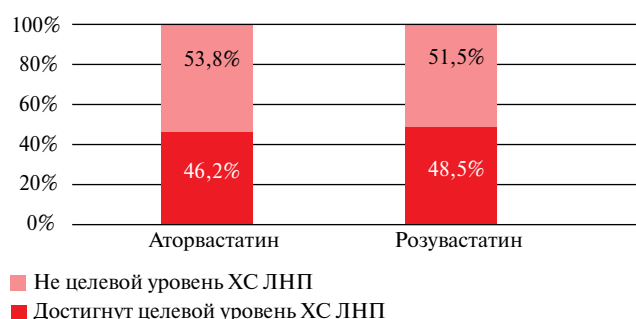


Рис. 6 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В3 при лечении статинами.

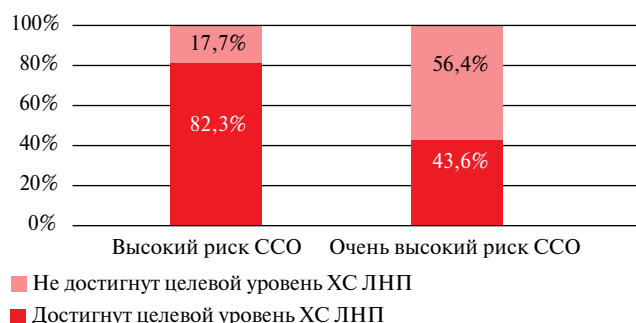


Рис. 8 Достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР при приеме розувастатина.

аторвастатин 80 мг/сут. и 10 — розувастатин 40 мг/сут. (рисунки 3 и 4).

Подробный анализ приверженности больных выполнению врачебных рекомендаций планируется привести в других публикациях.

Оценка эффективности терапии при приеме препаратов аторвастатина и розувастатина

Эффективность проводимой гипوليлипидической терапии оценивалась по достижению целевого уровня ХС ЛНП. Во время визита В1 были представлены данные липидного профиля 231 пациента: 47 (20%) человек достигли целевого уровня ХС ЛНП

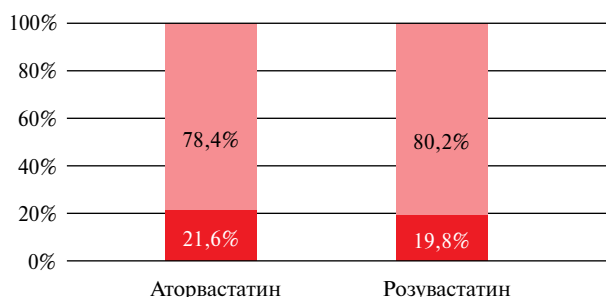


Рис. 5 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В1 при лечении статинами.

Рис. 5 Достижение целевого уровня ХС ЛНП к В1 при лечении статинами.

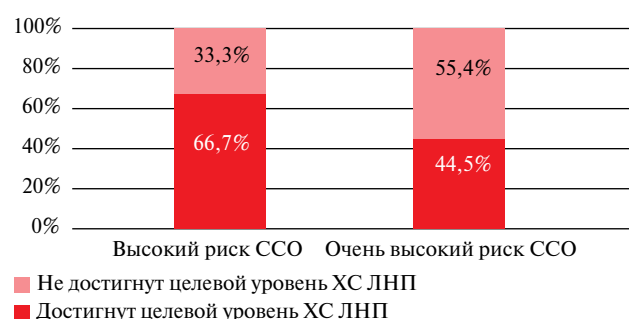


Рис. 7 Достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого ССР при приеме аторвастатина.

и 184 (80%) — нет. По результатам анализа регистрационных карт исследования лечащие врачи посчитали, что целевой уровень ХС ЛНП к визиту В1 был достигнут у 67 пациентов. Тем не менее, титрация дозы во время визита В1 (через 1 мес. наблюдения) была выполнена только 56 больным.

Через 3 мес. наблюдения анализ липидного профиля был выполнен у 285 пациентов из 295 пришедших на визит В3. У 121 (41%) больного (101 с очень высоким ССР и 20 с высоким ССР) удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, у оставшихся 164 (59%) больных (по величине ССР — 156 и 8, соответственно) уровень ХС ЛНП превышал рекомендованные значения. По оценке врачей ЛПУ при анализе регистрационных карт пациентов целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 142 больных.

При выполнении сравнительного анализа, в зависимости от принимаемого пациентом статина, достижения целевого уровня ХС ЛНП к визитам В1 и В3, статистически значимых различий между пациентами, принимавшими аторвастатин и розувастатин, выявлено не было (рисунки 5 и 6).

Тем не менее, в группе пациентов, принимавших аторвастатин, и в группе, получавших розувастатин, были выявлены различия в проценте случаев достижения целевого уровня ХС ЛНП между пациентами с высоким ССР и больными очень

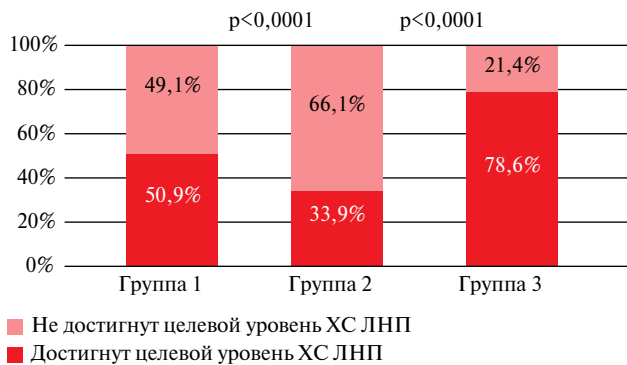


Рис. 9 Достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визита V3 в группах исследования (n=285).

высокого ССР. При приеме розувастатина эти различия были статистически значимы: у пациентов высокого ССР целевой уровень ХС ЛНП был достигнут в среднем в 82,4% случаев, а у пациентов очень высокого риска — только в 43,6% случаев ($p=0,003$) (рисунки 7 и 8).

При завершении исследования 270 пациентам были даны рекомендации по приему статинов: из них 113 был рекомендован аторвастатин производства ОАО «ОЗОН», 150 — розувастатин этой же фирмы, оставшимся 7 больным — другие препараты аторвастатина (5 случаев) и розувастатина (2).

Оценка эффективности терапии статинами в группах исследования

Оценка эффективности терапии статинами в группах исследования была проведена у 285 пациентов, которым был выполнен анализ липидного профиля.

Изначально существовавшие различия между тремя сформированными группами пациентов сохранялись в течение всего периода наблюдения.

В группе 3 к моменту завершения исследования были предоставлены результаты липидного профиля 14 больных, из них у 11 (78,6%) был достигнут целевой уровень ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л, т.к. все больные имели очень высокий ССР.

В группе 1 к окончанию программы были выполнены анализы у 106 пациентов: 26 — с высоким ССР и 80 — с очень высоким ССР. Целевой уровень ХС ЛНП в этой группе был достигнут у 19 (73,1%) из 26 пациентов высокого риска и у 35 (43,8%) из 80 больных очень высокого ССР.

Наименее эффективным оказалось лечение пациентов 2 группы. При завершении программы анализ липидного профиля был выполнен у 165 пациентов — 163 имели очень высокий ССР и 2 — высокий ССР. Достигли целевого уровня ХС ЛНП 55 (33,7%) больных с очень высоким ССР и 1 пациент с высоким ССР. У 109 пациентов — 108 (66,3%) с очень высоким ССР и 1 с высоким, соответственно, целевой уровень ХС ЛНП достигнут не был.

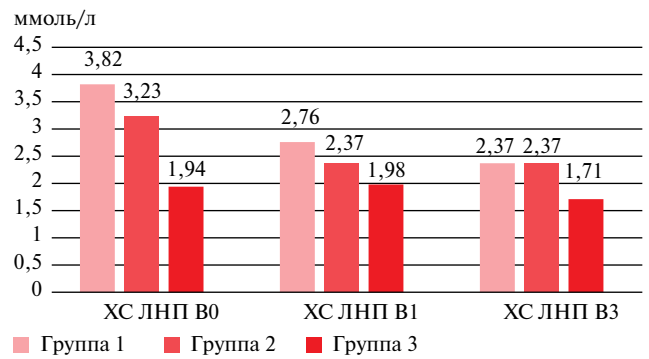


Рис. 10 Динамика уровня ХС ЛНП (визиты V0-V3) в группах исследования.

Различия между группой 2 и группами 1 и 3 по эффективности терапии статинами были статистически высоко значимыми ($p<0,0001$). Общие для пациентов высокого ССР и очень высокого ССР результаты достижения целевого уровня ХС ЛНП в группах исследования представлены на рисунке 9.

Динамика уровня ХС ЛНП в абсолютных значениях у пациентов всех трех групп исследования представлены на рисунке 10. Обращает на себя внимание, что в группе 2 не выявлено динамики среднего значения ХС ЛНП за период с 1 по 3 мес. наблюдения (с V1 до V3). Закономерно установлена наиболее выраженная динамика уровня ХС ЛНП в группе 1 (у пациентов, не принимавших статины к началу исследования). Различия между группой 1 и группами 2 и 3 (попарно) статистически высоко значимы (использован критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок) ($p<0,0001$).

Безопасность терапии

За время исследования были зарегистрированы 3 НЯ: ни одно из которых не носило серьезного характера. Пациент прекратил прием рекомендованного препарата из-за развития НЯ только в одном случае.

Случаев критического повышения уровней креатинфосфокиназы, печеночных ферментов зарегистрировано не было.

Обсуждение

Особенностью наблюдательной программы «ПРИОРИТЕТ» было предварительное проведение координаторами проекта информационно-обучающего тренинга с практическими врачами, принимавшими участие в исследовании. Таким образом, врачи были дополнительно мотивированы на соблюдение основных положений КР. Это могло отразиться на полученных результатах: процент достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных высокого и очень высокого ССР вырос десятикратно — с 4% до 41%, что согласуется с результатами исследования [7], показавшими, что образова-

тельные программы для врачей первичного звена здравоохранения улучшают ситуацию с назначением и контролем эффективности гиполипидемической терапии. Подобное заключение делают и российские авторы по результатам исследования АРГО-2 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики) [8].

Тем не менее, результаты исследования высветили целый ряд особенностей и проблем терапии статинами в реальной клинической практике, в т.ч. связанных с врачами.

В среднем каждый третий пациент с высоким и очень высоким ССР — т.е. имеющий все показания к назначению статинов, — на момент включения в программу препараты не получал (пациенты группы 1 исследования “ПРИОРИТЕТ”). Хотя даже такие показатели выглядят оптимистично по сравнению с результатами ряда регистров больных ИБС, согласно которым на амбулаторном этапе лечения статины получают не более 20% больных [4, 5, 9]. По обобщенным данным исследования EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries) при выписке из стационара пациентам с ИБС (пациентам очень высокого ССР) статины были назначены лишь в 9,6% случаев (по результатам опроса больных — в 14,0%), по данным российских центров, принимавших участие в этом исследовании, только 7,5% больных ИБС при выписке из стационара назначают статины [10].

Тем не менее, целевой уровень ХС ЛНП, свидетельствующий о максимальном снижении ССР при лечении статинами, в начале наблюдения был достигнут только в 4% (n=13) случаев, что, по-видимому, отражает базовый уровень низкой эффективности проводимой гиполипидемической терапии.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП остается ведущей проблемой при лечении статинами. Этот вывод представленной работы согласуется с результатами других исследований [8–12]. Отмечено, что более высокое значение целевого уровня ХС ЛНП, определенное для пациентов высокого ССР по сравнению с больными очень высокого ССР, достигается в большем числе случаев, особенно при использовании препарата розувастатина, как и в исследовании STELLAR (the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [13]. У пациентов очень высокого ССР эффективность препаратов аторвастатина и розувастатина была одинаковой, однако целевой уровень ХС ЛНП удалось достичь менее чем у половины больных. Подобные результаты были получены в крупном когортном исследовании (>24 тыс. человек), выполненном в Великобритании [11].

Более частое достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого ССР выглядит закономерным, т.к. для таких больных установлены более высокие целевые значения показателей липидного

профиля, достижение которых проще, чем более низких значений аналогичных показателей у пациентов с очень высоким ССР.

Также закономерна и логична более выраженная динамика ХС ЛНП в группе исследования 1 — у пациентов, не принимавших статины на момент включения в исследование — по сравнению с пациентами двух оставшихся групп, которые уже принимали статины к В0: согласно результатам исследований эффективности различных статинов начальный эффект этих препаратов составляет от 20% до 60% снижения уровня ХС ЛНП, однако при последующих удвоениях доз статинов в среднем удается снизить ХС ЛНП лишь на 6% от предыдущего значения [1, 2, 13].

Исследование подтвердило, что терапия статинами является высоко безопасной: НЯ были зарегистрированы в ~1% случаев, ни одно из них не носило характера серьезного, и только в 1 из 3 случаев НЯ, зарегистрированных в течение 3 мес. наблюдения, привело к отказу пациента от дальнейшего лечения рекомендованным статином. Хорошая эффективность и высокая безопасность аторвастатина и розувастатина производства ОАО “ОЗОН”, вероятней всего, и послужили главной причиной того, что после завершения программы большинству пациентов (262 из 270) было рекомендовано продолжить прием этих препаратов. Возможность эффективного и безопасного применения воспроизведенных препаратов статинов, более доступных по стоимости по сравнению с оригинальными препаратами, подтверждают результаты других исследований, в т.ч. рандомизированных клинических испытаний [8, 14].

Врачи ЛПУ, принимавшие участие в наблюдательной программе “ПРИОРИТЕТ”, отдавали некоторое предпочтение препарату розувастатина, несмотря на большую доказательную базу у аторвастатина в качестве средства вторичной профилактики ССО. Вероятно, это связано с меньшими дозами, рекомендованными для розувастатина. Тем не менее, именно аторвастатин назначался в максимально рекомендованной дозировке — 80 мг/сут. — в 1,5 раза чаще по сравнению с розувастатином в дозе 40 мг/сут. Обращает на себя внимание ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого/очень высокого ССР, допущенная врачами ЛПУ, принимавшими участие в исследовании, как на этапе включения больных в программу, так и на последующих этапах наблюдения. В результате это могло приводить к выбору ошибочной тактики ведения пациентов высокого и очень высокого ССР и снижению эффективности проводимой терапии статинами.

Заключение

Согласно полученным в исследовании данным, основными проблемами терапии статинами в усло-

виях реальной клинической практики являются ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛНП, инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевого уровня показателей липидного спектра, что может быть причиной снижения эффективности и ухудшения результатов гиполипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Тем не менее, результаты наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ” продемонстрировали возможность улучшения практики назначения статинов и ее соответствия КР, в т.ч. с помощью применения качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов. Это способствует достижению основной цели гиполипидемической терапии — улучшению прогноза заболевания и жизни у больных высокого и очень высокого ССР.

Литература/References

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Russian Journal of Cardiology. 2017(5):7-77. (In Russ.) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017(5):7-77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
2. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017(3) (28): 5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017, 3 (28) :5-22.
3. Oganov RG, Poghosova GV, Koltunov IE, et al. RELIF — Regular Treatment And Prophylaxis — the key to improving the situation with cardiovascular diseases in Russia: the results of a Russian multicenter study. Part III. Kardiologiya. 2008;4:46-53. (In Russ.) Оганов Р.Г., Порогосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология 2008;4:46-53.
4. Ginzburg ML, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (the “LIS-1” register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(3):288-92. (In Russ.) Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр “ЛИС-1”). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):288-92. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-288-292
5. Kutishenko NP, Kalaydzhyan EP, Sichinava DP, et al. Outpatient registry of patients with acute myocardial infarction (PROFILE-IM): data on prehospital therapy in comparison with the LIS-3 registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):88-93. (In Russ.) Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П. и др. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):88-93. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision, Moscow, 2012. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр, Москва. 2012 год. Available at http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
7. Arcoraci V, Santoni L, Ferrara R, et al. Effect of an educational program in primary care: the case of lipid control in cardio-cerebrovascular prevention. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014;27(3):351-63. doi:10.1177/039463201402700305.
8. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
9. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
10. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018. Epub 2016 Jan 13.
11. Danese MD, Gleeson M, Kutikova L, et al. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: a retrospective cohort study. BMJ. 2016. Available at <https://bmjopen.bmj.com/content/7/5/e013851> doi:10.1136/bmjopen-2016-013851.
12. Korneva VA, Kuznetsova TY, Karpova ES, Rupasova KI. Treatment of patients with severe dyslipidemia in real clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(4):380-4. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Карпова Е.С., Рупасова К.И. Ведение пациентов с выраженной дислипидемией в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(4):380-4. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-4-380-384.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003;92:152-60.
14. Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(2):179-84. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):179-84. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.

***Рабочая группа наблюдательной программы “ПРИОРИТЕТ”:** Воронина В.П. (Москва), Зеленова Т.И. (Москва), Сладкова Т.А.(Москва), Алексеева А.И. (Тула), Барабанова Т.Ю. (Тула), Зотова А.С. (Тула), Коломейцева Т.М. (Тула), Приходько Т.Н. (Тула), Пацельт Е.А. (Нижний Новгород), Храмушев Н.Ю. (Нижний Новгород), Скибицкий А.В. (Краснодар), Алексеева В.В. (Саратов), Лазарева Е.В. (Саратов).

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. Наблюдательная программа “ПРИОРИТЕТ” была проведена при содействии ОАО “ОЗОН”, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

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.

Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики

Токмачев Р. Е., Мухортова М. С., Будневский А. В., Токмачев Е. В., Овсянников Е. С.
ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава
России. Воронеж, Россия

В представленной статье рассматривается эпидемиология хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХСН и ХОБЛ отличаются широкой распространенностью и высокой летальностью, особенно при их сочетании. В статье осуществлен анализ общих механизмов формирования этих заболеваний: взаимосвязь ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями объясняется общими факторами риска, включающими курение, гиподинамию, нерациональное питание и генетическую предрасположенность. Ведущую роль в патогенезе патологий играет активация и поддержание системного воспаления. Представлены особенности клинической картины и направления диагностического поиска при подозрении на сочетанную патологию, возможности современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагностический поиск при коморбидности ХСН и ХОБЛ может быть несколько затруднен, учитывая вышеуказанные общие факторы риска, некоторые общие механизмы патогенеза и сходную клиническую симптоматику. Однако нали-

чие у врача настороженности в отношении коморбидности исследуемых состояний, а также проведение тщательного клинического осмотра и назначение необходимых дополнительных методов исследования, позволяют уменьшить количество диагностических ошибок и улучшить прогноз у таких больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, провоспалительные цитокины, коморбидность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):62–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>

Поступила 23/03-2018

Принята к публикации 04/05-2018



Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics

Tokmachev R. E., Mukhortova M. S., Budnevsky A. V., Tokmachev E. V., Ovsyannikov E. S.
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

This article discusses the epidemiology of chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). CHF and COPD are characterized by high prevalence and high mortality, especially when they are combined. The article analyzes the general mechanisms of formation of these diseases: the relationship of COPD with cardiovascular diseases is explained by common risk factors, including smoking, physical inactivity, improper feeding and genetic predisposition. The leading role in the pathogenesis of pathologies is played by the activation and maintenance of systemic inflammation. Article presents the features of the clinical picture and the direction of the diagnostics in case of suspected combined pathology, the possibilities of modern laboratory and instrumental research methods. Diagnostics of comorbidity of CHF and COPD may be difficult, given the above common risk factors, some common pathogenesis mechanisms and similar clinical symptoms. However the caution regarding the comorbidity of the studied conditions, as well as a thorough clinical examination and the appointment of the necessary

additional research methods, can reduce the number of diagnostic mistakes and improve the prognosis in such patients.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, proinflammatory cytokines, comorbidity.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):62–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>

Tokmachev R. E. ORCID: 0000-0001-6379-4635, Mukhortova M. S. ORCID: 0000-0003-4981-8383, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Tokmachev E. V. ORCID: 0000-0001-9155-7899, Ovsyannikov E. S. ORCID: 0000-0002-8545-6255.

Received: 23/03-2018 **Accepted:** 04/05-2018

ИМ — инфаркт миокарда, КТВП — компьютерная томография высокого разрешения, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (900) 300-30-13

e-mail: r-tokmachev@mail.ru

[Токмачев Р. Е. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Мухортова М. С. — ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4981-8383, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Токмачев Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, ORCID: 0000-0001-9155-7899, Овсянников Е. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8545-6255].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее широко распространенных сердечно-сосудистых патологий. Количество больных ХСН возрастает с каждым годом как в РФ, так и в мире в целом. В России диагноз ХСН установлен у 7-10% всего населения страны [1]. Как причина госпитализации в кардиологические отделения стационаров, декомпенсация ХСН играет главную роль: в США и странах Европы >1 млн пациентов ежегодно поступают на стационарное лечение по поводу ХСН; кроме того, это самая распространенная причина госпитализации среди пациентов >65 лет [2]. Годовая смертность среди госпитализированных больных с ХСН составляет 17%, а среди амбулаторных — 7% [3]. В последнее время значительно возрос интерес к изучению коморбидности ХСН, т.к. сочетание ХСН с другими заболеваниями значительно ухудшает прогноз у этих больных. Одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Считается, что ХОБЛ страдают ~1/3 больных с ХСН [4]. Наличие ХОБЛ ассоциируется с повышенным риском повторной госпитализации и летального исхода. В свою очередь, ХСН, по различным данным, встречается у 8-27% пациентов с ХОБЛ [5, 6]. Как ХСН, ХОБЛ относится к широко распространенным заболеваниям, что объясняется курением табака, загрязнением окружающей среды и частой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями. Распространенность ХОБЛ у лиц >40 лет по результатам исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) составляет $10,1 \pm 4,8\%$ [7]. Традиционно считается, что ведущей причиной смерти больных ХОБЛ является дыхательная недостаточность, однако это суждение справедливо лишь при тяжелом течении заболевания. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ХОБЛ на первое место по летальности выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их последствия — ишемическая болезнь сердца и ХСН. Риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ выше в 2-3 раза, чем в популяции. Установлено, что при снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на каждые 10% общая смертность возрастает на 14%, сердечно-сосудистая на 28%, а риск развития нефатального коронарного события на ~20% [8]. По результатам исследования TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), причины смертельного исхода среди пациентов с ХОБЛ могут быть представлены следующим образом: 27% летальных исходов обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями, 35% — респираторными причинами, 21% связан со злокачественными новообразованиями, 10% — какими-либо другими причинами [9]. В оставшихся 8% случаев причина смерти установлена не была; иными словами, только ~40%

летальных исходов были связаны с ХОБЛ. Таким образом, высокая коморбидность ХСН и ХОБЛ и потенциальная летальность этой сочетанной патологии предполагает дальнейшее изучение механизмов формирования, клиники, диагностики и принципов лечения у этой категории пациентов.

Взаимосвязь механизмов развития ХОБЛ и ССЗ изучена недостаточно углубленно, однако, по большей части может объясняться общими факторами риска (ФР). Эти ФР делятся на модифицируемые, связанные с образом жизни, и немодифицируемые, предрасполагающие к развитию заболевания и не поддающиеся никакому воздействию. Среди всех ФР важнейшую роль играет табакокурение, однако не стоит недооценивать пагубное влияние гиподинамии и нерационального питания. Генетическая предрасположенность и старение являются немодифицируемыми ФР.

В отличие от ХОБЛ, при котором важным решающим ФР является именно индекс курильщика, выражающийся в количестве пачко-лет [10], сердечно-сосудистый риск резко возрастает при самом факте курения [11]. Мелкие частицы, вдыхаемые при курении, вызывают особый интерес, т.к. попадают глубоко в нижние дыхательные пути, и оседают в респираторных бронхиолах и альвеолах. Однажды попав туда, они способствуют развитию легочного воспаления и бронхолита, являющихся ранними признаками поражения дыхательных путей при ХОБЛ [12]. Прогрессирующее накопление макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов приводит к продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также активных форм кислорода и протеаз — эластазы, матриксных металлопротеиназ 9 и 12. Эти медиаторы попадают в системный кровоток и воздействуют на эндотелий сосудов, тромбоциты и гепатоциты, вызывая системное воспаление и гиперкоагуляцию, что в результате приводит к эндотелиальной дисфункции, способствует формированию атеросклеротических бляшек и развитию артериосклероза [13]. Кроме того, под влиянием этих стимулов стволовые клетки костного мозга трансформируются в моноциты и нейтрофилы, которые выходят в кровоток и затем привлекаются главным образом в места воспаления, в данном случае — в легкие [14].

Хотя системное воспаление усиливает прогрессирование атеросклероза, стабильные атеросклеротические бляшки обычно не приводят к развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Нестабильные бляшки характеризуются наличием большего липидного ядра с повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности, повышенным числом воспалительных клеток, пролиферацией клеток гладкой мускулатуры и истончением фиброзной

капсулы [15]. При нестабильной стенокардии наличие распространенного нейтрофильного воспаления в коронарных артериях вне зависимости от стеноза, вызвавшего ОКС, указывает на то, что именно воспаление предшествовало разрыву нестабильной бляшки [16]. Установлено, что обострения ХОБЛ являются важными триггерами сердечно-сосудистых событий [17]. Такую гипотезу подтверждают результаты другого исследования, показавшего, что ОКС наблюдается гораздо чаще при острых респираторных инфекциях, чем при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей [18]. Инфекционные обострения ХОБЛ также приводят к уплотнению стенок артерий, определяемому с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны [19]. Обострение ХОБЛ ассоциируется с 5-суточным преходящим повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) [20].

В исследовании среди больных с обострением ХОБЛ ($n=25\,857$) на протяжении двух лет отслеживались такие сердечно-сосудистые события как ИМ и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК): транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты, тромбозы церебральных сосудов. Обострением ХОБЛ считалось такое событие, которое повлекло за собой назначение пероральных системных глюкокортикостероидов или антибиотиков. Полученные данные показали, что частота обострений ХОБЛ была значительно выше у больных, перенесших ИМ, по сравнению с пациентами, у кого не было ИМ, а у больных, перенесших ОНМК, в свою очередь, частота обострений ХОБЛ была выше, чем у пациентов без ОНМК [20]. Отношение рисков ИМ было достоверно выше с 1 по 5 сут. обострения, а впоследствии данное отношение постепенно снижалось. Результаты, полученные этими исследователями, продемонстрировали, что обострение ХОБЛ приводит к достоверному ($p=0,05$) повышению риска развития ИМ в первые 5 сут. после обострения в >2 раза [20].

Повышенный риск ИМ у больных ХОБЛ может также быть обусловлен более высокой концентрацией фибриногена и гиперкоагуляцией [20]. Вдыхаемые мелкие частицы оказывают прямое воздействие на сосудистое воспаление, проходя через щели между клетками альвеолярного эпителия и попадая непосредственно в системный кровоток. Их прямое воздействие на тромбоциты и клетки эндотелия приводит к развитию окислительного стресса, сосудистой дисфункции и периферических тромбозов [21].

Вопрос о том, способно ли системное воспаление катализировать или поддерживать воспалительный ответ в легких, остается неясным. Если это возможно, значит, другие ФР системного и сосудистого воспаления, такие как висцеральное ожирение, сахарный диабет и гиподинамия, способствуют

повышению риска возникновения или прогрессирования ХОБЛ. В какой-то степени эпидемиологические исследования поддерживают эту идею, указывая, что гиподинамия, нерациональное питание, ожирение и плохой контроль гликемии ассоциируются со сниженной функцией легких, гиперреактивностью дыхательных путей и, в конечном счете, ХОБЛ [22, 23]. Вне зависимости от того, являются ли они причиной или следствием, широкая распространенность таких ФР у пациентов с ХОБЛ однозначно ассоциируется с повышенным риском ССЗ.

Наконец, ОКС при ХОБЛ может быть обусловлен иными, не связанными с атеросклерозом и разрывом бляшки, механизмами [24]. Острая гипоксемия, хроническая анемия и респираторный дистресс-синдром способствуют развитию ОКС, особенно у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. Нарушения ритма и внезапная сердечная смерть могут быть вызваны комбинацией различных проаритмических препаратов, например, ингаляционных и пероральных бронходилататоров и антибиотиков. Ремоделирование легочных сосудов с сопутствующей легочной гипертензией способно привести к острой правожелудочковой недостаточности. Повышенная воздушность легких и падение внутригрудного давления способствуют нарушению пред- и постнагрузки, приводя к дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и развитию острой сердечной недостаточности. На момент обострения ХОБЛ, многие из этих факторов сочетаются между собой, что связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и высокой летальностью [25].

Диагностический поиск при ХСН и ХОБЛ несколько затруднен, т.к. обе патологии имеют общие ФР, некоторые общие механизмы патогенеза и проявляются сходной клинической симптоматикой. Однако наличие у врача настороженности в отношении коморбидности этих состояний, а также проведение тщательного клинического осмотра и назначение необходимых дополнительных методов исследования, позволяют уменьшить количество диагностических ошибок и улучшить прогноз у этой категории больных.

Ключевыми симптомами ХСН являются одышка при физической нагрузке или в покое, слабость, утомляемость, отеки и сердцебиение [1]. Ни один из таких симптомов не является в полной мере чувствительным или специфичным для ХСН [26]. Наиболее характерными признаками ХОБЛ являются хронический продуктивный кашель, одышка, усиливающаяся при инфекциях дыхательных путей и наличие таких ФР, как курение и производственный контакт с пылью [27].

Причиной одышки в двух третях случаев являются именно ССЗ. У пациентов с ХОБЛ или ССЗ

самой распространенной причиной одышки является обострение или ухудшение течения самих этих заболеваний. Однако необходимо отметить, что у таких больных возможно и присоединение еще одного заболевания: например, развитие ИМ у больного ХОБЛ или присоединение пневмонии у пациента с ХСН. У пациента с ХОБЛ в анамнезе прогрессирующее ухудшение одышки в большинстве случаев будет обусловлено увеличением тяжести ХОБЛ, а не развитием ХСН. Внезапно появившаяся одышка, а также пароксизмальная ночная одышка в сочетании с утомляемостью и снижением толерантности к физической нагрузке при отсутствии признаков инфекционного процесса наводят на мысль о развитии ХСН у больного, особенно при наличии у него ФР ССЗ.

Для диагностики ХСН необходимо использование лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющих не только определить степень нарушения функции миокарда, но и выявить причину ХСН и сопутствующие заболевания.

Одним из простейших методов исследования, который назначается всем без исключения пациентам, является электрокардиография (ЭКГ). При ХСН на ЭКГ возможно наличие признаков ишемии миокарда, ИМ, гипертрофии ЛЖ или различных нарушений ритма. При наличии на ЭКГ признаков поражения правых отделов сердца можно предположить хроническое легочное заболевание [28].

К скрининговым методам обследования, выполняемым у всех пациентов, относится также рентгенография органов грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки позволяет оценить размеры сердца, наличие и количество жидкости в плевральной полости. У больных с ХСН кардиомегалия (кардиоторакальный индекс $>0,5$) и венозный застой крови в легких позволяют предположить снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и декомпенсацию состояния [29], однако размеры сердца в пределах нормы также не исключают диагноз ХСН [30]. Для диагностики ХОБЛ рентгенологическое исследование существенного значения не имеет, т.к. на ранних стадиях рентгенограммы больных ХОБЛ не отличаются от таковых у здоровых людей. Лишь в далеко зашедших случаях появляются изменения, характерные для эмфиземы — увеличение объема ретростернального пространства и уплощение диафрагмы в боковой проекции, однако и эти признаки не являются достаточно специфичными. Наиболее характерными рентгенологическими признаками эмфиземы являются ослабление сосудистого рисунка и локальное повышение прозрачности легочных полей. При обострении у больных с уже установленным диагнозом ХОБЛ необходима рентгенография для исключения пневмонии, эксудативного плеврита и других возможных осложнений.

Важнейшим методом для подтверждения диагноза ХСН и дисфункции миокарда является эхокардиография (ЭхоКГ). С помощью ЭхоКГ можно определить толщину стенок и объем полостей сердца, оценить сократительную активность миокарда, состояние клапанного аппарата. ЭхоКГ позволяет увидеть работу сердца в режиме реального времени, проследить скорость и особенности движения крови по предсердиям и желудочкам сердца. Важным параметром, позволяющим оценить систолическую функцию сердца, является ФВ ЛЖ [31, 32]. Определение этого показателя позволяет дифференцировать больных с систолической дисфункцией и пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Нормальной ФВ ЛЖ считается $\geq 50\%$ [33]. Однако сохраненная ФВ ЛЖ не исключает диагноз ХСН. При проведении ЭхоКГ также необходимо оценить диастолическую функцию ЛЖ, т.к. диастолическая дисфункция в большинстве случаев предшествует изменениям систолической функции [34]. Оценка диастолической функции ЛЖ необходима для диагностики ХСН у больных с нормальной ФВ ЛЖ, но имеющих характерные симптомы сердечной недостаточности. Немаловажно исследование диастолической функции в динамике для оценки эффективности медикаментозной терапии у больных ХСН.

В некоторых случаях, при неудовлетворительной визуализации сердца при ЭхоКГ, возможно проведение ряда других исследований — компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), магнитно-резонансная томография (МРТ), катетеризация полостей сердца и пр. Из этих методов наилучшими возможностями для визуализации сердца обладает МРТ, позволяя получить трехмерное изображение с множественными сечениями в различные фазы сердечного цикла. МРТ упрощает анализ геометрических характеристик полостей и функции сердца. Такое исследование позволяет определить левожелудочковую недостаточность при легком и умеренном течении ХОБЛ. Как и ЭхоКГ, МРТ позволяет оценить такие параметры как ФВ ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, объемы левого и правого предсердия, имеющие большое значение в диагностике ХСН [35]. Основным недостатком этого метода является его высокая стоимость, а также некоторая трудоемкость и длительность процедуры в сравнении с ЭхоКГ, что ограничивает его применение.

КТВР органов грудной клетки в повседневной клинической практике для диагностики ХСН и ХОБЛ не используется и применяется лишь при затруднениях в диагностике. Однако следует отметить, что такой метод обладает высокой чувствительностью, и позволяет диагностировать эмфизему даже на ранних стадиях ХОБЛ. С помощью КТВР возможно обнаружить неизмененное изобра-

жение легких на вдохе и сотовое на выдохе [36]. Этот признак характерен именно для ранних стадий развития ХОБЛ. Мозаичность возникает за счет наличия воздушных ловушек; эти признаки свидетельствуют лишь о поражении малых дыхательных путей, и определяются как при ХОБЛ, так и других респираторных заболеваниях, например, бронхиальной астме и облитерирующем бронхолите. Патогномоничным для пациентов с ХОБЛ симптомом, визуализируемым с помощью КТВР, является саблевидная деформация трахеи.

Для определения функции легких используют спирометрию, с помощью которой оценивают такие показатели, как форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ1 и их отношение (ОФВ1/ФЖЕЛ). Бронхиальная обструкция констатируется при ОФВ1 <80% от должного и ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, при этом именно последний параметр является наиболее ранним симптомом ограничения воздушного потока. Степень бронхиальной обструкции лежит в основе классификации ХОБЛ. Рестриктивный тип нарушения вентиляции легких характеризуется пропорциональным снижением и ФЖЕЛ, и ОФВ1, но скорость воздушного потока не претерпевает никаких изменений: отношение ОФВ1/ФЖЕЛ остается нормальным. Для больных ХСН характерны как обструктивные, так и рестриктивные нарушения, которые способны усилить или, напротив, скрыть характерное для ХОБЛ ограничение скорости воздушного потока.

У больных с декомпенсацией ХСН возможно наличие преходящей бронхообструкции, связанной с интерстициальным отеком легких и соответствующим набуханием слизистой бронхов, их наружной компрессией и гиперреактивностью. Такое явление исчезает после стабилизации гемодинамики. Назначение диуретиков больным ХСН способно привести к значительному (до 35%) повышению ОФВ1 [7]. В то же время ОФВ1/ФЖЕЛ может находиться в пределах нормы при сочетании тяжелой ХОБЛ (обструктивный тип нарушений) с декомпенсацией ХСН и наличии интерстициального отека (рестриктивный тип нарушения вентиляции легких) [37]. В целом, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ снижается с возрастом, достигая 70% у лиц >75 лет, что приводит к сложностям диагностики ХОБЛ у больных с ХСН старших возрастных групп.

Для оценки функции внешнего дыхания возможно использование бодиплетизмографии, позволяющей определить остаточный объем и остаточную емкость легких, а также оценить бронхиальное сопротивление. Увеличение остаточного объема и остаточной емкости легких происходит только за счет гиперинфляции и феномена “воздушной ловушки” и не связано с рестриктивными нарушениями. Для пациентов с ХОБЛ характерно отклонение измеряемых показателей от должных даже при

отсутствии какой-либо клинической симптоматики. При изолированной ХСН не выявлено какого-либо значимого изменения этих параметров [38].

Сатурация крови кислородом у больных с ХСН, как правило, находится в пределах нормы >95% [39]. Снижение сатурации крови кислородом связано с хронической гипоксией, часто присутствующей при ХОБЛ.

Что касается лабораторных методов исследования, на начальном этапе всем больным проводятся стандартные биохимические и клинические тесты. Анемия свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных с ХСН [40]. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при формировании гипоксемии развивается полицитемический синдром, включающий в себя такие признаки, как повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, повышенную вязкость крови и замедление скорости оседания эритроцитов. Помощь в определении этиологии одышки может оказать определение бикарбонатов: у больных с тяжелым течением ХОБЛ развивается респираторный ацидоз, что приводит к компенсаторному повышению бикарбонатов.

У больных с остро возникшей одышкой для определения ее сердечной или легочной этиологии особенно важна оценка натрийуретических пептидов. Определение физиологически активного мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его метаболитически неактивного N-концевого предшественника NT-proBNP внесено в рекомендации по диагностике ХСН и в наши дни широко применяется не только для диагностики, но и для оценки эффективности терапии и прогноза у этих пациентов. При этом диагностическую ценность имеет не столько положительный, сколько отрицательный результат этого теста: так, при уровне NT-proBNP <125 пг/мл вероятность ХСН у пациента практически равна нулю. Повышенная же концентрация NT-proBNP ассоциируется с высоким риском летального исхода вне зависимости от ФВ ЛЖ, пола и возраста больных. Также возможно применение определения BNP для диагностики диастолической дисфункции у больных с острой сердечной недостаточностью [41]. Продукция BNP возрастает в соответствии с повышением диастолического давления в полости ЛЖ. Концентрация NT-proBNP коррелирует с тяжестью диастолической дисфункции у больных с ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ. Однако незначительное либо умеренное повышение BNP возможно не только при ХСН. Уровень BNP возрастает с возрастом и при таких состояниях как почечная недостаточность, сепсис и легочная гипертензия [42].

Уровень BNP в сыворотке крови может использоваться для скрининга сердечной недостаточности у больных с обострением ХОБЛ. По данным BNP Consensus Working Group, значение BNP <100 пг/мл

в большинстве случаев позволяет исключить диагноз ХСН. Легочное сердце ассоциируется с умеренным (100–500 пг/мл) увеличением концентрации BNP [43], а его уровень ≥ 500 пг/мл указывает на высокую вероятность диагноза ХСН.

Результаты другого исследования [44], включавшего в себя 80 госпитализированных пациентов, продемонстрировали увеличение концентрации NT-проBNP у 88,7% больных с обострением ХОБЛ. При этом наиболее высокие значения NT-проBNP отмечены у больных с сочетанием ХОБЛ и тромбоэмболией легочной артерии ($1735,9 \pm 523,8$ фмоль/мл), а также при сочетании ХОБЛ и ХСН ($1405,4 \pm 626,8$ фмоль/мл). Кроме того, уровни NT-проBNP были выше у умерших больных ($1484,6 \pm 618,7$ фмоль/мл) по сравнению с выжившими ($1003,7 \pm 527,1$ фмоль/мл) ($p=0,013$). Из вышесказанного можно сделать вывод, что у пациентов с обострением ХОБЛ уровень NT-проBNP в плазме крови является достоверным маркером определения степени тяжести и прогноза заболевания.

Следует упомянуть проспективное исследование о прогностической ценности “кардиальных биомаркеров” — NT-проBNP, тропонин Т, при обострении ХОБЛ [45]. В этом исследовании при-

няли участие 250 больных с обострением ХОБЛ. Уровень NT-проBNP превышал норму (>220 пмоль/л) у 26%, а уровень тропонина Т ($>0,03$ мкг/л) у 16,6% пациентов. При этом у пациентов с ХОБЛ и повышенной концентрацией NT-проBNP и тропонина Т 30-суточная летальность достоверно в 15 раз превышала таковую у больных с нормальными значениями обоих показателей вне зависимости от параметров функции легких, возраста, индекса массы тела, а также таких показателей тяжести обострения ХОБЛ, как PaCO₂ и баллы шкалы CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥ 65) ($p<0,001$). Полученные результаты указывают на то, что неблагоприятный прогноз при обострении ХОБЛ во многих случаях обусловлен ССЗ.

Учитывая все вышесказанное, не стоит забывать, что диагностическая роль натрийуретических пептидов при коморбидности ХСН и ХОБЛ все же недостаточно изучена, и результаты их определения должны трактоваться с осторожностью.

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

Литература/References

- Mareev V, Fomin I, Ageev F, et al. Clinical Guidelines. Chronic Heart Failure (CHF). Serdchnaya Nedostatochnost'. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):188-97. doi:10.1161/cir.0b013e3182456d46.
- Maggioni A, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Flu W, van Gestel Y, van Kijik J, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. Respir Med. 2010;104(5):690-6. doi:10.1016/j.rmed.2009.11.013.
- Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration. 2010;80(2):112-9. doi:10.1159/000281880.
- Hawkins N, Wang D, Petrie M, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. Eur J Heart Fail. 2010;12(6):557-65. doi:10.1093/eurjhf/hfq040.
- Lamprecht B. COPD bei Nichtrauchern — Ergebnisse der Salzburger “Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)”-Studie. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2011;37(02):45-7. doi:10.5414/atp37045 German.
- Sin D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):8-11. doi:10.1513/pats.200404-032ms.
- McGarvey L, John M, Anderson J, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax. 2007;62(5):411-5. doi:10.1136/thx.2006.072348.
- Buist A, McBurnie M, Vollmer W, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet. 2007;370(9589):741-50. doi:10.1016/s0140-6736(07)61377-4.
- Pope C, Burnett R, Turner M, et al. Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality Associated with Ambient Air Pollution and Cigarette Smoke: Shape of the Exposure-Response Relationships. Environ Health Perspect. 2011;119(11):1616-21. doi:10.1289/ehp.1103639.
- Singh D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017;80(4):317. doi:10.4046/trd.2017.0080.
- Fernández-Ruiz I. Air pollution accelerates progression of atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(7):379. doi:10.1038/nrcardio.2016.97.
- Rajan A, Joshi A, Hajizadegan E. Effect of Cigarette Smoking on Leukocytes Count in Human Adult Males. Internat J of Physiol. 2014;2(1):107. doi:10.5958/j.2320-608x.2.1.023.
- Ding J, Teng G. Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinases in Vulnerable Plaque in Atherosclerosis. Acta Biophysica Sinica. 2011;27(4):312-3. doi:10.3724/sp.j.1260.2011.00312.
- Golikova I. MS180 system inflammation markers and markers of endothelial function in patients with coronary artery disease (unstable and stable angina). Atherosclerosis Supplements. 2010;11(2):146. doi:10.1016/s1567-5688(10)70681-4.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man S, et al. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(1):11-6. doi:10.1164/rccm.201203-0455pp.
- Berger J. Risk of Myocardial Infarction and Stroke After Acute Infection or Vaccination. Yearbook of Neurology and Neurosurgery. 2006;2006:190-1. doi:10.1016/s0513-5117(08)70363-6.
- Patel A, Kowlessar B, Donaldson G, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):1091-9. doi:10.1164/rccm.201306-1170OC.
- Donaldson G, Hurst J, Smith C, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091-7. doi:10.1378/chest.09-2029.
- Cassee F, Mills N, Newby D. Cardiovascular Effects Of Inhaled Ultrafine And Nanosized Particles. Hoboken N.J.: John Wiley; 2011. 585 p. ISBN: 978-0-470-43353-9.
- Maurer J. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-based Cohort Study. Yearbook of Pulmonary Disease. 2008;2008:76-7. doi:10.1016/s8756-3452(08)70575-9.
- Davis T. Lung function, diabetes and the metabolic syndrome. Practical Diabetes. 2014;31(5):184-5. doi:10.1002/pdi.1861.
- Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. COPD: J Chronic Obstruct Pulmon Dis. 2016;13(6):706-11. doi:10.1080/15412555.2016.1199668.
- Fabbri L, Beghe B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. Thorax. 2011;66(9):745-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200406.

26. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
27. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org>. 8 March 2018.
28. Olesen L, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. *ESC Heart Fail*. 2015;3(1):44-52. doi:10.1002/ehf2.12067.
29. Triposkiadis F, Giamouzis G, Boudoulas K, et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):436-44. doi:10.1002/ejhf.1055.
30. Kasner M, Sinning D, Lober J, et al. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2015;2(3):121-32. doi:10.1002/ehf2.12049.
31. Huang G, Xu J, Zhang T. Is Left Ventricular Ejection Fraction by Echo in Patients With Atrial Fibrillation Reliable? *JACC: Heart Failure*. 2017;5(6):468-9. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.014.
32. Carluccio E, Dini F, Biagioli P, et al. The "Echo Heart Failure Score": an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):868-76. doi:10.1093/eurjhf/hft038.
33. A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Survey of Anesthesiology*. 2011;55(5):253. doi:10.1097/01.sa.0000400023.65937.be.
34. Arques S. Clinical relevance of spectral tissue Doppler-derived E/e' in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017. [Epub ahead of print]. doi:10.1002/ejhf.1084.
35. Schwitter J, Arai A. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2011;32(7):799-809. doi:10.1093/eurheartj/ehq481.
36. Balkissoon R. The Journal Club: Computed Tomography and COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. J COPD Foundation. 2017;4(4):325-30. doi:10.15326/jcopdf.4.4.2017.0174.
37. Hawkins N, Petrie M, Jhund P, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-9. doi:10.1093/eurjhf/hfn013.
38. Asanov T, Gasimova S, Grishina K, et al. Evaluation of static and dynamic volumes measured by body plethysmography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Smolenskiy medicinskiy al'manah*. 2016;1:21-3. (In Russ.) Асанов Т.М., Гасимова С.Ф., Гришина К.М. и др. Оценка статических и динамических объемов, измеренных методом бодиплетизмографии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;1:21-3.
39. Statsenko ME, Ivanova DA, Spороva OE, et al. Clinical peculiarities, life quality and cardio-renal relationships in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. 2012;4(36):22-7. (In Russ.) Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е. и др. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4(36):22-7.
40. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med*. 2017;37:56-63. doi:10.1016/j.ejim.2016.09.011.
41. Omar H, Guglin M. Extremely elevated BNP in acute heart failure: Patient characteristics and outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;218:120-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.038.
42. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *JACC*. 2007;50(25):2357-68. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
43. Maisel A, Mueller C. European-North American B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Consensus Working Group. *Congestive Heart Failure*. 2008;14:4-4. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.tb00001.x.
44. Baimakanova G, Avdeev S. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute exacerbations of COPD. *Pul'monologiya*. 2011;6:80-6. (In Russ.) Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011;6:80-6.
45. Chang C, Robinson S, Mills G, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):764-8. doi:10.1136/thx.2010.155333.

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Москва, Россия

В статье обсуждается роль телмисартана, блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа второго поколения, обладающего уникальными плеiotропными эффектами за счет частичного сродства к рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), расположенным в жировой ткани, в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Подробно описана взаимосвязь метафламации — специфического хронического воспалительного процесса с патогенетическими механизмами развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию. Рассматривается роль пептида из семейства адипонектинов адипонектина, синтез которого стимулируется частичными агонистами рецепторов PPAR γ , к которым относится телмисартан, обладающего положительным влиянием на жировой и углеводный обмены, а также кардиопротективными свойствами. В заключении приводятся результаты многочисленных рандомизированных исследований и мета-анализов, подтверждающих высокую эффективность телмисартана при лечении артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, обусловленную не только его непо-

средственными антигипертензивными свойствами, но и благотворным влиянием на метаболические процессы в жировой ткани в качестве селективного модулятора рецепторов PPAR γ .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, ожирение, метаболический синдром, адипонектин, PPAR γ .

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):69–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-69-76>

Поступила 28/11-2018

Принята к публикации 04/12-2018

Рецензия получена 03/12-2018



Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan

Deneka I. E., Rodionov A. V., Fomin V. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article discusses the role of telmisartan in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Telmisartan is second-generation type 1 angiotensin II receptor blocker, which has unique pleiotropic effects due to partial affinity for receptors that activate the proliferation of subtype γ peroxisomes (PPAR γ) located in adipose tissue. The interrelation of metaflammation, a specific chronic inflammatory process with pathogenetic mechanisms of development of cardiovascular diseases, including arterial hypertension, is also described in study. The role of the adiponectin peptide is considered, which synthesis is stimulated by partial PPAR γ receptor agonists (as mentioned above — telmisartan). It has a positive effect on fat and carbohydrate metabolism, as well as cardioprotective properties. The conclusion contains the results of numerous randomized studies and meta-analyzes confirming the high efficacy of telmisartan in the treatment of arterial hypertension in patients with morbid obesity.

Key words: arterial hypertension, telmisartan, obesity, metabolic syndrome, adiponectin, PPAR γ .

Funding. The publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Conflicts of interest: the authors assert a possible conflicts of interest.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):69–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-69-76>

Deneka I. E. ORCID: 0000-0001-9847-7349, Rodionov A. V. ORCID: 0000-0003-1565-5440, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417.

Received: 28/11-2018 **Revision Received:** 03/12-2018 **Accepted:** 04/12-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ПРЖК — периренальная жировая клетчатка, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ЧСС — частота сердечных сокращений, NO — оксид азота, PPAR γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ , PGC1 α , β — коактиватор рецептора PPAR 1-альфа, 1-бета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 190-02-76

e-mail: denekairina@gmail.com

[Денека И. Э.* — аспирантка кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-9847-7349, Родионов А. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-1565-5440, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, проректор по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2682-4417].

В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности ожирения; на данный момент проблема достигла масштабов эпидемии [1-2].

Пристальное внимание исследователей к ожирению и метаболическому синдрому (МС) обусловлено тесной взаимосвязью этих патологий с такими жизнеугрожающими заболеваниями, как сахарный диабет (СД), инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, а также некоторыми видами рака [2-5].

Распространенность МС в различных популяциях варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и социально-экономического статуса. По данным, предоставленным в исследовании NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) за период 1999-2010гг, в США критериям МС отвечали 22,9-25,5% населения >20 лет [6]. Что касается европейской популяции, то согласно результатам крупного исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), опубликованным в 2000г, МС имеют 41% мужчин и 38% женщин в возрасте 47-71 года [7].

Впервые критерии МС были предложены Всемирной организацией здравоохранения в 1998г в качестве рабочего определения и окончательно сформулированы в 1999г. Со временем многие положения этого документа неоднократно пересматривались и дополнялись, в т.ч. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (2003г) и Международной Федерацией Диабета (2005г) [8]. В 2009г опубликованы последние международные критерии МС, актуальные в настоящий момент: абдоминальное ожирение (объем талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании с ≥ 2 следующими признаками: повышением уровня триглицеридов в сыворотке крови $>1,7$ ммоль/л; снижением липопротеидов высокой плотности (ЛВП) $<1,03$ ммоль/л; уровнем гликемии натощак $>5,6$ ммоль/л либо СД в анамнезе; уровнем артериального давления (АД) $>130/85$ мм рт.ст. [9].

Жировая ткань в организме человека представлена двумя подтипами: это подкожно-жировая клетчатка и висцеральный жир, расположенный в полости перикарда, периваскулярно, интраабдоминально, в печени и под почечной капсулой; эти подтипы обладают не только разными функциональными свойствами, но также различаются по метаболическим характеристикам и влиянию на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

Жировая ткань, накапливающаяся под кожей, является метаболически нейтральной. В свою очередь, висцеральный жир представляет собой полноценную эндокринную структуру, продуцирующую огромное количество цитокинов и биоактивных

веществ, таких как лептин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Эти вещества участвуют в энергетическом балансе, регуляции чувства голода и аппетита, а также играют немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности, СД, микроальбуминурии, нарушении метаболизма жиров, атеросклероза, а также хронического системного воспалительного процесса (метафламации) [11]. Как уже упоминалось выше, висцеральное ожирение является важнейшим фактором риска ССЗ, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ), независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин; играет ключевую роль в развитии МС.

Одним из важнейших медиаторов, синтезируемых жировой тканью, является адипонектин, вещество белковой природы, относящееся к группе адипокинов, субстанций, вырабатываемых жировыми клетками; этот пептид участвует в метаболизме углеводов и жировой ткани [12]. В течение последних 20 лет в исследованиях многократно подтверждались положительные эффекты этого адипокина на метаболизм: адипонектин обладает антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием. Следует отметить существующий парадокс: при увеличении массы жировой ткани отмечается снижение концентрации адипонектина, циркулирующего в крови [13]. Адипонектин нивелирует такие негативные эффекты лептина, ИЛ-6, ФНО- α и ангиотензина II, как нарушение нормального функционирования эндотелия, снижение эластичности сосудов, стимуляцию атерогенеза, усиление агрегации тромбоцитов. Низкий уровень адипонектина рассматривается как важнейший фактор риска развития инсулинорезистентности, ожирения, МС, ССЗ [14]. В свою очередь, высокий уровень адипонектина ассоциирован с низким уровнем риска развития СД и нарушения толерантности к глюкозе, а также умеренным снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, страдающих СД; такая ассоциация может частично быть обусловлена положительным влиянием адипонектина на уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [15]. Следует отметить, что адипонектин также обладает противовоспалительными свойствами, усиливая продукцию оксида азота (NO) путем активации эндотелиальной NO-синтазы и может действовать, как модулятор сосудистого ремоделирования путем подавления миграции клеток гладкой мускулатуры, что, вероятно, играет определенную роль в регуляции атерогенеза [16]. Экспрессия и секреция адипонектина стимулируется селективными модуляторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) подтипа γ , в основном, их высокомолекулярными формами [17].

PPAR — это белковые структуры, относящиеся к суперсемейству рецепторов стероидных гормо-

нов; такие рецепторы объединены с ретиноидными рецепторами X, формируя гетеродимеры, которые регулируют экспрессию генов, отвечающих за метаболизм липидов, глюкозы, дифференциацию адипоцитов, транспорт жирных кислот, канцерогенез и воспаление. Рецепторы PPAR существуют в виде трех различных форм: PPAR-альфа (PPAR α), PPAR-бета/дельта (PPAR β/δ) и PPAR-гамма (PPAR γ). Подвиды PPAR α и PPAR β/δ в основном расположены в печени и тканях с высокой способностью к окислению жирных кислот, таких как, например, скелетные мышцы, миокард, почки. В свою очередь, рецептор PPAR γ активен преимущественно в жировых клетках, влияя на их дифференциацию и рост [18].

Коактиватор рецептора PPAR γ 1-альфа (PGC1 α), взаимодействуя с рецептором, оказывает влияние на утилизацию глюкозы, окисление жирных кислот, термогенез, глюконеогенез и инсулиновый сигналинг [19]. В свою очередь при связывании рецептора PPAR γ с коактиватором 1-бета (PGC1 β), при помощи ядерного фактора транскрипции регулируется адипогенез (синтез жировых клеток под влиянием агонистов рецепторов), липолиз и ангиогенез, и, также глюконеогенез (агонисты рецептора ингибируют процесс) и инсулиновый сигналинг [20]. Следует также отметить, что эффекты, обусловленные частичными и полными агонистами рецепторов PPAR γ , особенно связанные с метаболизмом жиров, значительно различаются. Частичные агонисты PPAR γ усиливают продукцию адипонектина (их собственная активность также зависит от уровня секреции адипонектина), снижают уровень триглицеридов, повышают чувствительность клеток к инсулину; такой эффект продемонстрирован на животных моделях и культуре мезангиальных клеток почек человека. Стимуляция рецепторов частичными агонистами приводит к замедлению пролиферации, и улучшает функцию эндотелия, в т.ч. у пациентов с СД и поражением почек [21].

В свою очередь, полные агонисты рецепторов PPAR γ (самым мощным на сегодня является противодиабетический препарат розиглитазон) повышают концентрацию триглицеридов и ЛНП [22]. Эти различия можно объяснить тем фактом, что при взаимодействии частичных и полных агонистов с рецепторами экспрессируются разные гены, в результате чего синтезируются белковые продукты, обладающие кардинально противоположными свойствами.

У больных с висцеральным ожирением эффективное лечение АГ часто представляет собой сложную задачу, поскольку резистентность к антигипертензивной терапии (АГТ) имеет сложные патогенетические предпосылки, основанные на нарушении метаболических процессов в жировой ткани. Известно, что для достижения целевого АД, такие

пациенты в среднем принимают четыре антигипертензивных препарата [23]. Также у больных с МС нередко имеет место нарушение циркадных ритмов АД, например, недостаточное снижение АД в ночные часы, значительное увеличение скорости и величины утреннего подъема АД; подобные нарушения ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с общей популяцией гипертоников. При подборе АГТ у таких пациентов необходимо стремиться к строгому 24-часовому контролю АД [24].

В настоящее время одними из самых эффективных и безопасных антигипертензивных средств являются блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Данные препараты хорошо переносятся большинством пациентов, этим объясняется их высокая популярность, в частности, среди больных, страдающих СД и хронической болезнью почек [25].

В настоящий момент в клинической практике доступны восемь БРА; эти препараты различаются по способности связываться с рецепторами, по фармакокинетическим характеристикам и химической структуре: так, лозартан, ирбесартан и кандесартан относятся к бифениловым производным тетразола; валсартан — нециклическое соединение; телмисартан — небифениловое производное тетразола. БРА различаются по степени эффективности контроля АД, т.е. интенсивности и продолжительности снижения АД и плеiotропным эффектам, которые также имеют немаловажное значение для клиницистов [26].

Телмисартан — первый представитель БРА второго поколения, его молекула является наиболее липофильной, и проявляет самую сильную среди сартанов способность к связыванию с рецепторами ангиотензина II I типа, а также имеет наибольшую продолжительность полураспада в плазме [27].

В 2014г ученые из Университетской школы медицинских наук Кумамато, Япония, провели исследование на крысах с генетически смоделированным МС (со спонтанной нонсенс-мутацией гена, кодирующего лептиновый рецептор), в котором сравнивали продолжительность контроля и вариабельность АД, влияние на автономную нервную систему, окислительный стресс и воспалительный процесс телмисартана и валсартана при назначении на протяжении 5 нед. в различных дозировках. Результаты исследования показали, что телмисартан обеспечивал более продолжительный контроль АД и снижение его вариабельности по сравнению с валсартаном, увеличивал спонтанную барорефлекторную активность как в темный, так и в светлый период сут. и снижал суточную экскрецию норадреналина с мочой. Телмисартан превосходил валсартан по устойчивости контроля и снижению АД, что достигалось путем более значимого уменьшения симпатической активности,

что частично было обусловлено интенсивным снижением окислительного стресса [28].

В другом небольшом, но очень показательном исследовании, выполненном в 2011г в Японии, была показана высокая эффективность сочетанного приема телмисартана и амлодипина у пожилых пациентов с плохо контролируемым АД, ранее принимавших амлодипин в комбинации с валсартаном или кандесартаном. В исследование были включены 17 пациентов >65 лет, страдающих эссенциальной АГ, которым не удалось достичь целевых значений домашнего АД в течение 2 мес. двойной терапии, представляющей собой комбинацию амлодипина в дозировке 5 мг и валсартана в дозировке 80 мг, либо кандесартана 8 мг/сут. Всем участникам была изменена схема лечения: ранее принимаемый БРА был отменен, вместо него дополнительно к амлодипину был назначен телмисартан в дозировке 40 мг. Замена кандесартана и валсартана на телмисартан в составе двухкомпонентной терапии с амлодипином у пожилых пациентов через 12 нед. привела к значительному снижению утреннего домашнего систолического АД и вечернего систолического и диастолического АД. Также на фоне терапии телмисартаном было отмечено повышение концентрации адипонектина [29].

Следует отметить, что кроме основного действия в качестве высокоэффективного антигипертензивного агента, телмисартан также обладает уникальными плеiotропными эффектами, благотворно влияя на углеводный и жировой обмены. Эти эффекты могут быть достигнуты при назначении препарата *per os* в дозировках, рекомендуемых для лечения АГ и обусловлены воздействием на PPAR γ -рецепторы. Действуя как селективный модулятор рецепторов PPAR γ , телмисартан способен повышать концентрацию адипонектина в сыворотке крови [30].

В 2011-2012гг был проведен мета-анализ 11 рандомизированных исследований, в которые в общей сложности включены 1088 пациентов. Этот анализ показал, что у пациентов, принимающих телмисартан, уровень адипонектина увеличился на 16% по сравнению с группами, принимавшими другие БРА (статистический метод — модель панельных данных со случайными эффектами, 95% доверительный интервал (ДИ), 4,95% —26,52% ($p=0,04$). В том же мета-анализе показано, что телмисартан способствует снижению уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина и уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, оказывая тем самым положительное влияние на функциональное состояние эндотелия [31].

При оценке влияния на метаболизм комбинированной терапии статинами и БРА у пациентов с МС, доказано, что телмисартан улучшает чувствительность тканей к инсулину. Учитывая известное

негативное влияние статинов на метаболизм глюкозы, сопутствующее назначение телмисартана в качестве компонента АГТ пациентам с МС, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе может оказаться весьма выгодным [32]. В 2014г проведено исследование, в котором была показана высокая эффективность комбинации аторвастатина и телмисартана у пациентов с АГ, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Лечение такой комбинацией привело к значительному снижению уровня общего холестерина ($p<0,01$), ЛНП ($p<0,05$) и триглицеридов ($p<0,01$), а также привело к снижению систолического АД со $159,75\pm 3,00$ до $137,5\pm 1,38$ мм рт.ст. ($p<0,01$) и диастолического АД с $93,75\pm 1,57$ до $79,25\pm 0,90$ мм рт.ст. ($p<0,001$), что улучшило таким образом состояние здоровья пациентов и снизило риск развития сердечно-сосудистых катастроф [33].

В феврале 2013г в журнале Американского общества по изучению АГ были представлены результаты мета-анализа 10 рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных метаболическим эффектам телмисартана. Всего в исследования включены 546 пациентов, страдающих МС. Суммарный анализ показал, что в группах пациентов с МС, принимавших телмисартан, по сравнению с группами, получавшими плацебо, отмечалось статистически значимое снижение гликемии натощак — стандартизованная разность средних $-0,51$; 95% ДИ, $-0,96-0,06$ ($p=0,03$), снижение концентрации инсулина — $-0,23$; 95% ДИ, $-0,40-0,06$ ($p=0,008$), гликозилированного гемоглобина — стандартизованная разность средних $-0,26$; 95% ДИ, $0,44-0,08$ ($p=0,005$) и значительное увеличение концентрации адипонектина при измерении в процентах — $0,75$; 95% ДИ, $0,40-1,09$ ($p<0,0001$) [34].

У пациентов, страдающих МС, достаточно часто развивается сопутствующая патология почек. У пациентов с МС патогенез нефропатии связан не только с такими распространенными факторами риска, как АГ и гипергликемия, но и с действием адипоцитокинов, продуцируемых периренальной жировой тканью.

В 2016г были продемонстрированы ренопротективные свойства телмисартана при лечении крыс, страдающих МС, развившимся вследствие потребления большого количества жиров. Было отмечено, что у таких крыс увеличен синтез лептина в периренальной жировой клетчатке (ПРЖК), также отмечалось нарушение функционирования рецепторов к ангиотензину II первого типа и рецепторов АПФ-2-Mas (ангиотензин-превращающий фермент-2/Mas рецептор(ы)) в ПРЖК. Лептин, выделяемый ПРЖК у крыс с МС, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия в клубочках путем активации метаболического пути митоген-активируемой протеинкиназы (p38 MAPK), внося, таким

ТЕЛСАРТАН АМ

телмисартан 40/80 мг + амлодипин 5/10 мг

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

**ПЕРВАЯ ДОСТУПНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
ТЕЛМИСАРТАНА И АМЛОДИПИНА В РОССИИ^{4,5}**



**МОЩНАЯ ЗАЩИТА* ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹**

* обусловленная эффектами телмисартана по данным исследования ONTARGET



ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ^{2,3}



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АГ



1. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559 2. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 20.06.2018 5. <http://pharmindex.ru> дата обращения 20.06.2018

Регистрационное удостоверение № ЛП-004550. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Dr.Reddy's

образом, вклад в развитие нефропатии. Длительное лечение телмисартаном приводило к улучшению функции почек путем уменьшения количества ПРЖК, восстановления баланса между рецепторами к ангиотензину II 1 типа и рецепторами АПФ-2-Mas и уменьшения секреции лептина в ПРЖК. Таким образом, телмисартан можно рассматривать как потенциальный препарат для лечения нефропатии, ассоциированной с МС [35].

В 2015г предпринята попытка выяснить, оказывает ли медикаментозное лечение высокого нормального давления влияние на обмен веществ, особенно у пациентов с абдоминальным ожирением. Лица с высоким нормальным АД были случайным образом распределены в группы, в которых проводилось лечение телмисартаном, индапамидом или плацебо на протяжении трех лет. Все участники получили рекомендации по изменению образа жизни с целью снижения уровня АД. В группу принимающих телмисартан вошел 221 пациент, в группу принимающих индапамид — 213 участников и в группу плацебо — 230 человек. После 3-летнего периода лечения АД было достоверно ниже в группах телмисартана и индапамида по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), однако уровень гликемии натощак был значительно ниже только в группе принимавших телмисартан, причем только у лиц, страдающих абдоминальным ожирением ($p < 0,05$) [36].

Анализируя результаты множества работ, можно предположить, что телмисартан как частичный агонист рецепторов PPAR γ оказывает влияние на перераспределение жировой ткани. Такой процесс заключается в дифференцировке преадипоцитов в мелкие жировые клетки в подкожно-жировой клетчатке и стимуляции апоптоза дифференцированных крупных адипоцитов в депо висцеральной жировой ткани. В исследованиях на животных моделях телмисартан, по сравнению с валсартаном, уменьшал размеры жировых клеток и предотвращал развитие ожирения и стеатогепатита [37]. Кроме того, препарат продемонстрировал кардиопротективное действие у крыс с гипертрофией левого желудочка, развившейся на фоне АГ. Предполагали, что именно перераспределение жировой ткани лежит в основе других благоприятных эффектов телмисартана, как, например, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) и повышение уровня адипонектина [37].

Доказано, что телмисартан стимулирует экспрессию гена, кодирующего ацетил-коэнзим-А-карбоксилазу- α , ответственную за регуляцию метаболизма жирных кислот в мышечной ткани [38]. Однако точный механизм перераспределения жировой ткани, обусловленный действием телмисартана, еще не изучен, в будущих работах предстоит исследовать сердечно-сосудистые конечные точки (исходы), обусловленные уменьшением

количества висцерального жира и воспалительных цитокинов.

В 2016г представлены результаты крупного мета-анализа рандомизированных, контролируемых исследований, целью которого была оценка влияния телмисартана на массу тела, распределение жировой ткани и количество висцерального жира.

Предварительно был выполнен поиск и анализ литературы за период с января 1966 по ноябрь 2013гг с использованием таких источников, как Embase, MEDLINE и Cochrane Library. В мета-анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования с произвольным распределением участников группы назначения телмисартана или в группу контроля. Участники исследований страдали АГ и лишним весом/ожирением, МС или нарушением толерантности к глюкозе.

Из 651 потенциально актуальных исследований только 15 удовлетворяло критериям включения. По результатам мета-анализа у пациентов, длительно принимавших телмисартан, площадь висцерального жира значительно уменьшилась по сравнению с группой контроля — взвешенная средняя разница — 18,05 см²; ДИ 95%; с 27,16 до 9,11 см², $P_{\chi^2}(2)=0,19$, $I(2)=41\%$, площадь подкожно-жировой клетчатки оставалась одинаковой в обеих группах (взвешенная средняя разница — 2,94 см², ДИ 95%; с 13,01 до 18,89, $P_{\chi^2}(2)=0,30$, $I(2)=17\%$ [39].

Этот мета-анализ продемонстрировал, что телмисартан, влияя на перераспределение жира, приводит к уменьшению количества висцеральной жировой ткани, однако не влияет на массу тела, объем талии и депо подкожно-жировой клетчатки. Эти изменения могут объяснять такие эффекты телмисартана, как снижение концентрации провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО- α и повышение уровня адипонектина. Также было доказано, что у пациентов, страдающих АГ и ожирением и имеющих нарушение толерантности к глюкозе, телмисартан достоверно улучшал липидный профиль и снижал уровень общего холестерина по сравнению с другими БРА, блокаторами кальциевых каналов и плацебо.

Таким образом, телмисартан в сравнении с другими сартанами обладает преимуществом для контроля АГ у пациентов с ожирением [40]. Хорошо известно, что лекарственное обеспечение составляет существенную часть расходов системы здравоохранения, которая имеет тенденцию к постоянному росту за счет выхода на рынок современных дорогостоящих лекарственных препаратов. Между тем, определяющими характеристиками для лекарственных средств признаны эффективность и низкая стоимость [41]. Сбалансировать бюджет помогает выход воспроизведенных лекарственных препаратов — дженериков [42]. В последнее время в арсенале российских врачей появился дженериче-

ский телмисартан. Одним из таких препаратов является Телсартан® компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия), он имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному телмисартану. Телсартан® выпускается не только в моноформе, но также в виде фиксированных комбинаций с гидрохлоротиазидом (Телсартан® Н) и с амлодипином (Телсартан® АМ). Появление качественных, эффективных, безопасных и более доступных генерических сартанов, в частности, препарата Телсартан®, значительно расширяет возможности их применения в практическом здравоохранении и делает БРА доступными для большинства пациентов.

При этом важно исследовать эффективность и безопасность воспроизведенных лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики. Поэтому в 2017–2018гг было предпринято кли-

ническое исследование эффективности и безопасности применения Телсартана® для лечения АГ у мультиморбидных пациентов, в т.ч. с ожирением и МС. В настоящее время производится статистическая обработка полученных данных. В 2019г будут представлены результаты исследования.

Описанные плеiotропные эффекты телмисартана могут быть особенно полезны для пациентов с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с МС, т.е. с АГ, лишним весом/ожирением и нарушением углеводного обмена.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Литература

- Romantsova TI. Obesity Epidemic: obvious and probable causes. Obesity and metabolism. 2014;1:5-19. (In Russ.). Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2014;1:5-19.
- Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. JAMA. 2018;319(16):1723-5. doi:10.1001/jama.2018.3060.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;Oct(288):1-8.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369-81. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016.
- Dombrovskiy VS, Khachatryan GR. Comparison of recommended screening programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016;4:46-53 (In Russ.). Домбровский В.С., Хачатрян Г.Р. Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016;9(4):46-53. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.
- Hammarsten J, Damber JE, Hagsheno MA, et al. A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. Nat Rev Urol. 2018 May;15(5):321-33. doi:10.1038/nrurol.2018.8.
- Han GM, Gonzalez S, DeVries D. Combined effect of hyperuricemia and overweight/obesity on the prevalence of hypertension among US adults: result from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Hum Hypertens. 2014;28(10):579-86. doi:10.1038/jhh.2014.31.
- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab. 2000;26(4):282-6.
- Boronat M, Saavedra P, Varillas VF. Differences in traditional and emerging cardiovascular risk factors of subjects discordantly classified by metabolic syndrome definitions of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(6):417-22. doi:10.1016/j.numecd.2008.07.010.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):1-23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- Kelly AS, Dengel DR, Hodges J, et al. The relative contributions of the abdominal visceral and subcutaneous fat depots to cardiometabolic risk in youth. Clin Obes. 2014;4(2):101-7. doi:10.1111/cob.12044.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. J Physiol Pharmacol. 2006;57 Suppl 6:103-13.
- Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:658913. doi:10.1155/2014/658913.
- Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(1):1-10. doi:10.1007/s11154-013-9271-7.
- Durrani S, Shah J, Khan MA, et al. Relationship of adiponectin level with lipid profile in type-2 diabetic men with coronary heart disease. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015;27(1):32-5.
- Cai X, Li X, Li L, et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol Med Rep. 2015;11(3):1715-21. doi:10.3892/mmr.2014.2947.
- Lefils-Lacourtablaie J, Socorro M, Geloën A, et al. The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy-6(12,14)-prostaglandin J3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPARγ-dependent mechanism. PLoS One. 2013;8(5):e63997. doi:10.1371/journal.pone.0063997.
- Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;121:217-66. doi:10.1016/B978-0-12-800101-1.00007-7.
- Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, et al. Role of PGC-1α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(8):1467-74. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307123.
- Gali Ramamoorthy T, Laverny G, Schlagowski AI, et al. The transcriptional coregulator PGC-1β controls mitochondrial function and anti-oxidant defence in skeletal muscles. Nat Commun. 2015;6:10210. doi:10.1038/ncomms10210.
- Chigurupati S, Dhanaraj SA, Balakumar P. A step ahead of PPARγ full agonists to PPARγ partial agonists: therapeutic perspectives in the management of diabetic insulin resistance. Eur J Pharmacol. 2015;755:50-7. doi:10.1016/j.ejphar.2015.02.043.
- Haakonsson AK, Stahl Madsen M, Nielsen R, et al. Acute genome-wide effects of rosiglitazone on PPARγ transcriptional networks in adipocytes. Mol Endocrinol. 2013;27(9):1536-49. doi:10.1210/me.2013-1080.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(1):14-33. doi:10.1111/jch.12049.
- Sueta D, Kataoka K, Koibuchi N, et al. Novel mechanism for disrupted circadian blood pressure rhythm in a rat model of metabolic syndrome-the critical role of angiotensin II. J Am Heart Assoc. 2013;2(3):e000035. doi:10.1161/JAHA.113.000035.
- Imaizumi S, Miura S, Yahiro E, et al. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. Curr Pharm Des. 2013;19(17):3002-8.
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. Pharmacol Rev. 2013;65(2):809-48. doi:10.1124/pr.112.007278.
- Takai S, Kirimura K, Jin D, et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. Hypertens Res. 2005;28(7):593-600. doi:10.1291/hyres.28.593.
- Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Telmisartan exerts sustained blood pressure control and reduces blood pressure variability in metabolic syndrome by inhibiting sympathetic activity. Am J Hypertens. 2014;27(12):1464-71. doi:10.1093/ajh/hpu076.
- Bekki H, Yamamoto K, Sone M, et al. Beneficial cardiometabolic actions of telmisartan plus amlodipine therapy in elderly patients with poorly controlled hypertension. Clin Cardiol. 2011;34(4):261-5. doi:10.1002/clc.20855.
- Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9(2):129-35.
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. Int J Cardiol. 2012;155(3):448-51. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.071.

33. Liu Z, Zhao Y, Wei F, et al. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):291-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004.
34. Bochar OM. Combined effect of appointment telmisartan and atorvastatin on hemodynamic indicators and the indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension combined with obesity and steatohepatitis. *Wiad Lek*. 2014;67(2 Pt 2):157-60.
35. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35. doi:10.1016/j.jash.2013.02.006.
36. Li H, Li M, Liu P, et al. Telmisartan Ameliorates Nephropathy in Metabolic Syndrome by Reducing Leptin Release From Perirenal Adipose Tissue. *Hypertension*. 2016;68(2):478-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07008.
37. Peng J, Zhao Y, Zhang H, et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertens Res*. 2015;38(2):123-31. doi:10.1038/hr.2014.148.
38. Murakami K, Wada J, Ogawa D, et al. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):93-6. doi:10.1177/1479164112444640.
39. Ramírez-Espinosa JJ, González-Dávalos L, Shimada A, et al. Bovine (Bos taurus) Bone Marrow Mesenchymal Cell Differentiation to Adipogenic and Myogenic Lineages. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(1):51-64. doi:10.1159/000440878.
40. Choi GJ, Kim HM, Kang H, et al. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(7):1303-9. doi:10.1185/03007995.2016.1171204.
41. Tolkacheva DG, Torgov AV, Margazova AS. International approaches to the government price control over generics and biosimilars: a review. *Farmakoeconomika. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017;10(4):15-24. (In Russ.) Толкачева Д. Г., Торгов А. В., Магразова А. С. Обзор зарубежных подходов к государственному регулированию цен на воспроизведенные лекарственные препараты. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2017;10(4):15-24. doi:10.17749/2070-4909.2017.10.4.015-024.
42. Dremova NB, Yaroshenko NP, Afanaseva NI, et al. Monitoring of consumer attitudes to medicines. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;9(3):49-52. (In Russ.). Дрёмова Н. Б., Ярошенко Н. П., Афанасьева Н. И. и др. Мониторинг потребительского отношения населения к лекарственным средствам. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(3):49-52. doi:10.17749/2070-4909.2016.9.3.049-052.

Какие “новые” факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска?

Смирнова М.Д., Барина И.В., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А.

ФГБУ “Научный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточность эффективных мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанная с трудностью своевременного выявления и коррекции факторов риска (ФР) и лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Особенно это актуально в отношении больных традиционно относящихся к группе низкого/умеренного риска. Группа эта неоднородна. Часто клинические проявления атеросклероза впервые возникают при отсутствии “классических” ФР. В последнее время в качестве возможных факторов, повышающих риск развития ССЗ и ССО, рассматриваются: частота сердечных сокращений, повышенное образование конечных продуктов гликации, нарушения минерального обмена костной ткани, функции щитовидной железы, низкая приверженность терапии, психосоциальные факторы, а также климатические влияния. Анализу доказательной базы

влияния этих “новых” ФР ССЗ и индивидуальному прогнозу пациента посвящен этот обзор.

Ключевые слова: “новые” факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистый риск, частота сердечных сокращений, нарушения минерального обмена, гипотиреоз, конечные продукты гликации, приверженность терапии, психосоциальные факторы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):77–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-77-85>

Поступила 20/07-2018

Принята к публикации 27/09-2018



What “new” factors should be considered when assessing cardiovascular risk?

Smirnova M. D., Barinova I. V., Fofanova T. V., Blankova Z. N., Svirida O. N., Ageev F. T., Boytsov S. A.
Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow, Russia

One of the causes of high mortality from cardiovascular diseases is the lack of effective measures for the primary and secondary prevention of cardiovascular complications (CCO), due to the difficulty of timely identification risk factors (RF) and individuals with a high individual risk of CCO. This is especially true for patients from low/mean risk. This group is heterogeneous. Often, clinical manifestations of atherosclerosis occur for the first time without “classical” RF. Possible factors that increase the risk of developing cardiovascular diseases and CCO, are: heart rate, increased formation of advanced glycation endproducts, disorders of bone mineral metabolism, thyroid function, low adherence to therapy, psychosocial factors and climatic features. This review is devoted to the analysis of the evidence base of the influence of these “new” CCO RF and the individual patient prognosis.

Key words: “new” risk factors for cardiovascular complications, cardiovascular risk, heart rate, mineral metabolism disorders,

hypothyroidism, advanced glycation endproducts, therapy adherence, psychosocial factors.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):77–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-77-85>

Smirnova M. D. ORCID: 0000-0001-6515-3882, Barinova I. V. ORCID: 0000-0003-3753-1860, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Blankova Z. N. ORCID: 0000-0002-9858-6956, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

Received: 20/07-2018 **Accepted:** 27/09-2018

АГ — артериальная гипертензия, ВР — высокий риск, ГТ — гипотиреоз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КПГ — конечные продукты гликации, КПГф — показатели аутофлуоресценции конечных продуктов гликации, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, НР — низкий риск, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СГТ — субклинический гипотиреоз, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УР — умеренный риск, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩЖ — щитовидная железа, HR — hazard ratio, OR — odds ratio, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: naliya1@yandex.ru

Тел.: +7 (495) 414-61-66, +7 (926) 165-11-39

[Смирнова М. Д. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Барина И. В. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-3753-1860, Фофанова Т. В. — д.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Бланкова З. Н. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9858-6956, Свирида О. Н. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточная эффективность мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это связано с трудностью своевременного выявления факторов риска (ФР) и лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Оценка суммарного риска является необходимым компонентом при разработке рекомендаций в профилактической кардиологии. Ее функция — обеспечение надежной оценки вероятности развития ССО у пациента в ближайшие годы. Для определения суммарного риска развития ССЗ было разработано множество различных моделей, однако все они имеют свои ограничения. Недостатком известных шкал риска служит экстраполяция результатов когортных наблюдений при прогнозировании индивидуального риска больного, что не обеспечивает абсолютную точность результата, а носит вероятностный характер. В результате возможность совпадений при небольшом наборе признаков, включенных в шкалы риска, например, модели SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Европейской и Российской) у конкретного лица может быть относительно невысокой. Очевидно, что оценка суммарного риска должна иметь более универсальный характер, учитывать реальные клинические характеристики пациентов и быть адаптирована к популяции России. Особенно это актуально в отношении больных традиционно относящихся к группе низкого/умеренного риска (НР/УР). Эта группа пациентов с оценкой 0-4% по SCORE, на самом деле очень неоднородна. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин со SCORE <5% моложе 50 лет составляет 44% и 46%, соответственно, а >50 лет — 69% и 78% [1]. Очень важно вычленив из этой группы пациентов, нуждающихся в более пристальном внимании. Наряду с этим представляется актуальным расширение показаний к медикаментозной профилактике возникновения ССЗ и ССО в группах УР. Значимость для развития ССЗ таких “классических” ФР, как возраст, сахарный диабет, мужской пол, курение, семейный анамнез раннего развития ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), убедительно доказана. Однако достаточно часто клинические проявления атеросклероза — острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия, впервые возникают и при отсутствии большинства из перечисленных ФР. Поэтому для улучшения прогнозирования заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и других ССЗ, а, следовательно, определения показаний к активной первичной профилактике необходимы дополнительные критерии — достоверные и удобные для применения в повседневной врачебной деятельности. В настоящее время для уточне-

ния риска развития ССО у больных кардиологического профиля все больше внимания уделяется выявлению и использованию, так называемых “новых”, недостаточно изученных ФР, таких, например, как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень конечных продуктов гликации (КПГ), нарушение минерального обмена, функции щитовидной железы (ЩЖ), приверженности терапии, климатических и психосоциальных факторов. Также представляется актуальным определение взаимосвязи между “классическими”, в частности липидным профилем и жесткостью сосудистой стенки, и “новыми” ФР.

ЧСС

В настоящее время ЧСС из обычной клинической переменной превратилась в маркер риска развития ССЗ. Прогностическое значение повышенной ЧСС в покое подтверждается в общей популяции, у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Этот фактор оказывает влияние независимо от возраста, “классических” ФР или сопутствующих заболеваний [2]. В ходе многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) выявлены существенные ассоциации между повышенной ЧСС и метаболическими ФР, воспалением [3]. В 2018г были опубликованы данные, показавшие ассоциацию между ЧСС и “немыми” инфарктами головного мозга [4]. Многофакторный анализ показал, что ночное повышение ЧСС было статистически значимым ФР этого состояния — отношение шансов (ОШ) 1,29 на 10 уд./мин; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,61 (p=0,026), независимым от “классических” ФР. Однако исследований, прицельно изучающих влияние ЧСС на прогноз у больных НР/УР, насколько известно, не проводили.

Накопление КПГ

Накапливается все больше информации об участии гликации (гликирования, гликолизирования) белков в процессах развития атеросклероза. Гликация обусловлена способностью глюкозы создавать с аминокислотными группами различных белков и, возможно, с ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), различные соединения, которые служат исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ, названных КПГ [5]. КПГ могут запускать множество аномальных процессов в клетках и тканях, приводящих к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки: дисфункции эндотелия, снижению эластичности и др., и способствующих ускоренному развитию атеросклероза [6]. Значимость гликации очевидна при состояниях, сопровождающихся

повышением уровня глюкозы в крови — сахарный диабет (СД), метаболический синдром [7]. Однако имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о ключевой роли этого патофизиологического процесса в развитии сосудистых осложнений не только при нарушениях углеводного обмена [8], но и при почечной недостаточности [9], АГ [10], периферическом атеросклерозе [11]. Принимая во внимание важный вклад гликации в изменение структуры и функции сосудистой стенки, определение КПГ представляется перспективным методом оценки прогноза и тяжести заболевания кардиологических больных. До недавнего времени в распоряжении специалистов имелись только инвазивные и дорогостоящие способы измерения КПГ (определение в плазме крови, в кожном биоптате), что затрудняло использование этого метода в рутинной практике. В настоящее время единственным диагностическим устройством, которое неинвазивно измеряет содержание КПГ в тканях, является AGE-reader. В основе действия прибора лежит метод флуоресценции в ультрафиолетовом свете. Показатели аутофлуоресценции (КПГаф), полученные с помощью AGE-reader, продемонстрировали тесную корреляцию с количеством КПГ, определенным в кожном биоптате, взятом на том же участке кожи [12]. Прибор прошел клиническую валидацию в крупномасштабных исследованиях у больных СД [13] и с хронической почечной недостаточностью [14]. Доказана корреляция показателей КПГаф с уровнем гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, степенью кальцинирования коронарных артерий [15]. Клинические исследования продемонстрировали, что показатели КПГаф могут служить независимыми маркерами воспаления у больных стабильной ИБС и ОИМ с подъемом сегмента ST [15]. Таким образом, перспективным кажется использование КПГаф как скринингового исследования с целью уточнения степени индивидуального риска как у больных ИБС, так и у больных с НР и УР ССО, определяемым традиционными методами. Однако, в настоящее время работы, посвященные этому вопросу, носят пилотный характер, число их незначительно и выполнены они на небольших группах [11, 16]. По представленным результатам получена взаимосвязь между КПГаф и скоростью пульсовой волны, отражающей сосудистую жесткость, у больных из группы УР/высокого риска (ВР) развития ССО без СД ($r=0,44$; $p=0,0003$) [17].

Косвенным подтверждением вклада гликации в развитие ССО стали результаты масштабного, когортного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), которое показало, что высокое потребление углеводов ассоциируется с повышенной смертностью [18].

Гипотиреоз

Гипотиреоз (ГТ) является наиболее частым вариантом нарушения функции ЩЖ. Распространенность манифестного ГТ в популяции составляет 1–2%, а субклинического (СГТ) до 10%, увеличиваясь с возрастом до 20% [19]. ГТ способствует развитию нарушений липидного спектра, функции эндотелия, повышению жесткости магистральных артерий и ухудшению диастолической функции левого желудочка [20–21]. При этом есть все основания считать, что изменения в сердечно-сосудистой системе происходят уже на субклинической стадии ГТ. В крупных исследованиях было показано повышение риска развития ИБС, ИМ, ХСН и смертности от ССЗ у больных СГТ [22, 23]. Результаты проведенных мета-анализов подтвердили наличие этих взаимосвязей [24]. Предполагается, что наиболее вероятными предикторами повышения риска ССО являются возраст и уровень тиреотропного гормона. Сердечно-сосудистая смертность увеличивается при повышении уровня тиреотропного гормона >7 мЕд/л. Наибольшее влияние СГТ оказывает на больных <65 лет, тогда как у более старших пациентов влияние СГТ на прогноз ослабевает [24].

Нарушение минерального обмена костной ткани

Остеопорозом страдает >200 млн жителей в мире. В РФ результаты проведенных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что остеопороз имеют 14 млн человек (10% населения страны), а еще у 20 млн граждан имеется остеопения, также приводящая к увеличению риска возникновения переломов [25]. Клиническими исследованиями доказана взаимосвязь между исходным снижением минеральной плотности костной ткани и риском развития ССЗ в будущем, позволяющая предположить, что наличие остеопороза может являться дополнительным ФР развития сердечно-сосудистых событий как у женщин [26], так и мужчин [27]. В 2012г в проспективном исследовании ($n=6092$), период наблюдения 5 лет, было выявлено увеличение риска развития ССЗ у пациентов со значениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), находящимися в нижнем quartile — hazard ratio (HR) 3,51; 95% ДИ 1,94–6,35, после поправки на возраст и пол [28]. В 2012г было показано, что снижение МПКТ шейки бедра ассоциировалось с увеличением риска развития ОИМ у женщин — HR 1,33; 95% ДИ 1,08–1,66 ($p<0,01$) и мужчин — HR 1,56; 95% ДИ 1,22–2,00 ($p<0,01$) [29]. В Тайванском популяционном исследовании получены сходные результаты [30]. В популяционном исследовании в 2015г [31] выявлено увеличение риска развития ИБС у пациентов с остеопорозом — HR 1,30; 95% ДИ 1,23–1,38, средний период наблюдения 6,54 года, по сравнению с группой контроля

после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания, терапию эстроген-содержащими препаратами. Необходимо отметить, однако, что группа пациентов с диагностированным остеопорозом исходно статистически значимо имела большую частоту сердечно-сосудистых ФР, таких как СД 2 типа, АГ, дислипидемия, хроническая болезнь почек и др. В крупных исследованиях выявлена четкая связь между наличием остеопороза и риском развития инсульта [32], ХСН [33]. По результатам опубликованного мета-анализа в 2017г [34], включающего 28 проспективных исследований (n=1107885 участников, средний срок наблюдения 5 лет), подтверждено увеличение риска развития ССЗ: ИБС, цереброваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой смертности, у лиц с низкой МПКТ — HR=1,33; 95% ДИ 1,27-1,38. Наличие переломов также было ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ — HR=1,20; 95% ДИ 1,06-1,37.

Механизмы взаимосвязи между состоянием костной ткани и артериальной стенкой до конца не изучены. Предполагается наличие провоцирующего фактора, вызывающего деминерализацию первой и минерализацию второй. Например, хроническое воспаление оказывает противоположное воздействие на мягкие и твердые ткани. Клиническими примерами являются кальцинирующий тендинит и остеомиелит. Кажется логичным предположение, что кальций, который высвобождается из костной ткани, транспортируется в сосудистую стенку. Однако если вспомнить о жесткой регуляции концентрации кальция в крови, которая осуществляется паратиреоидным гормоном, экскрецией его почками, а также о наличии ингибиторов минерализации, таких как фетuin, этот механизм представляется маловероятным. Потенциальным механизмом может являться высвобождение в процессе резорбции костной ткани триггерных факторов, способствующих минерализации артерий [35]. Среди патофизиологических последствий кальцификации артерий рассматривают увеличение жесткости сосудистой стенки [36], с последующим повышением пульсового давления, дополнительной нагрузкой на левый желудочек, развитием его гипертрофии и субэндокардиальной ишемии, ремоделирование экстра- и интракраниальных сосудов с повышением риска развития инсульта [37]. Ранее исследованиями доказано, что кальцификация артерий является независимым ФР развития ССО. Коронарная кальцификация служит предиктором сердечно-сосудистых событий и расценивается как предиктор ИБС [38, 39]. Не до конца изучено влияние кальцификации атеросклеротической бляшки на ее стабильность [40, 41]. В нескольких обзорных статьях подробно описаны возможные виды и механизмы кальцификации артерий, схожие с остеогенезом: остеобластная и остеокластная дифферен-

цировка циркулирующих клеток и/или клеток артериальной стенки, формирование матриксных пузырьков, кристаллов гидроксиапатита, участие в кальцификации артерий и костной ткани общих регуляторных субстанций и др. [35, 42]. Общими ФР развития остеопороза и ССЗ являются возраст, курение, низкий уровень физической активности, менопауза, влияние симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, окислительный стресс, низкий уровень витамина Д и др. [43].

Приверженность терапии

Как показывают опубликованные к настоящему времени исследования, приверженность пациентов лечению является ключевым фактором успешности антигипертензивной и гиполипидемической терапии, и позволяет существенно снизить риск развития ССО независимо от класса принимаемого препарата [44, 45]. Накоплено достаточно фактов, подтверждающих влияние высокой приверженности лечению на “конечные точки” в процессе длительных лечения и наблюдения пациентов, как с хроническими заболеваниями, так при первичной профилактике. Высокая приверженность антигипертензивному лечению ассоциируется с 38% снижением риска ССО по сравнению с низкой приверженностью [46]. Риск госпитализаций, повторных госпитализаций, преждевременной смерти в 5,4 раза ниже при АГ и в 2,8 раза при дислипидемии у приверженных терапии пациентов по сравнению с неприверженными [47, 48]. Особенно актуальна проблема приверженности у больных с НР и УР ССО. Согласно [49] молодой возраст — odds ratio (OR)=4,2, 1,1-15,8, и НР развития ИМ (OR=2,5, 1,0-6,3) показали себя независимыми ФР неприверженности терапии АГ и дислипидемии. По данным [50] осложненное течение АГ в сочетании с ИБС или СД, т.е. очень ВР ССО, ассоциируется с большей приверженностью терапии, чем АГ с НР/УР или ВР ССО, и это различие высоко достоверно (p=0,0001). Данные литературы [46] также указывают, что более высокая приверженность терапии отмечается у пациентов с АГ и наличием сопутствующих заболеваний: СД 2 типа — ОШ 1,40 (p=0,001), аритмии — ОШ 1,37 (p=0,029), заболевания периферических артерий — ОШ 1,32 (p=0,046), дислипидемии — ОШ 1,52 (p<0,001) и ожирение — ОШ 1,50 (p<0,001).

Оценка приверженности терапии позволит повысить точность прогнозирования индивидуальных рисков пациента, уменьшить частоту обострений заболевания. Один из самых простых, не требующих больших материальных и временных затрат, методов — опрос пациента с помощью специальных опросников. Обычно такие опросники содержат небольшое количество вопросов (5-8), касающихся лояльного отношения пациента к терапии

и не содержат шкалы лжи. Опросники содержат утверждения-вопросы о том, считает ли возможным пациент пропустить прием лекарства, уменьшить дозу; видит ли связь между приемом препарата и болезненными симптомами; опасается ли вредного воздействия лекарств; удовлетворен ли качеством лечения и т.д. Из наиболее распространенных: 4-item Medication Adherence Report Scale (MARS); eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS); Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM 1); Шкала медикаментозного комплаенса [51], разработанная в институте им. В. М. Бехтерева. Последняя направлена на прогноз поведения пациента на основе его личностных особенностей. К наиболее часто используемым в РФ тестам относится опросник Мориски-Грина, который состоит из 4 вопросов. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла. Плюс такого подхода — возможность использования полученного числа баллов в математическом моделировании суммарного риска развития фатальных/нефатальных осложнений ССЗ. Также важным при использовании опросника приверженности является возможность отследить ошибочные представления пациента о лечении и вовремя их скорректировать. В то же время, будучи переводным, опросник недостаточно адаптирован для русскоязычного пользователя. В настоящее время ощущается дефицит отечественных или адаптированных зарубежных опросников, которые помогали бы быстро и без финансовых затрат оценить степень приверженности пациента проводимой терапии.

Психосоциальные ФР

В Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017г) [52] и в рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2016г) [53] депрессия, тревога и другие психосоциальные факторы рассматриваются как независимые ФР развития атеросклероза, а их профилактика и коррекция — как неотъемлемые составные части первичной и вторичной профилактики ССЗ. Результаты крупнейшего международного исследования INTER-HEART (A study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries), опубликованные в 2004г, показали, что депрессия и тревога наряду с другими психосоциальными факторами входят в число важнейших ФР, определяющих заболеваемость и смертность от ОИМ во всем мире, независимо от пола, региона проживания и этнической принадлежности людей [54].

Депрессия. Результаты большого числа исследований последних десятилетий убедительно доказали роль депрессии как ФР развития ИБС [55]. В проспективных исследованиях длительностью от 6 до ≥30 лет наличие депрессивной симптоматики

при исходном обследовании увеличивало риск развития ИБС/стенокардии/ОИМ независимо от “классических” ФР. Относительный риск (ОР) развития ИБС при исходном наличии депрессивных симптомов колебался по разным данным от 1,5 до 4,5. Показан своеобразный “дозозависимый” эффект: чем более выражена была депрессия, тем выше был риск развития ИБС [56–58]. По результатам мета-анализов, клинически выраженная депрессия или симптомы депрессии являются не только предикторами последующего развития ИБС (ОР 1,6 и 1,9), но и ухудшают ее прогноз (ОШ 1,6 и 2,4) [59]. Роль клинической депрессии как независимого отдаленного предиктора развития ИМ и ИБС сохраняется в течение последующих 4 десятилетий после депрессивного эпизода.

В 2017г были опубликованы результаты исследования, которое включало 3428 мужчин в возрасте 45–44 лет, участвовавших в одном из трех независимых кросс-секторальных популяционных исследований под эгидой Всемирной организации здравоохранения: MONICA (Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases)/KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg), проведенные в период 1984–1995гг в области Augsburg (Германия) [60]. По данным 10-летнего наблюдения абсолютный риск смертности для больных с депрессией составил 23,1 случая на 1 тыс. человеко-лет по всем причинам и 11,2 для смертности от ССЗ. Скорректированные коэффициенты риска HR 1,52 по всем причинам и HR 1,52 для смертности от ССЗ ($p < 0,01$) были выше, чем для дислипидемии и ожирения, но ниже, чем для АГ, курения и СД 2 типа. Таким образом, депрессия является сильным предиктором риска смертности, наряду с “классическими” соматическими ФР.

Тревога. Фремингемское исследование показало, что высокий уровень тревоги приводит к увеличению риска новых случаев ИБС и смерти от всех причин [61]. В 2010г были опубликованы результаты мета-анализа 20 проспективных исследований, демонстрирующие убедительную связь между тревожными расстройствами и развитием ИБС [62]. В исследования были включены ~250 тыс. исходно здоровых жителей США, Норвегии, Нидерландов, Швеции, Японии и Великобритании. Средний период наблюдения составил >11 лет. Оказалось, что наличие тревожной симптоматики ассоциировано с повышенным риском развития ИБС и смерти от заболеваний сердца. Другое исследование было выполнено в Швеции [63]. По дизайну это проспективное, когортное исследование, в котором участвовали ~50 тыс. мужчин в возрасте 18–20 лет, т.е. заведомо НР, проходивших медицинское обследование перед службой в армии. Диагностика психических расстройств, включая тревожные, проводилась психиатрами по единым стандартизованным

критериям. Средний период наблюдения составил 37 лет. Наличие тревожной симптоматики при исходном обследовании повышало риск развития ИБС за годы длительного наблюдения > 2 раза (ОШ 2,17) с поправкой на все “классические” ФР. Риск ОИМ увеличивался еще больше (ОШ 2,51). Аналогичные результаты были получены и в ряде других крупных, проспективных [64] и эпидемиологических [65] исследований. В комплексном отечественном исследовании взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств и ССЗ [66] показано, что у больных АГ с сопутствующими тревожными и депрессивными нарушениями чаще диагностировались и более выражены поражения органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка, по сравнению с больными АГ без аффективных расстройств.

С другой стороны, в ряде крупных исследований тревожность не показала себя как независимый ФР, роль ее нивелировалась при введении в модель таких традиционных ФР как пол, курение, ХС, АГ, индекс массы тела и др. [67]. Недавний анализ крупного, проспективного, когортного исследования продемонстрировал более низкую общую смертность у тревожных пациентов с ССЗ (ОШ 0,7) [68]. Эти парадоксальные результаты, возможно, связаны с большей приверженностью терапии тревожных больных. По представленным данным [69], пациенты с высокой приверженностью лечению характеризуются более высоким уровнем тревоги. Именно высокий уровень тревожности, по всей видимости, заставляет их ходить по врачам, обследоваться и принимать препараты. В группе с высокой приверженностью лечению достоверно чаще встречались пациенты с паническими атаками, тревожно-депрессивными ситуационными реакциями. Пациенты с низкой приверженностью лечению отличались более тяжелыми депрессиями, значимо меньшим уровнем тревожности и невротическими развитиями по типу ипохондрии здоровья, которые предпочитали приему лекарственной терапии растительную терапию, гомеопатические средства, биологически активные добавки. К сожалению, во всех приведенных выше исследованиях фактор приверженности терапии не учитывали.

В отличие от изолированной депрессивной и тревожностной симптоматики, которая обычно отмечается эпизодически, тип личности D (“distressed” — страдающий) — это постоянная склонность испытывать широкий спектр отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Тип личности D является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ (ОШ 3,7), даже после учета депрессивных симптомов, стресса и гнева [70]. Тип личности D ассоциируется с низким качеством

жизни и большим риском заболеваемости и смертности кардиологических больных [71]. Тип личности D ассоциирован с высоким уровнем кортизола, гормона стресса, что может вести к повышению АД, стойкому или транзиторному. Также возможна связь с повышением уровня воспаления. Пациенты с этим типом личности не склонны к регулярному медицинскому обследованию и эффективному взаимодействию со своим лечащим врачом.

Климатические факторы

Рост смертности, как общей, так и сердечно-сосудистой во время, так называемых, волн жары и холода, подтвержден целым рядом эпидемиологических исследований, зарубежных и отечественных и в настоящее время может считаться доказанным [72, 73].

Под “волнами” понимают ≥ 2 сут. с температурой выше или, соответственно, ниже пороговой для данного региона. Литературные источники подтверждают роль волн жары, как ФР увеличения частоты госпитализаций с ОИМ и застойной ХСН [74]. Результаты исследования, которое провели в Германии в 2003г [75], показали, что волны жары увеличивают ежедневную смертность от ССЗ на 30%. В работе [76] были проанализированы данные о смертности в 12 городах США за 8-летний период. В городах с холодным климатом жаркие дни и волны жары приводили к двукратному увеличению смертности от ОИМ на нулевом лаге, по сравнению с волнами холода (6% и 3%, соответственно), однако в южных городах прирост смертности от ОИМ в жару происходил на 4-6 сут., и составил 4% [76]. В австралийском исследовании 2012г [77] изучалось влияние экстремальных температур на число потерянных лет жизни от ССЗ. Зависимость была U-образной, с минимальными значениями числа потерянных лет жизни при температуре $+24^{\circ}\text{C}$. Корреляция “температура — число потерянных лет жизни по причине ССЗ” была более тесной при высоких, чем при низких температурах. Аномальная жара 2010г в России привела к увеличению ССО, в т.ч. и у больных НР/УР, хотя и в меньшей степени, чем у больных ВР ССО и больных ИБС. Тем не менее, по данным когортного исследования с участием >750 человек, доля лиц с увеличением ССО в этот период среди больных НР/УР составила 28,1% [78]. Что касается гипертонических кризов, то наибольшее их количество было отмечено именно в группах НР/УР. В связи с потеплением климата, сопровождающимся учащением волн жары и природных катаклизмов, фактор климата как неучтенный ФР ССО становится все более значимым. Однако в доступной литературе отсутствовали попытки использовать климатические факторы при создании прогностических шкал.

Таким образом, все более очевидно, что сердечно-сосудистый риск не определяется стандартным набором “классических” ФР. С каждым годом накапливаются сведения о вкладе все новых и новых факторов в определение прогноза заболевания: перечисленных выше и не вошедших в этот обзор. Особенно это актуально для пациентов с НР и УР ССО. Использование стандартных шкал у этих пациентов часто приводит к недооценке их индивидуального риска, а значит отсутствию должной профилактики. Логичным выводом из вышесказанного становится расширение показаний к медикаментозной профилактике возникновения ССЗ и ССО. Однако речь должна идти именно об избирательном назначении препаратов лицам, чей прогноз усугубляется “новыми” ФР, основанный на результатах больших популяционных и клинических исследований. Наряду с этим представляется актуальным выявление взаимосвязи между “классическими” и “новыми” ФР, которые часто высоко коррелируют друг с другом, что затрудняет интерпретацию итогов исследования. Очевидно, что “вклад” каждого из предлагаемых факторов будет зависеть от исходного состояния больного, другими словами, исходного уровня риска. Для больного НР/УР волна жары сопряжена со значительно меньшей опасностью, чем для больного ИБС [78], а негативное влияние субклинического ГТ доказано для больных ВР/очень ВР [24], но подвергается сомнению у больных НР.

В существующих в данный момент рекомендациях, в т.ч. последних отечественных “Национальных рекомендациях “Кардиоваскулярная профилактика 2017” [52], подчеркивается прогностическое значение некоторых “новых” ФР: психосоциальных, приверженности терапии, ЧСС, однако не всех, упоминаемых в этой статье, и далеко не всех существующих. Отсутствует упоминание о таких ФР, как нарушение минерального обмена, СГТ, накопление КПП, по всей видимости, в связи с недостаточной пока доказательной базой. Задача будущих исследований восполнить этот пробел. В используемых сегодня шкалах [53]: Фремингемская, SCORE, и менее популярных: ASSIGN (Adaptive Signature Selection and Integration), QRISK (QRE-SEARCH Cardiovascular RiskAlgorithm),

Global Cardiovascular Risk, Reynolds, упомянутые факторы для стратификации риска не используются. Наличие у больного симптомов депрессии учитывается в некоторых из индексов коморбидности: индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), ACG (Adjusted Clinical Groups), однако широкого распространения эти индексы не получили и для стратификации сердечно-сосудистого риска не используются [79]. В современных рекомендациях [52, 53] отсутствует механизм учета и практического использования “новых” ФР, хотя и признается, что существующих шкал недостаточно для индивидуального прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых событий. Упоминается, что “шкала SCORE оценивает риск всего на основании 5 факторов, тогда как значимых ФР ССЗ гораздо больше”, в результате чего реальный риск может превышать расчетный. Предпринимаются шаги по включению в шкалу SCORE дополнительных ФР для повышения достоверности оценки. Однако в российских рекомендациях 2017г [52] упоминается только модификация шкалы SCORE, учитывающая уровень холестерина липидов высокой плотности. Очевидно, что этого недостаточно. В соответствии с существующими рекомендациями, дополнительные ФР следует всего лишь “принимать во внимание при определении суммарного риска”. Например, психосоциальные ФР рекомендуют оценивать у пациентов с пограничным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Однако алгоритм этой оценки в настоящее время не разработан. Речь пока идет только о качественном, а не о количественном анализе. В результате, врач в каждом конкретном случае вынужден опираться исключительно на свой опыт и интуицию. Таким образом, ощущается острая нехватка “инструмента” использования этих “новых” ФР, некой формулы, позволяющей стандартизировать оценку риска в спорных случаях. Ее создание должно стать первоочередной целью эпидемиологических и проспективных исследований в кардиологии.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;3:82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Уразалина С.Ж. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6.
- Reil JC, Custodis F, Swedberg K, et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. Clin Res Cardiol. 2011;100:11-9. doi:10.1007/s00392-010-0207-x.
- Shalnova SA, Deev AD, Boytsov SA, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(6):819-26. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев Д.А., Бойцов С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(6):819-26. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826.
- Nakanishi K, Jin Zh, Homma Sh, Elkind MSV, et al. DISCLOSURES|Association Between Heart Rate and Subclinical Cerebrovascular Disease in the Elderly Stroke. 2018;49(2):319-24. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019355.
- Monnier VM. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. J Gerontol. 1990;45(4B):105-11. PMID: 2195101.
- Titov VN, Khokhlova NV, Shiryayeva YuK. Glucose, glycotoxins and protein glycation products: the role in pathogenesis. Klinicheskaya Meditsina. 2013;3:15-24. (In Russ.) Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. 2013;3:15-24. PMID: 23789446.

7. Den Engelsen C, van den Donk M, Gorter KJPL, et al. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:33-8. doi:10.4161/derm.17999.
8. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009;52:789-97. doi:10.1007/s00125-009-1308-9.
9. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1361-8. doi:10.2215/CJN.09510913.
10. McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:242-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.08.009.
11. De Vos LC, Mulder DJ, Smit AJ, et al. Skin Autofluorescence Is Associated With 5-Year Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):933-8. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302731.
12. Ueno H, Koyama H, Tanaka S. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metab Clin Exper.* 2008;57:1452-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.016.
13. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproducts accumulation *Diabetologia.* 2004;47:1324-30. doi:10.1007/s00125-004-1451-2.
14. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation endproducts, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3687-93. doi:10.1681/ASN.2005020144.
15. Mulder D, van Haelst PL, Graaff R, et al. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events. *Neth Heart J.* 2009;17:162-8. PMID: 19421362.
16. Wafra G, Soulis G, Tartagni EA, et al. Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes Metab.* 2012;38:413-9. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.004.
17. Ageev FT, Vitsenia MV, Smirnova MD, et al. The Relationship Between Level of End-Products of Tissue Glycation and Pulse Wave Velocity in Non-diabetic Patients With Cardiovascular Disease. *Kardiologiya.* 2015;55(6):63-7. (In Russ.) Ageev F. T., Вишня М. В., Смирнова М. Д. и др. Взаимосвязь между уровнем тканевых конечных продуктов гликации и скоростью распространения пульсовой волны у больных сердечно — сосудистыми заболеваниями без сахарного диабета. *Кардиология.* 2015;55(6):63-7. PMID:26625521.
18. Dehghan M, Mente A, Yusuf S, et al, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet.* 2017;390(10107):2050-62. doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
19. Troshina EA. Inadequate diagnosis of hypothyroidism. Orientation to therapists. *Poliklinika.* 2012;5:11-3. (In Russ.) Трошина Е. А. "Недодиагностика" гипотиреоза. Ориентация на терапевтов. *Поликлиника.* 2012;5:11-3.
20. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4270-82. doi:10.1210/jc.2016-2255.
21. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab.* 2012;87:4662-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
22. Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L, et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(5):777-82. doi:10.1111/cen.12064.
23. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4749-54. PMID: 18490668.
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(1):76-131. doi:10.1210/er.2006-0043.
25. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Traumatalogiya i ortopediya Rossii.* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2018; 24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
26. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912-20. doi:10.1359/JBMR.050711.
27. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(12):2023-31. doi:10.1359/jbmr.090531.
28. Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1138-42. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.053.
29. Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):963-70. doi:10.1007/s00198-011-1631-0.
30. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, et al. Hip fracture and risk of acute myocardial infarction: a nationwide study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(2):404-11. doi:10.1002/jbmr.1714.
31. Chen SJ, Lin CS, Lin CL, et al. Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(27):e1146. doi:10.1097/MD.0000000000001146.
32. Chen YC, Wu JC, Liu L, et al. Hospitalized osteoporotic vertebral fracture increases the risk of stroke: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):516-23. doi:10.1002/jbmr.1722.
33. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
34. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-35. doi:10.1002/jbmr.3089.
35. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):715-23. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302070.
36. Dao HH, Essalhi R, Bouvet C, et al. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;1;66(2):307-17. doi:10.1016/j.cardiores.2005.01.012.
37. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In *Textbook of Hypertension*, (ed. J. D. Swales), Blackwell Scientific, London, 1994, p. 85-102. ISBN
38. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;23;168(12):1333-9. doi:10.1001/archinte.168.12.1333.
39. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;28;164(12):1285-92. doi:10.1001/archinte.164.12.1285.
40. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;17;98(2A):2H-5. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.002.
41. Ternovoj SK, Fedotenkov IS. MSCT of the heart: guidance. M.: GEHOTAR-Media, 2011. 112 p. (In Russ.) Терновой С. К., Федотенков И. С. МСКТ сердца: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 112 с. ISBN: 978-5-9704-1689-1.
42. Dolzhenko A, Richter T, Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):513-34. (In Russ.) Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (4): 513-34. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-34.
43. Verbovov AF, Mitroshkina EV, Pashenceva AV. Interrelation of the pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis. *Ozhirenie i metabolism.* 2016; 13 (4):8-14. (In Russ.) Вербовой А. Ф., Митрошкина Е. В., Пашенцева А. В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13 (4):8-14. doi:10.14341/omet201648-14.
44. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23:1296-310. PMID: 11558866.
45. Krousel-Wood M, Thomas S, Munter P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(4):357-62. PMID: 15218396.
46. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598-605. doi:0.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
47. Claxton AJ, Sokol MG, McGuigan KA, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30. PMID:15908846.
48. Munger MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med.* 2007;19(3):58. PMID: 18092064.
49. Mann DM, Allegante JP, Natarajan S, et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):311-6. doi:10.1007/s10557-007-6040-4.
50. Ageev FT, Fofanova TV, Deev AD. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients With Arterial

- Hy-pertension. *Kardiologiai*. 2009;1(49):30-3. (In Russ.) Ареев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009;1(49):30-3.
51. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. *Neurosci Behav Physiol*. 2017;47:890. doi:10.1007/s11055-017-0486-z
 52. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 53. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.rec.2016.09.009.
 54. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;(9):11-17; 364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-978.
 55. Pogossova GV. Depression is a risk factor for development CHD. *Kardiologiai*. 2012;12:4-11. (In Russ.) Порогова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ИБС. *Кардиология*. 2012;12: 4-11. PMID:23237434.
 56. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 2000;102:1773-9. PMID: 11023931.
 57. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, et al. Risk of Coronary Heart Disease Events Over 15 Years among Older Adults with Depressive Symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:721-9. doi:10.1097/JGP.0b013e3181faee19.
 58. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int. J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:757-63. PMID: 17133654.
 59. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139:596-601. doi:10.1055/s-0033-1360102.
 60. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, et al. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017;(2);257:224-31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003.
 61. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2005;67:692. PMID: 16204425.
 62. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis. *JACC*. 2010;56:38-46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034.
 63. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *JACC*. 2010;56:31-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.033.
 64. Scherrer JF, Chrusciel T, Angelique Zeringue A, et al. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *Am Heart J*. 2010;159:772-9. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.033.
 65. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1153-60. PMID: 17909127.
 66. Dovzhenko TV, Vasiuk IuA, Semiglazova MV. The clinical picture and treatment of depression spectrum disorders in patients with cardiovascular disease. *Ter Arkh*. 2009;81(12):30-4. (In Russ.) Довженко А.В., Васюк Ю.А., Семиглазова М.В. Клиническая картина и лечение расстройств депрессивного спектра у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2009;81(12):30-4. PMID:20481045.
 67. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005;111:480. PMID: 15687137.
 68. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72:9-15. doi:10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0
 69. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to therapy in outpatient settings: the ability to identify and evaluate the effectiveness of therapy. *Kardiologiai*. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Ареев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология*. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
 70. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the Type-D (distressed) personality profile. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3:546-57. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406.
 71. Kupper N, Denollet J. Type-D personality as a prognostic factor in heart disease: Assessment and mediating mechanisms. *Journal of Personality Assessment*. 2007;89:265-76. doi:10.1080/00223890701629797.
 72. Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80(1):16-24. doi:10.1007/s00420-006-0089-4.
 73. Revich BA, Shaposhnikov DA, Podol'naya MA, et al. Heat waves in southern cities of European Russia as a risk factor for premature mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2015;26(2):142-50. doi:10.1134/S1075700715020100.
 74. O'Riordan M, Barclay L. Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI. *From Heartwire*. Published online. 2011;25(2). www.medscape.com/viewarticle/738001 (18.07.18).
 75. Hoffman B, Hertel S, Boes T. Increased Cause-Specific Mortality Associated with 2003 Heat Wave in Essen, Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2008;71, part A:759-65. doi:10.1080/15287390801985539.
 76. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110(9):859-63. doi:10.1289/ehp.02110859.
 77. Huang C, Barnett AG, Wang X, et al. Effects of extreme temperatures on years of life lost for cardiovascular deaths: a time series study in brisbane, Australia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;1;5(5):609-14. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965707.
 78. Smirnova MD, Fofanova TV, Ageev FT, et al. Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010. Cohort observational study. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016;XI(1):43-51. (In Russ.) Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Ареев Ф.Т. и др. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). *Кардиологический вестник*. 2016;XI(1):43-51.
 79. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide *Annals of Family Medicine*. 2012;10(2):134-41. doi:10.1370/afm.1363.

Фиксированные комбинации в современных алгоритмах лечения артериальной гипертензии

Саютина Е. В.

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

Современное адекватное лечение артериальной гипертензии предусматривает использование комбинированной антигипертензивной терапии. В обновленной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов 2018 блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы укрепили свои позиции в качестве препаратов первой линии, в т.ч. в комбинации с гидрохлортиазидом. В настоящей статье представлены алгоритмы ведения больных с неосложненной и бессимптомной (при наличии поражения органов-мишеней) артериальной гипертензией, а также у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой, цереброваскулярной, почечной патологией и сахарным диабетом, и место в этой терапии фиксированной комбинации кандесартан/гидрохлортиазид. В статье представлены результаты исследований, которые подтвердили не только высокую антигипертензивную эффективность этой комбинации, но и продемонстрировали ее нейтральный метаболический профиль, органопротективные эффекты, возможность использования

у пациентов с хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью, инсультом в анамнезе, а также хорошую переносимость и высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, терапевтические алгоритмы, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, поражение органов-мишеней, блокаторы РААС, кандесартан, тиазидные диуретики.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):86–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-86-94>

Поступила 04/12-2018

Получена рецензия 06/12-2018

Принята к публикации 07/12-2018



Fixed combinations in modern hypertension treatment algorithms

Sayutina E. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Modern appropriate treatment of hypertension involves the use of combination antihypertensive therapy. According to updated version of European Society of Cardiology 2018 guidelines, renin-angiotensin-aldosterone system blockers must be used as first-line drugs, including in combination with hydrochlorothiazide. This article presents the algorithms for the management of patients with uncomplicated and asymptomatic (with target lesions) arterial hypertension. It also described the management of patients with concomitant cardiovascular, cerebrovascular, renal pathology and diabetes mellitus, and use of fixed combination of candesartan and hydrochlorothiazide. The article presents research data that confirmed not only the high antihypertensive efficacy of this combination, but also demonstrated its neutral metabolic profile, organ-protective effects, the ability to use in patients with chronic kidney disease, chronic heart failure, prior stroke, as well as high tolerability and treatment adherence.

Key words: arterial hypertension, therapeutic algorithms, combined antihypertensive therapy, fixed combinations, target lesions, RAAS blockers, candesartan, thiazide diuretics.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2018;17(6):86–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-86-94>

Sayutina E. V. ORCID: 0000-0001-9611-5096.

Received: 04/12-2018 **Revision Received:** 06/12-2018 **Accepted:** 07/12-2018

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АТ II — ангиотензин II, АТ1-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 1 типа, АТ2-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 2 типа, БРА — блокатор рецептора ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлортиазид, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, ОР — относительный риск, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТД — тиазидный диуретик, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокатор, ESC/ESH — European Society of Cardiology/European Society of Hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (963) 695-14-05

e-mail: 493400@gmail.com

[Саютина Е. В.* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9611-5096].

Артериальная гипертензия (АГ), как самостоятельная нозология и ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сохраняет лидирующие позиции в мировой структуре заболеваемости, инвалидизации и летальности [1]. Современная концепция лечения АГ предусматривает, помимо обеспечения достижения целевого уровня артериального давления (АД) и органопротекции, снижение смертности и частоты развившихся на фоне АГ осложнений [2].

По данным многочисленных исследований, ~75% пациентов с целью адекватного контроля АД нуждаются в совместном использовании нескольких антигипертензивных агентов [3]. Многочисленные современные руководства по АГ предлагают инициировать именно комбинированную терапию, либо с отдельными препаратами, либо с использованием *polypill* (“одной таблетки”) [4-6].

В обновленные Рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) по лечению АГ 2018 [7], по сравнению с предыдущей версией, также внесены существенные изменения, и был сделан акцент на следующих положениях:

- введение новых целевых диапазонов АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии (таблица 1),

- внедрение стратегии “одной таблетки” для лечения АГ,

- упрощение терапевтических алгоритмов: у большинства пациентов рекомендовано отдавать предпочтение комбинациям блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) с антагонистом кальция (АК) и/или тиазидным диуретиком (ТД), а бета-адреноблокаторы (β -АБ) должны назначаться только в специфических клинических ситуациях,

- уменьшение консерватизма в ведении пациентов пожилого и старческого возрастов,

- усиление внимания к оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД.

Особый акцент европейские эксперты сделали на стартовой терапии АГ. У большинства пациентов рекомендовано начинать лечение с двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ). Важно отметить, что в новых рекомендациях был повышен класс и уровень доказательности начала лечения с фиксированной комбинации (стратегия “одной таблетки”) до I В. Именно использование подобного рода стартовой терапии сведет к минимуму опасения по поводу того, что при назначении одного препарата с последующей титрацией дозы или добавлением второго препарата в дальнейшем, приведет к тому, что большинство пациентов в итоге останется на недостаточно эффективной монотерапии на длительный период времени [7].

Монотерапия на старте возможна только для пациентов низкого риска с АГ I степени, если систолическое артериальное давление (САД) <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и, так называемых, “хрупких” больных [7].

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) хорошо известны и определяются следующими основными факторами:

- потенцирование эффекта за счет разнонаправленного действия лекарственных препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что способствует достижению целевых цифр АД у большего числа пациентов;

- уменьшение частоты побочных эффектов, что достигается редукцией доз, входящих в комбинацию АГП и взаимной нейтрализацией этих эффектов;

- обеспечение эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска/частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смерти [8, 9].

К неоспоримым преимуществам фиксированных комбинаций относятся также простота назна-

Таблица 1

Целевые диапазоны офисного АД

Возраст, лет	Целевое офисное САД (мм рт.ст.)					Целевое ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+МИ/ТИА	
18-<65	Цель до <130 или ниже, если переносится; Не ниже <120		Цель до <140, до 130, если переносится	Цель до <130 или ниже, если переносится Не ниже <120		<80 до 70
65-79	Цель до <140 до 130, если переносится					
≥80	Цель до <140 до 130, если переносится					
Целевое ДАД (мм рт.ст.)	<80 до 70					

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ДАД — диастолическое АД.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

чения и титрования доз, оптимизация стоимости лечения и повышение приверженности пациентов проводимой терапии, что, является одной из важнейших составляющих успешного контроля АД.

Как и ранее, в новой версии рекомендаций основная АГТ представлена иАПФ, БРА, β -АБ, АК, ТД и тиазидоподобными диуретиками. При этом блокаторы РААС (иАПФ или БРА) в сочетании с ТД или АК, укрепили свои позиции в качестве препаратов первой линии [7].

Хорошо известно, что активация РААС играет ключевую роль в патогенезе АГ, а также связанных с ней осложнений и нейрогуморальных/метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [10].

Основное преимущество БРА перед иАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС, целенаправленно подавляя ангиотензиновые рецепторы 1 типа (АТ1-рецепторы) и ослабляя эффекты ангиотензина II (АТ II) вне зависимости от путей его образования. Помимо этого, сартаны способствуют реализации защитных эффектов АТ II за счет его взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами 2 типа (АТ2-рецепторами) и не оказывают прямого влияния на калликреин-кининовую систему, с воздействием на которую связаны основные побочные эффекты иАПФ — сухой кашель и ангионевротический отек [11]. Именно этим определяются их благоприятные фармакологические эффекты, безопасность при длительном приеме и превосходная переносимость у подавляющего числа больных.

В 2003г был опубликован мета-анализ исследований препаратов различных классов с 24-часовым мониторингом АД, в котором было показано, что БРА обеспечивают наибольшее снижение среднесуточного САД, что является следствием высокой безопасности длительного приема этого класса препаратов [12].

Согласно современным международным рекомендациям [2, 7], БРА целесообразно использовать в терапии коморбидных пациентов с АГ, в частности, при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, а также сопутствующем поражении органов-мишеней, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и нефропатия диабетического и недиабетического генеза. Многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы продемонстрировали выраженные органопротективные эффекты БРА, и, главное, их способность снижать риск развития сердечно-сосудистых катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), у больных АГ [7, 13, 14]. В 2017г было опубликовано международное, многоцентровое, наблюдательное исследование REACH (REsource utilization Among Congestive Heart failure), в котором приняли участие

40625 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, 67,9% из которых принимали иАПФ, а 32,1% — БРА. Полученные результаты показали, что риск сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального МИ и госпитализации по причине ССЗ был на 10% ниже в группе пациентов, принимавших БРА, по сравнению с группой, получавших иАПФ [15].

Одним из хорошо изученных представителей БРА является препарат кандесартана цилекситил, метаболит которого, кандесартан имеет избирательную тропность к АТ1-рецепторам по сравнению с АТ2-рецепторами (> 10 тыс. раз), что характеризует его высоко селективную блокаду РААС. В отличие от других представителей класса сартанов, которые относятся к пролекарствам, активация кандесартана цилексетила не зависит от метаболизма в печени. Концентрация препарата в плазме относительно постоянна, предсказуема и пропорциональна дозе кандесартана в терапевтическом диапазоне, что дает дополнительные преимущества для пациентов с АГ. Препарат отличает и более высокая, в сравнении с лозартаном и ирбесартаном, липофильность, что проявляется выраженными органопротективными свойствами [16, 17].

Высокое родство кандесартана к рецепторам, особенности его взаимодействия с АТ1-рецепторами, медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание объясняют, почему этот препарат оказывает более выраженное и длительное антигипертензивное действие, чем другие БРА, и обеспечивает сохранение антигипертензивного эффекта даже при пропуске очередной дозы. Препарат способен эффективно контролировать АД на протяжении ≥ 1 сут. и предотвращать его подъем в ранние утренние часы при режиме назначения 1 раз/сут., снижая риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий и повреждение органов-мишеней в “уязвимый” период суток [17].

В частности, в исследованиях DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [18] и Hasegawa H. [19] было показано, что у пациентов с неконтролируемой утренней АГ на терапии другими АГП — АК и другими представителями БРА, перевод больных на кандесартан способствовал лучшему контролю утренней АГ.

Представленный в Рекомендациях 2018 алгоритм медикаментозного лечения неосложненной АГ (таблица 2) предусматривает в составе стартовой терапии использование БРА в комбинации с ТД [7]. Несмотря на имеющую место критику в адрес ТД из-за их негативного влияния на показатели обмена у больных с метаболическими нарушениями и СД, трудно опровергнуть тот факт, что без участия этого класса АГП достаточно проблематично достичь целевых цифр АД [20, 21].

Таблица 2

Алгоритм медикаментозного лечения неосложненной АГ

Этапы терапии	Препараты	Примечания
1 этап: двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или ТД	Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией
2 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД	
3 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон, при его непереносимости, другой препарат	иАПФ или БРА + АК + ТД + спиронолактон (25-50 мг 1 раз/сут.) или другой диуретик, α- или β-АБ	Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования
Назначение β-АБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование		

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

Комбинация БРА с ТД из-за аддитивного влияния на патогенетические механизмы АГ неоднократно демонстрировала высокую антигипертензивную эффективность и обеспечивала большее снижение АД, чем каждый компонент такой терапии по отдельности [7].

Большое количество исследований подтверждает факт нивелирования негативных метаболических последствий применения ТД посредством комбинации с блокаторами РААС [22, 23]. В настоящее время нет крупных исследований, результаты которых ставили бы под сомнение метаболическую нейтральность применения, в частности, гидрохлортиазида (ГХТ) в малых дозах в комбинации с иАПФ или БРА [24].

Кроме этого, ГХТ — ТД, реализующий свой антигипертензивный эффект за счет увеличения экскреции ионов Na^+ и Cl^- . Диуретический эффект ГХТ сопровождается активацией и выведением K^+ и гидрокарбонатов. При одновременном приеме ГХТ с БРА также отмечается уменьшение потери K^+ , вызываемой ГХТ, предположительно за счет блокады РААС [25].

Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана в комбинации с ГХТ была продемонстрирована в исследовании [26]. В исследование были включены 116 пациентов с первично установленной АГ III степени и нелеченные до периода включения. Все пациенты получали кандесартан 16 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг в течение 6 нед. после монотерапии кандесартаном в дозах 8 мг и 16 мг, который титровался в течение 2 нед. Результаты исследования показали, что в группе больных с тяжелой АГ 90,1% пациентов «ответили» на комбинированную терапию кандесартан/ГХТ, а 39,6% включенных в исследование пациентов с АГ III ст. достигли на ней целевых уровней АД = 140/90 мм рт.ст. [26].

В другом исследовании CARLOS (Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients With Moderate to Severe Hypertension), сравнивали фиксированные комбинации кандесартана + ГХТ и лозартана + ГХТ по степени выраженности и продолжительности антигипертензивного действия, а также по переносимости. Это двойное слепое, рандомизированное исследование проводили в 9 центрах Германии, в нем принимали участие 160 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АГ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: кандесартан/ГХТ 16 мг/12,5 мг (n=81), лозартан/ГХТ 50 мг/12,5 (n=79). Оба препарата принимали однократно в сут. в течение 6 нед., при этом АД оценивалось через 24 ч и 48 ч после приема последней дозы. Результаты исследования показали, что фиксированная комбинация кандесартан/ГХТ 16/12,5 мг, назначаемая однократно в сут., снижает АД более эффективно, чем лозартан/ГХТ 50/12,5, через 24 ч и 48 ч после приема [23].

Кроме того, кандесартан/ГХТ обеспечивает эффективный контроль АД даже после пропущенной дозы [23].

Алгоритм лечения неосложненной АГ также может быть применим у пациентов с поражением органов-мишеней, цереброваскулярной болезнью, СД и периферическим атеросклерозом [7].

В исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучалась способность кандесартана и иАПФ эналаприла обеспечивать регресс массы миокарда у пациентов с АГ и признаками ГЛЖ. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в группе кандесартана у большего количества пациентов масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) вернулась

к нормальным значениям по сравнению с группой эналаприла: 38% пациентов из группы кандесартана и 28% больных, принимавших эналаприл [27].

Оценка долгосрочного влияния терапии кандесартаном и амлодипином на частоту сердечно-сосудистых событий проводилась в японском исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan), в которое были включены 4728 пациентов с АГ высокого риска и высоким сердечно-сосудистым риском. На терапии кандесартаном было зафиксировано меньше новых случаев СД (8,7/1000 человеко-лет), чем на терапии амлодипином (13,6/1000 человеко-лет), при этом снижение относительного риска (ОР) составило 36% — ОР: 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,43 до 0,97, ($p=0,033$). Увеличение частоты новых случаев СД зависело от индекса массы тела среди пациентов, получавших амлодипин, тогда как для кандесартана такая зависимость не наблюдалась [28].

Влияние кандесартана на риск сердечно-сосудистых осложнений также было оценено в исследовании HJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease), где препарат сравнивали с другими режимами АГТ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ. 2049 больных АГ с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст. и с документированной ИБС (по показателям коронароангиографии) были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n=1024$) или альтернативного медикаментозного лечения, в т.ч. иАПФ ($n=1025$). По результатам исследования не было выявлено существенных различий между группами в частоте возникновения первичной конечной точки — первое любое кардиоваскулярное событие, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или СН. В группе кандесартана достоверно реже наблюдались новые случаи СД — ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89, а переносимость терапии была значительно лучше, чем в группе сравнения: отказ от терапии в группе кандесартана составил 5,7% vs 12,2% в группе альтернативного лечения ($p<0,001$) [29].

БРА занимают лидирующие позиции в улучшении когнитивных функций и предупреждении деменции вне зависимости от степени выраженности их антигипертензивного эффекта по сравнению с другими классами АГП [13].

Способность кандесартана уменьшать риск инсульта у пожилых больных (70–89 лет) с изолированной систолической АГ оценивался в рамках двойного слепого, рандомизированного, клинического исследования SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), в которое были включены 4937 пациентов 70–89 лет с АГ 1–2 ст., средняя продолжительность наблюдения составила 3,7 года. Первичная конечная точка исследования была представлена как комбинированный показатель сердечно-

сосудистой смертности, частоты развития нефатального МИ и нефатального ИМ. Результаты исследования показали, что применение кандесартана (8–16 мг) у пожилых пациентов с АГ связано со снижением риска развития фатального и нефатального МИ по сравнению с другими АГП при сопоставимом существенном снижении АД в обеих группах: кандесартан снижал риск нефатального МИ на 27,8% и общего количества МИ на 23,6%, а также обеспечивал более медленные темпы снижения когнитивной функции, несмотря на то, что число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы [30].

АГ является основным фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), вне зависимости от причин ее возникновения. Больных ХБП, резистентной и замаскированной АГ объединяют общие патогенетические механизмы, ассоциированные с более низким уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), повышенным уровнем альбуминурии и поражением органов-мишеней [31, 32].

У больных АГ с ХБП, помимо достижения целевых цифр АД, целесообразно обеспечить коррекцию уровня альбуминурии, что также рассматривается как важная терапевтическая стратегия. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований показал, что повышенная экскреция альбумина с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [33, 34]. Однако существуют исследования, в которых подобной четкой связи не прослеживается [35]. В представленном мета-анализе у пациентов с недиабетической нефропатией было показано, что замедление прогрессирования ХБП было достигнуто при уровне САД <120 мм рт.ст. и альбуминурии >1 г/сут. Напротив, в другом исследовании у пациентов с протеинурией >1 г/сут. и уровнем САД <140 мм рт.ст. отмечался наименьший риск развития фатальных почечных осложнений, но не сердечно-сосудистых событий [35]. Эксперты полагают, что в настоящее время значение альбуминурии для профилактики ССЗ требует уточнения и дальнейших исследований в этой области.

Пациенты с ХБП, помимо рекомендаций по коррекции образа жизни и, особенно, ограничению потребления поваренной соли, нуждаются в медикаментозной терапии, если уровень АД $>140/90$ мм рт.ст. Целевым уровнем АД у этой категории пациентов являются значения $<140/90$ мм рт.ст. и до $130/80$ мм рт.ст. при условии хорошей переносимости [7].

Алгоритм медикаментозного лечения при сочетании АГ с ХБП (таблица 3) предусматривает использование различных классов АГП, ориентируясь на исходное функциональное состояние почек. II А класс доказательности (уровень С) в новых

Таблица 3

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХБП

Этапы терапии	Препараты	Примечания
ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² с наличием или отсутствием протеинурии)		
1 этап: двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или ТД/или петлевой диуретик*	Назначение β-АБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование
2 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД/или петлевой диуретик*	
3 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон, при его непереносимости, другой препарат	иАПФ или БРА + АК + ТД + спиронолактон** (25-50 мг 1 раз/сут.) или другой диуретик, α- или β-АБ	

Примечание: * — если рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², ** — предостережение: назначение спиронолактона сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, особенно если исходно рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², а калий ≥4,5 ммоль/л.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

Рекомендациях присвоен положению об “индивидуализации” терапии в зависимости от переносимости лечения, показателей СКФ и уровня электролитов у этой категории пациентов [7].

Достижение целевого уровня у больных с ХБП обычно требует назначения комбинированной терапии, которая должна быть инициирована как комбинация блокатора РААС с диуретиком или АК. Следует помнить, что на фоне приема блокаторов РААС (иАПФ, БРА) возможно снижение рСКФ и повышение креатинина сыворотки крови, но эти изменения обычно происходят в течение первых нескольких нед. лечения и в дальнейшем стабилизируются. Если же снижение СКФ продолжается и достигает уровня >30% от исходного, лечение следует прекратить: в таком случае необходимо обследовать пациента с целью исключения реноваскулярной гипертензии [7].

На сегодняшний день эффективность БРА при заболеваниях почек, а также их влияние на предотвращение прогрессирования ХБП и улучшение прогноза не вызывает сомнения. Механизм нефропротективного эффекта сартанов связан с блокадой АТ1-рецепторов и стимуляцией АТ2-рецепторов. Блокада АТ1-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного кровотока [36].

В ряде исследований была показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и замедлять ухудшение фильтрационной функции при ХБП IV-V стадий при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [37]. Результаты исследования SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) продемонстрировали дозозависимый эффект кандесартана в отношении

снижения степени протеинурии, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей максимально рекомендуемую, но, как оказалось, сравнительно безопасной [38]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз/сут. оказался столь же эффективным, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз/сут., в отношении снижения АД и уменьшения степени альбуминурии [39]. В другом исследовании оценивалась эффективность кандесартана в сравнении с рамиприлом у больных с диабетической нефропатией [40]. При эквивалентном снижении АД не выявлено существенной разницы в группах сравнения в степени влияния на динамику клиренса креатинина и экскреции альбумина с мочой, а также частоту отмены из-за развития побочных эффектов.

В исследование HJ-CREATE у больных с нарушенной функцией почек (СКФ <60 мл/мин) кандесартан показал достоверно большую эффективность в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой терапевтический режим [29].

Наконец, международное многоцентровое рандомизированное исследование SECRET (The Study on Evaluation of Candesartan cilexetil after Renal transplantation) оценивало нефропротективный эффект кандесартана в сравнении с плацебо у больных после трансплантации почек. SECRET был остановлен досрочно, поскольку первичная частота событий в группе кандесартана была намного ниже ожидаемой. Помимо эффективного контроля АД, хорошей переносимости и безопасности препарат показал способность достоверно уменьшать протеинурию у пациентов после трансплантации почек [41].

Говоря о применении комбинации БРА с ТД у больных АГ и ХБП, следует помнить, что их сов-

Таблица 4

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХСН и ГЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с СНнФВ и СНсФВ следует начинать при АД >140/90 мм рт.ст.	II A	B
У пациентов с СНнФВ следует использовать иАПФ/БРА, β-АБ, а также при необходимости диуретики и/или АМКР	I	A
Дигидропиридиновые АК могут быть добавлены к терапии, если целевое АД не достигнуто	II B	C
У всех пациентов с ГЛЖ целесообразно: использовать комбинацию иАПФ/БРА с диуретиками или дигидропиридиновыми АК, целевой уровень САД должен быть снижен до уровня 120-130 мм рт.ст.	I II A	A B

Примечание: АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

местное использование позволяет не только потенцировать антигипертензивный, но и в 1,5 раза увеличить антипротеинурический эффект. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) было показано, что сочетание БРА с ТД в большей степени обеспечивало профилактику протеинурии у пациентов с АГ, чем комбинация БРА с амлодипином [35].

Тем не менее, важно учитывать, что ТД становятся малоэффективны, начиная с III Б стадии ХБП, а их использование связано с высоким риском гиперурикемии. Для поздних стадий ХБП предпочтительно использовать петлевые диуретики. В Рекомендациях 2018г, как и в предыдущей версии, предусматривается обязательная замена ТД на петлевые диуретики: фуросемид, торасемид (Диувер, Тева) при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (таблица 3), а также подчеркивается невозможность назначения двух блокаторов РААС (IIA) [7].

АГ является ведущим фактором риска развития хронической СН (ХСН). Длительно текущая АГ, с одной стороны, может стать причиной развития ИБС и, как следствие, появления СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). С другой — АГ способствует возникновению и прогрессированию ГЛЖ, фибросклеротической трансформации кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла, что, в конечном итоге, приводит к нарушению процессов релаксации миокарда и развитию СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [7].

Адекватное лечение АГ (таблица 4) оказывает существенное влияние на снижение риска развития СНнФВ, особенно в пожилом и старческом возрастах [20, 42], что и было продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях с использованием диуретиков, иАПФ/БРА и β-АБ. В такой клинической ситуации АК представляются менее эффективными [43], а доказательства пользы диуретиков ограничиваются лишь симптоматическим улучшением. Такие АГП, как пульсурежающие АК (дилтиазем и верапамил), альфа-блокаторы и препараты центрального действия (моксонидин и другие), не следует использовать у больных с СНнФВ.

Снижение АД приводит к регрессу ГЛЖ, который, как было показано, сопровождается снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий и смертности [44]. Оптимальная стратегия лечения АГ у больных с СНсФВ неизвестна, поскольку ни одна группа препаратов не доказала своего превосходства у таких пациентов. В этой связи, у данной категории больных вполне приемлемо использование всех 5 классов АГП (таблица 4). Степень регресса ГЛЖ напрямую зависит от длительности лечения, достижения целевых цифр САД [45, 46] и использования конкретной АГТ: блокаторы РААС (иАПФ и БРА) и АК обладают более выраженным эффектом в плане редукции ГЛЖ в сравнении с β-АБ или диуретиками [47].

У пациентов с ХСН как при СНнФВ, так и при СНсФВ АГТ должна начинаться, если уровень АД >140/90 мм рт.ст., при этом представляется разумным избегать активного снижения АД <120/70 мм рт.ст. [48].

Говоря о выборе приоритетного БРА у больных с ХСН, следует иметь в виду, что наибольшая доказательная база представлена в настоящее время лишь у кандесартана, которая была получена в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [49].

Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity — Added) (n=2548), в котором больные СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 28%), принимавшие терапию иАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative (Candesartan in Heart Fail: Assessment of Reduction in Mortality & Morbidity — Alternative) (n=2028), в котором принимали участие пациенты с СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 30%), не переносившие иАПФ, и были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Fail: Assessment of Reduction in Mortality & Morbidity — Preserved) (n=3025), в которое вошли больные с СН и ФВ ЛЖ >40% (в среднем 54%), принимавшие или

не принимавшие иАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичная конечная точка всей программы была представлена показателем общей смертности, а для всех составных исследований — сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие обострения течения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут.; 63% больных получали целевую дозу препарата.

В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка — смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН — была меньше на 15% ($p=0,010$) [50], в CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$) [51], в CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению этой точки на 11% ($p=0,051$) [52]. При анализе подгрупп не было выявлено ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана.

По итогам программы CHARM, авторы исследования сделали вывод, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СНсФВ. В то же время, в группе больных с СНсФВ ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной. В этом же исследовании у больных с симптомной СН, на фоне основной терапии, назначение кандесартана способствовало снижению ОР развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо — ОР 0,812; 95% ДИ 0,662–0,998 ($p=0,048$) [53]. В подгруппе пациентов со снижен-

ной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%.

В заключении, следует отметить, что фиксированная комбинация кандесартана с ГХТ (Ордисс Н, Тева) является современным и перспективным направлением терапии пациентов с АГ, применение которой позволит не только быстро обеспечить достижение целевого уровня АД, но и способствовать стойкому антигипертензивному эффекту. При всем многообразии препаратов, влияющих на активность РААС, кандесартан (Ордисс, Тева) является одним из эффективных препаратов этого класса АГП. Высокая эффективность, безопасность, привлекательные фармакологические характеристики, выраженные органопротективные свойства, а также хорошая переносимость, являются теми важными характеристиками, которыми руководствуются врачи и пациенты при выборе этого АГП для длительной терапии. Кандесартан показан как больным с неосложненной АГ, так и пациентам с серьезной сопутствующей патологией: СД, МИ и ИМ в анамнезе, ХСН и ХБП. Имеющиеся в арсенале препарата доказательства эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с АГ позволяют значительно расширить возможности применения кандесартана в условиях реальной клинической практики.

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

Литература/References

- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659–724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations (fourth revision). Russian medical society on arterial hypertension. Russian scientific society of cardiology. Systemic hypertension. 2010;3:5–26. (In Russ) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Журнал Системные гипертензии. 2010;3:5–26.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:90–8. doi:10.1016/j.jash.2010.03.001.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311:507. doi:10.1001/jama.2013.284427.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017;33:557–76. doi:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
- 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. *Hypertension*. 2017; HYP.0000000000000065. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations 2008 (3rd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6). Suppl. 2. (In Russ) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6). Приложение 2.
- Guide of arterial hypertension. Ed.: Ye. I. Chazov, I. Ye. Chazova. M., 2005. pp. 655–77. (In Russ) Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М., 2005. сс. 655–77. ISBN 5-9900251-3-0.
- Dzau V, Sasamura H, Hein L, et al. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J. Hypertens*. 1993;11(3):11–8.
- Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. *Drugs*. 2002;62(1):21–9.
- Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess*. 2003;7(31).
- Rebaldi G, Angeli F, Cavallini C. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Hypertens*. 2008;26:1282–9. doi:10.1097/HJH.0b013e328306ebe2.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A. MOEs study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOEs). *Stroke*. 2005;36:1218–26.
- Potier L, Roussel R, Elbez Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*. 2017;103:1339–46. doi:10.1136/heartjnl-2016-310705.
- Zyryanov SK, Butranova OI. Antihypertensive therapy: from clinical pharmacology to clinical outcome. Or what is important to know when choosing an antihypertensive drug. *Heart: a magazine for practitioners*. 2017;16(4):288–98. (In Russ.) Зырянов С.К., Бутранова О.И. Антигипертензивная терапия: от клинической фармакологии до клинического результата. Или что важно знать, выбирая

- антигипертензивный препарат. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(4):288-98. doi:10.18087/rhj.2017.4.2381.
17. Ostroumova OD, Bondarets OV, Guseva TF. Advantages of candesartan in the treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2014;2:62-6. (In Russ.) Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014;2:62-6.
18. Minatoguchi Sh, Aoyama T, Kawai N, et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. Blood Pressure. 2013;22(Suppl 1):29-37. doi:10.3109/080370512013.757844.
19. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, et al. Effect of Switching from Telmisartan, Valsartan, Olmesartan, or Losartan to Candesartan on Morning Hypertension. Clin Experim Hypertens. 2012;34(2):86-91. doi:10.3109/10641963.2011.628729.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigation. N Engl J Med. 2001;345:861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
22. Guul SJ, Os I, Jounela AJ. The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dose of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. Am J Hypertens. 1995;8:727-31.
23. Koenig W. On behalf of the Multicenter Study Group. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study. Clin Drug Invest. 2000;19(4):239-46.
24. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
25. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):68-73. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):68-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
26. Bönner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. Curr Med Res Opin. 2004;20(5):597-602.
27. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J. Hypertens. 2002;20:2293-300.
28. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2008;1195-201. doi:10.1586/14779072.6.9.1195.
29. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, et al., HJCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). Eur Heart J. 2009;30:1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehp101.
30. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
31. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:642-52. doi:10.2215/CJN.08530815.
32. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al., ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigación Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet. 2015;386:1588-98. doi:10.1016/S0140-6736(15)00418-3.
33. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al., ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1353-64. doi:10.1681/ASN.2010091001.
34. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004;110:921-7. doi:10.1161/01.CIR.0000139860.33974.28.
35. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
36. Hakam AC, Hussain T. Renal angiotensin II type-2 receptors are upregulated and mediate the candesartan-induced natriuresis/diuresis in obese Zucker rats. J Hypertens. 2005;45:270-5.
37. Sirenko YuN, Donchenko NV. Candesartan's Place in Modern Cardiovascular Therapy: A Review of Evidence. Arterial hypertension. 2011;4(18):114-26. (In Russ) Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011;4(18):114-26.
38. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR, et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:893-900.
39. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000;321:1440-4.
40. Song JH, Cha SH, Lee HJ, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(3):683-9. doi:10.1093/ndt/gfi310.
41. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25:967-76. doi:10.1093/ndt/gfp581.
42. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens. 2014;32:1478-87. doi:10.1097/HJH.0000000000000195.
43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016;34:373-84. doi:10.1097/HJH.0000000000000848.
44. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. J Hypertens. 2014;64:1205-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03975.
45. Soliman EZ, Byington RP, Biggar JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial. J Hypertens. 2015;66:1123-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06236.
46. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet. 2009;374:525-33.
47. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. J Hypertension. 2009;54:1084-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
48. 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;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
49. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759-66. doi:10.1016/S0140-6736(03)14282-1.
50. McMurray JJV, Sterglen J, Swedberg K, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensinconvertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362:767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
51. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensinconvertingenzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
52. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
53. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;152:86-92. doi:10.1016/j.ahj.2005.06.036.

Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов

Котовская Ю. В.¹, Рогоза А. Н.², Орлова Я. А.³, Посохов И. Н.⁴

¹ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО “Московский государственный

университет имени М. В. Ломоносова”. Москва; ⁴ООО “Лаборатория Гемодинамики”. Нижний Новгород, Россия

Прогностическое значение биомаркеров состояния артериальной стенки, определяемых при анализе пульсовых волн (ПВ) в состоянии покоя, — скорости распространения ПВ, центрального артериального систолического и пульсового давления, аортального индекса аугментации, — хорошо документировано в различных популяциях. Эти данные позволили научным сообществам сформулировать соответствующие рекомендации по их использованию в клинической практике. Благодаря техническим достижениям все более доступны автоматические методы оценки упомянутых выше параметров в амбулаторных условиях в течение сут. На данный момент отсутствует достаточное количество результатов исследований для широкого клинического использования амбулаторного суточного мониторирования ПВ и его рутинного клинического применения. Однако, исходя из приемлемой погрешности и воспроизводимости данных, полученных этим методом, его интегрированности с суточным мониторированием артериального давления в плечевой артерии, этот подход представляется перспективным для оценки биомаркеров состояния сосудистой стенке уже на этапе диагностики артериальной гипертензии. Он может обеспечить дальнейшее усовершенствование раннего скрининга пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимы про-

спективные долгосрочные исследования с оценкой исходов, чтобы показать прогностическое значение суточного мониторирования скорости распространения ПВ, центрального артериального давления и индекса аугментации, измеряемых приборами во всем диапазоне периферического артериального давления и ответить на открытые технические и клинические вопросы.

Ключевые слова: амбулаторное мониторирование, анализ пульсовых волн, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, артериальная гипертензия.

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

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):95–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-109>

Поступила 14/06-2018

Принята к публикации 29/10-2018



Ambulatory pulse wave monitoring: current and future. Opinion paper of Russian Experts

Kotovskaya Yu. V.¹, Rogoza A. N.², Orlova Ya. A.³, Posokhov I. N.⁴

¹Russian Gerontology Clinical Research Center of the Ministry of Health. Moscow; ²Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow; ³Lomonosov Moscow State University. Moscow; ⁴Laboratoriya Gemodinamiki Ltd. Nizhny Novgorod, Russia

The predictive value of vascular biomarkers such as pulse wave velocity (PWV), central arterial pressure (CAP), and augmentation index (Alx), obtained through pulse wave analysis (PWA) in resting conditions, has been documented in a variety of patient groups and populations. There are appropriate recommendations on their clinical use in clinical practice guidelines of various scientific societies. Operator-independent methods are currently available for estimating vascular biomarkers also in ambulatory conditions. The acceptable accuracy and reproducibility of ambulatory PWA makes it be a promising tool for evaluating vascular biomarkers in daily-life conditions. This approach may provide an opportunity to further improve the early cardiovascular screening in subjects at risk. However, there is no sufficient evidence to support the routine clinical use of PWA in ambulatory conditions at the moment. In particular, long-term outcome studies are needed to show the predictive value of ambulatory PWV, CAP and Alx values.

Key words: ambulatory monitoring, pulse wave analysis, pulse wave velocity, central aortic pressure, augmentation index, arterial hypertension

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):95–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-109>

Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Rogoza A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Posokhov I. N. ORCID: 0000-0002-2381-0351.

Received: 14/06-2018 **Accepted:** 29/10-2018

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

[Котовская Ю. В.* — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов исследования, ORCID: 0000-0002-0543-3089, Орлова Я. А. — д.м.н., зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Посохов И. Н. — д.м.н., ORCID: 0000-0002-2381-0351].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМПВ — амбулаторное мониторирование пульсовых волн, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — относительный риск, ПВ — пульсовая волна, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, сбСРПВ — сонно-бедренная скорость распространения пульсовой волны, СМ — суточное мониторирование, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СМПВ — суточное мониторирование пульсовой волны, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЦАД — центральное артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, PTIN — Pulse Time Index of Norm, PTT — Pulse Transit Time, QKD — время между появлением зубца Q [Q] на ЭКГ и диастолического [D] тона Короткова [K].

Введение

Повреждение артериальной стенки преимущественно связано со старением и повышенным артериальным давлением (АД). Эти изменения могут быть выявлены при неинвазивном измерении артериальной жесткости, центрального артериального давления (ЦАД) и отраженной пульсовой волны (ПВ) [1]. Скорость распространения ПВ (СРПВ) в аорте считается “золотым стандартом” определения артериальной жесткости в клинической практике, имеет наиболее широкую доказательную базу прогностического значения в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и средней уровень технической сложности измерения [2-4]. Анализ ПВ позволяет получить информацию о ЦАД, отраженной волне, аортальном индексе аугментации (ИА). Появление апplanationной тонометрии дало возможность неинвазивно оценивать артериальную жесткость и параметры центральной гемодинамики, что значительно расширило информацию, которую до этого предоставляли инвазивные методы исследования этих параметров при катетеризации сердца [2, 4]. Развитие техник, сочетающих в себе измерение АД в плечевой артерии с помощью манжеты и анализ центральной ПВ, сделало этот процесс автоматическим и позволяющим оценивать функциональные параметры артериальной стенки методом суточного мониторирования (СМ) в амбулаторных условиях [2, 4]. Принимая во внимание значительное расширение роли СМ АД (СМАД) на этапе диагностики артериальной гипертензии (АГ), эти новые, не зависящие от оператора методы, могут дать возможность для более широкого использования оценки артериальной функции, и, возможно, в дальнейшем улучшить стратификацию пациентов по риску развития сердечно-сосудистых событий.

В представленной статье суммирована современная информация о технологиях анализа амбулаторных показателей ПВ, а также результатов клинических исследований с их использованием.

Методы анализа ПВ

Наиболее точная оценка СРПВ, ЦАД и ИА осуществляется инвазивно в восходящей аорте при помощи высокоточных датчиков давления, которые измеряют давление строго на конце (или на двух концах при измерении СРПВ) катетера. Очевидно, что такой метод не подходит для широкого клинического использования, и ограничен особыми группами пациентов, которым показана катетеризация сердца. Неинвазивные методы анализа центральной

артериальной ПВ суммированы в таблице 1. ПВ может быть зарегистрирована неинвазивно с помощью апplanationной тонометрии, датчиков давления, осциллометрии или манжеточным способом на плечевой артерии, мультисигнальным методом или фотоплетизмографическим устройством на пальце [2, 4, 5]. ПВ может быть получена с помощью ультразвука, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Сосудистые параметры оцениваются путем математической обработки сигналов.

Сонно-бедренная СРПВ (сбСРПВ), измеренная с помощью апplanationной тонометрии, является наиболее часто используемым параметром артериальной жесткости [2, 6]. СРПВ представляет собой скорость, с которой ПВ проходит через аорту и крупные артерии за один сердечный цикл. ПВ регистрируются чрескожно над сонной и бедренной артериями, измеряется задержка времени между основаниями записанных ПВ. Расстояние, пройденное волной, принимается за длину отрезка между точками регистрации, умноженную на 0,8 [6]. СРПВ определяется как отношение расстояния (в м) ко времени задержки (в сек). Существуют методы измерения СРПВ, синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ), последовательно зарегистрированных ПВ на сонной и бедренной артериях, а также методы одновременной регистрации ПВ в этих двух областях, позволяющие снизить вариабельность измерений во времени. В отличие от СРПВ, ЦАД и ИА зависят не только от артериальной жесткости, но и от интенсивности отражения волн, и эти параметры могут считаться клиническими суррогатными конечными точками. Оценку ЦАД и ИА можно осуществлять путем регистрации ПВ на сонной или на периферической артериях (лучевая, плечевая или бедренная). Если ПВ регистрировали на уровне сонной артерии, которая считается центральной, ее математическая обработка не требуется, но необходима калибровка. Если ПВ зарегистрирована на периферической артерии, аортальная волна моделируется с помощью передаточной функции [7].

ЦАД — это давление, измеренное в крупных центральных артериях у основания аорты: ее систолический компонент ниже, чем в плечевой артерии, потому, что артериальная жесткость и отражение волны увеличиваются по мере удаления от сердца — феномен амплификации [8]. ИА представляет собой добавочное давление, обусловленное отражением ПВ от периферии, т.е. является параметром, показы-

вающим амплитуду отраженной волны относительно первичных ПВ. ИА, как правило, представляется как процентное отношение разницы между вторым (отраженная волна) и первым (первичная волна) систолическим пиком и пульсовым давлением (ПАД). На ИА влияет не только артериальная жесткость, но интенсивность и время отраженных волн в момент их попадания в сердце, хотя существует предположение, что отраженное давление всего лишь незначительный фактор, влияющий на общее давление при наличии аортального резервуара [9]. Рисунок 1 демонстрирует то, как рассчитывается СРПВ, ЦАД и ИА на смоделированной осциллограмме центральной ПВ.

Прогностическое значение артериальной жесткости, ЦАД и отраженной ПВ в отношении ССО

Старение и повышенное АД ассоциируются с артериальной жесткостью и другими признаками ремоделирования артерий. Тесная связь высоких СРПВ, ЦАД, ИА с ССО документирована в исследованиях у различных групп пациентов. Два больших мета-анализа проспективных исследований ясно продемонстрировали, что СРПВ является надежным и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, смертельных и не смертельных коронарных и цереброваскулярных событий. Таким образом, СРПВ можно считать промежуточной, или суррогатной, конечной точкой. Первый из упомянутых мета-анализов [10] включал 17 долгосрочных исследований с оценкой СРПВ у 15877 больных и длительностью наблюдения 7,7 года. Относительные риски (ОР) сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности после коррекции по традиционным факторам риска у пациентов с высокой СРПВ составляли: 2,26 (95% доверительный интервал — ДИ) 1,89–2,70; 2,02 95% ДИ 1,68–2,42; 1,90 95% ДИ 1,61–2,24. Любопытно, что риски любых сердечно-сосудистых событий и смертности были заметно выше у пациентов с более высоким исходным риском по сравнению с пациентами с более низким риском. Мета-анализ индивидуальных результатов 17635 пациентов из 16 исследований продемонстрировал, что увеличение СРПВ на 1 стандартное отклонение ассоциируется с ростом риска сердечно-сосудистых событий на 35%, риска инсульта на 54% и риска сердечно-сосудистых заболеваний на 30% [11]. Повышение риска не зависело от пола, курения, типа популяции, наличия сахарного диабета, АГ или почечной дисфункции. Особенно отчетлива связь СРПВ с неблагоприятными исходами была у более молодых пациентов. Добавление СРПВ в модель риска, основанную на классических факторах риска, оказывало слабый эффект на прогнозирование коронарных приступов и инсультов в популяции в целом, но в группе со средним риском прогнозирование риска улучшилось на 13%.

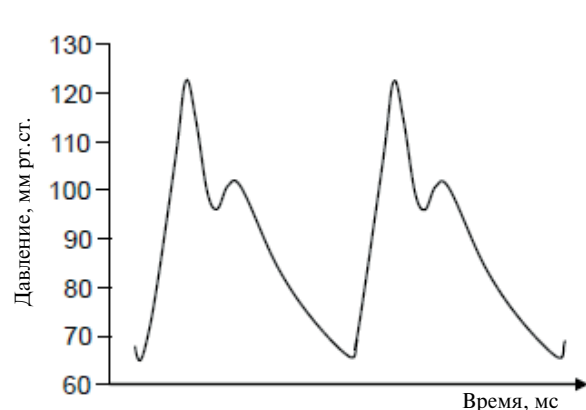
Таблица 1

Методы неинвазивной регистрации ПВ

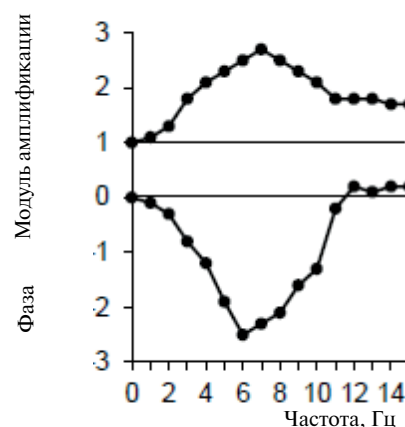
Метод
Аппланационная тонометрия
Механические датчики (датчики давления)
Пальцевая фотоплетизмография
Одноканальные манжеточные методы
Мультиканальные методы
Допплеровское ультразвуковое исследование
Эхо-трекинг
КТ и МРТ

Прогностическое значение ЦАД и ИА также изучалось в проспективных исследованиях, в которых эти параметры измерялись, либо непосредственно на сонной артерии, либо оценивались при анализе ПВ, зарегистрированных при аппланационной тонометрии на лучевой артерии. Мета-анализ 11 хорошо организованных исследований с включением 5648 пациентов и длительностью наблюдения в среднем 48 мес. [12] показал, что на каждые 10 мм рт.ст. увеличения ЦАД, 10 мм рт.ст. ПАД и 10% ИА приведенное увеличение риска ССО составляет 9, 14 и 32%, соответственно. Пять исследований, в которых сопоставляли риск клинических событий, оцененный на основании центрального и плечевого ПАД показали, что центральное ПАД является существенным (32%), но недостаточно более сильным предиктором исходов, чем плечевое ПАД ($p=0,057$), а риски, связанные с центральным и периферическим систолическим АД (САД), схожи — 14% и 20% ($p=0,062$).

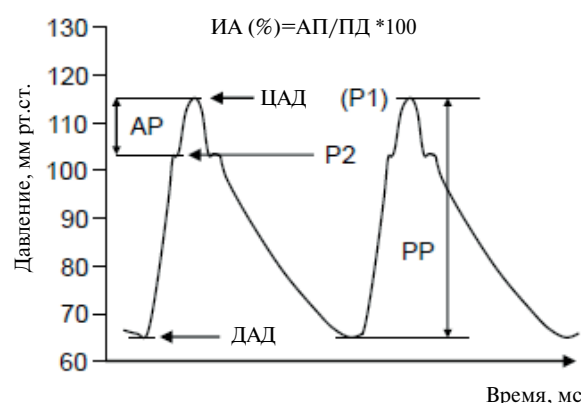
Несмотря на то, что несколько исследований и мета-анализов предполагают, что ЦАД, артериальная жесткость и параметры отраженной волны обладают прогностической ценностью в отношении ССО, необходимы дальнейшие исследования для демонстрации того, что улучшение или ухудшение этих показателей на фоне вмешательства будет также оказывать влияние на исходы независимо от снижения плечевого АД. Исследование 150 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТХПН) и длительностью наблюдения 51 мес. предоставило первое и единственное доказательство того, что изменение СРПВ на фоне лечения является независимым прогностическим фактором смертности. В этом исследовании отсутствие снижения СРПВ при снижении АД ассоциировалось с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с пациентами, у которых отмечалось снижение СРПВ и снижение АД. Эти данные указывают на то, что у такой категории пациентов аортальная жесткость является суррогатной конечной точкой, и ее снижение приводит к снижению риска неблагоприятных исходов [13]. Для других популяций это еще нуждается в доказательствах, и особенно важны



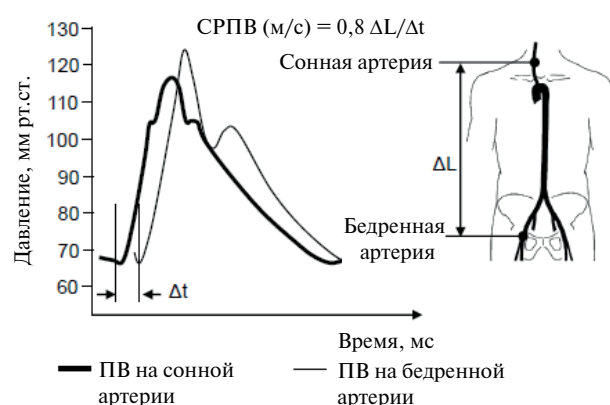
А. Периферическая ПВ



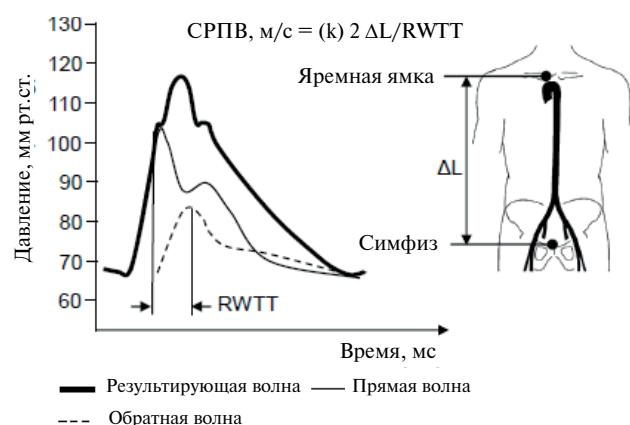
Б. Передаточная функция



В. Аортальная ПВ



Г. Определение СРПВ



Д. Метод разделения ПВ

Рис. 1 (А, Б, В, Г, Д) Анализ ПВ для определения индексов центральной гемодинамики и отраженной волны.

Примечание:

А. Запись периферической осциллограммы (например, плечевой артерии).

Б. Анализ осциллограммы с помощью ARCSolver с определенными амплитудными и фазово-частотными характеристиками.

В. Построение аортальной осциллограммы, на основании которой определяется ЦАД, ДАД и ПАД. Пик САД определяет значение ЦАД. ИА высчитывается как отношение давления аугментации (разница между отраженной волной, P1, и прямой волной, P2) к величине ПАД, выраженное в процентах.

Г. СРПВ определяется на участке от сонной до бедренной артерии: длина отрезка между ними (ΔL) умножается на 0,8, и разделив результат на временной интервал (Δt) между началом сонной и бедренной осциллограммы.

Д. В качестве альтернативы, для амбулаторной оценки, СРПВ можно вычислить, умножив суррогатную длину аорты (ΔL , расстояние между яремной вырезкой и лобковым сочленением или длина отрезка, соответствующего проекции аорты на поверхность тела) на 2 и на константу (k) и поделив результат на время прохождения отраженной ПВ — RWTT (reflected wave transit time) — временной интервал между прямой и отраженной волной.

Таблица 2

Современные рекомендации по применению анализа ПВ [2-4]

Параметр	Рекомендации	Уровень доказанности	Предсказывающее значение	Клиническое значение	Простота использования	Методологические консенсус	Референсные значения
сбСРПВ	Полезна для стратификации по риску (IIa)	A	++++	+++	+++	+++	Да
ЦАД и ИА	В настоящее время не рекомендуются, за исключением изолированной систолической АГ у молодых (IIb)	B	+++	++	+++	+++	Да (ЦАД)

Примечание: ++ — слабое, +++ — умеренное, ++++ — сильное.

такого рода данные для пациентов с АГ, у которых риск сердечно-сосудистых событий ниже, но все же достаточно высок. Исследование CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) показало, что ЦАД было ниже у пациентов, которые лечились комбинацией амлодипина и периндоприла, чем у тех, которые принимали атенолол и бендрофлуметиазид, несмотря на одинаковое снижение плечевого АД [14]. Первая комбинация оказалась более эффективной в отношении предупреждения ССО и смертности; было выдвинуто предположение, что более низкое ЦАД, достигнутое во время лечения, могло быть тому объяснением.

Клиническое использование биомаркеров, определяемых при анализе ПВ

Согласно нынешним рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОК/ЕОАГ) [3, 4], сбСРПВ >10 м/с является признаком бессимптомного поражения органов-мишеней и должна учитываться при стратификации пациентов с АГ по общему сердечно-сосудистому риску (таблица 2). Американская ассоциация сердца рекомендует оценивать артериальную жесткость неинвазивно, измеряя сбСРПВ (класс рекомендации I; уровень достоверности A) и заостряет внимание на том, что оценка СРПВ в одной точке требует подтверждения прогностического значения в долгосрочных исследованиях [15].

Несмотря на то, что недавно были опубликованы референсные значения ЦАД, на данный момент ни в Европе, ни в США нет конкретных практических рекомендаций по использованию ЦАД и ИА, при этом подчеркивается, что необходимо больше данных для того, чтобы эти артериальные биомаркеры были рекомендованы для рутинного использования при АГ [3, 4, 16]. Рекомендации ЕОК/ЕОАГ предполагают, что ЦАД и ИА могут быть полезными при обследовании молодых пациентов с изолированной систолической АГ (таблица 2).

Тайваньские эксперты предлагают измерять ЦАД неинвазивно с использованием тонометрического или манжеточного методов и использовать в качестве порогового значения 130/90 мм рт.ст. при подозрении на АГ (класс рекомендации IIb, уровень достоверности B). Эти рекомендации и пороговые значения основаны на двух независимых Тайваньских исследованиях, в которых такой подход использовался при оценке исходов [17].

В отношении амбулаторного мониторингирования ПВ (АМПВ) на данный момент нет весомых свидетельств в пользу его рутинного клинического применения. Однако метод обладает большим потенциалом, после того, как параметры, получаемые при его использовании, будут валидированы в проспективных исследованиях.

Методы АМПВ

На данный момент доступно несколько методов и приборов для одновременного мониторингирования АД в плечевой артерии, ЦАД и параметров артериальной жесткости в амбулаторных условиях в течение сут. Основные характеристики разных приборов суммированы в таблице 3.

Mobil-O-Graph (PWA). Этот прибор позволяет регистрировать ПВ с помощью стандартной плечевой манжеты. После нагнетания воздуха до уровня плечевого диастолического АД (ДАД), прибор собирает данные о ПВ с помощью высокоточного сенсора давления [18]. Сенсор присоединен к 12-битному аналогоцифровому преобразователю с помощью активного аналогового полосного фильтра. После оцифровки для подтверждения качества сигнала используется трехэтапная обработка сигнала. В конце этого процесса ПВ в аорте генерируется с помощью общей передаточной функции (ARCSolver) и используется для вычисления сосудистых параметров. Метод ARCSolver использует поздний систолический пик и передаточную функцию для конвертирования плечевого давления в центральное. Для оценки СРПВ в аорте этот метод использует параметры, полученные при

Таблица 3

Основные характеристики и валидационные исследования приборов с АМПВ

Производитель	Модель	Метод и алгоритм	Основные оцениваемые параметры	Валидация измерения периферического АД	Валидация параметров анализа ПВ
I.E.M. GmbH (www.iem.de)	Mobil-O- Graph PWA	Осциллометрический (ARCSolver)*	Плечевое АД СРПВ ЦАД ИА	BHS САД (В)/ДАД (А) [Jones, 2000] BHS САД (А)/ДАД (А) [Wei, 2010] ESH прошел [Franssen, 2010]	Sphygmocor (6 исследований: 3 СРПВ, 6 ЦАД, 4 ИА) [Wassertheurer, 2010; Weber, 2011; Weiss, 2012; Luzardo, 2012; Sarafidis, 2014] Магнитно-резонансное исследование сердца (1 исследование: 1 СРПВ) [Feistritzer, 2015] Внутриартериальное измерение (2 исследования: 1 ЦАД, 1 ИА) [Weber, 2011; Hametner, 2013]
ООО Petr Telegin (www.BPlab.com)	BPLab	Осциллометрический (Vasotens)	Плечевое АД СРПВ ЦАД ИА	BHS САД (А)/ДАД (А) [Koudryavtsev, 2011] BHS САД (А)/ДАД (А) дети [Ledyayev, 2015] BHS САД (А)/ДАД (А) беременные [Dorogova, 2015]	Sphygmocor (3 исследования: 1 СРПВ, 3 ЦАД, 3 ИА) [Ragoza, 2012; Kotovskaya, 2014; Butlin, 2015]
HealthSTATS International (www.healthstats.com)	АДго	Аппланационная тонометрия	ЦАД	ESH прошел [Nair, 2008] ААМІ прошел [Nair, 2008]	Sphygmocor (4 исследования: 4 ЦАД, 1 ИА) [Williams, 2011; Ott, 2012; Theilade, 2013; Garcia-Ortiz, 2012] Внутриартериальное измерение (2 исследования: 2 ЦАД) [Williams, 2011; Ott, 2012]
Tensiomed Ltd. (www.tensiomed.com)	Arteriograph 24	Осциллометрический	Плечевое АД СРПВ ЦАД ИА	BHS САД (А)/ДАД (А) [Nemeth, 2002] ААМІ прошел [Nemeth, 2002]	Sphygmocor (8 исследований: 5 СРПВ, 2 ЦАД, 6 ИА) [Magometschnigg, 2005; Rajzer, 2008; Baulmann, 2008; Jatoi, 2009; Gunjaca, 2012; van Dijk, 2013; Ring, 2014] Complior (6 исследований: 6 СРПВ) [Rajzer, 2008; Baulmann, 2008; Jatoi, 2009; Ikonomidis, 2013; Mihalcea, 2016] Pulsepen (1 исследование: 1 СРПВ, 1 ИА) [Nemcsik, 2009] Эхотрекинг (1 исследование: 1 СРПВ) [Mihalcea, 2016] Внутриартериальное измерение (4 исследования: 1 СРПВ, 2 ЦАД, 1 ИА) [Horvath, 2010; Rossen, 2014; Mihalcea, 2016]
Novacor (www.novacor.com)	Diasys Integra II	Осциллометрический с ЭКГ-согласованием	QKD ЦАД	BHS САД (В)/ДАД (А) аускультативное измерение [O'Brien, 2001] BHS САД (В)/ДАД (В) осциллометрическое измерение [O'Brien, 2001]	Sphygmocor (2 исследования: 2 ЦАД) [Cremer, 2013] Внутриартериальное измерение (1 исследование: 1 ЦАД) [Cremer, 2012]
Suntech Medical Inc. (www.suntechmed.com)	Oscar 2	Осциллометрический (Sphygmocor-основанный алгоритм)**	Плечевое АД ЦАД ИА	BHS САД (А) / ДАД (А) [Goodwin, 2007] ESH прошел [Jones, 2004]	Sphygmocor (4 исследования: 1 СРПВ, 3 ЦАД, 4 ИА) [Butlin, 2012; Hwang, 2014; Butlin, 2012; Butlin, 2015]
Somnomedics GmbH (www.somnomedics.eu)	Somnotouch NIBP	Пальцевая фотоплетизмография	Плечевое АД Время пульсовой волны (РТТ)	ESH прошел [Bilo, 2015]	Нет

Примечание: BHS — British Hypertension Society (Британское гипертоническое общество), ESH — European Society of Hypertension (Европейское общество по артериальной гипертензии) расшифруйте здесь, ААМІ — Association for the Advancement of Medical Instrumentation (Ассоциация по внедрению Медицинского инструментария). * — Алгоритм ARCSolver также применяется в Welch Allyn ABPM 7100 (www.welchallyn.com), ** — В валидационных исследованиях использовались алгоритмы Oscar2 и Xcel, основанные на функции переноса Sphygmocor.

анализе ПВ, скомбинированные в патентованную математическую модель с информацией о возрасте и ЦАД [19].

BPLab. Монитор BPLab — прибор с манжетой для СМ ПВ (СМПВ). ПВ получают из осциллограмм, регистрируемых во время ступенчатого сжатия воздуха из манжеты на плече. Осциллограммы оцифровываются и хранятся в памяти прибора. Далее происходит обработка сигнала с помощью математического алгоритма, основанного на специально разработанной ARCSolver, которая использует изменение в определенном диапазоне частот внутри полученного пульсового сигнала для определения аортальной волны давления. Модуль и фазочастотные характеристики передаточной функции Vasotens были опубликованы ранее [20]. Алгоритм для оценки СРПВ также запатентован, и близок к методам разделения волн во времени; на разницу во времени между первой и второй волнами (например, отраженной волной) делят расстояние, определенное в соответствии с инструкциями производителя. ЦАД и ИА получают с помощью анализа сконструированной центральной ПВ.

BPro. Этот прибор в виде наручных часов регистрирует ПВ на лучевой артерии с помощью автоматической лучевой тонометрии EVBP (Evidence Based blood Pressure tonometry) — тонометрия, основанная на фактических данных, на частоте 60 Гц [21]. ПВ усредняется из отдельных сигналов, записанных последовательно в течение 10 сек. На основании лучевой волны программное обеспечение определяет ЦАД методом N-точечного скользящего среднего, т.е. без генерации аортальной ПВ с использо-

ванием ARCSolver. Может быть вычислен и ИА, но вычисление этого параметра и СРПВ не предусмотрено устройством и недоступно для рыночного прибора [21].

Arteriograph 24. Arteriograph 24 представляет собой устройство, в котором также применяется технология с использованием плечевой манжеты, при этом производится накачивание воздуха до 35–40 мм рт.ст. > САД для сжатия плечевой артерии на 2 мин. Сигнал ПВ записывается с плечевой артерии с помощью датчика давления высокой точности. Первый систолический пик записанного сигнала соответствует выбросу левого желудочка, а второй пик является отражением первой ПВ от периферии. На разницу во времени между первым и вторым пиком делят расстояние от надгрудной впадины до лонного сочленения [22, 23]. ИА соответствует отношению разности давлений между первой и второй волнами к ПАД [22, 23]. Расчет систолического ЦАД основывается на взаимосвязи между измеренным инвазивно САД в аорте и в плечевой артерии, определенным по позднему пику систолической волны.

Diasys Integra II. Это осциллометрический монитор АД, измеряющий интервал QKD (интервал от зубца Q до первого тона Короткова), который рассматривается как суррогат артериальной жесткости. Плечевое давление, полученное неинвазивно, используется для калибровки и оценки ЦАД посредством регрессионного уравнения, учитывающего частоту сердечных сокращений (ЧСС), рост и QKD [24, 25].

Oscar 2. Устройство Oscar 2 записывает плечевые ПВ в манжете, накаченной на 100 мм рт.ст.

Таблица 4

Поперечные и проспективные исследования с использованием различных приборов для АМПВ.
Представлены только исследования с оценкой СРПВ, ЦАД и ИА

Автор (год)	Прибор	Дизайн исследования	Количество и группы пациентов	Основные результаты
Jankowski, et al. (2013)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование	n=50, АГ n=50, нормотония	24-часовое аортальное САД ниже плечевого САД и в меньшей степени снижается в ночные часы независимо от наличия АГ
Boggia, et al. (2016)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование	n=167, общая популяция	Двухфазный ритм ЦАД параллелен ритму периферического АД, однако ночное снижение ЦАД меньше, чем периферического АД. СРПВ и ИА обладают двухфазным ритмом
Protogerou, et al. (2014), Zhang et al. (2015)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование (SAFAR)	n=229, установленная или подозреваемая АГ	24-часовое аортальное САД теснее взаимосвязано с ИММЛЖ, ГЛЖ и ДДЛЖ, чем 24-часовое или клиническое АД в плечевой артерии, независимо от возраста, пола, ожирения и лечения
Aissopou, et al. (2016)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование (SAFAR)	n=181	Амбулаторная СРПВ достоверно и независимо взаимосвязана с сужением артерий сетчатки глаза
Elsurer, et al. (2014)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование	n=339, АГ с ХБП	Независимая ассоциация мочевой кислоты сыворотки с амбулаторным ИА, но не с амбулаторной СРПВ

Автор (год)	Прибор	Дизайн исследования	Количество и группы пациентов	Основные результаты
Maloberti, et al. (2015)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование	n=119, дети с синдромом Вильямса-Бойрена n=23, группа контроля, подобранная по возрасту, росту и уровню АД	Повышение ночного ИА у больных детей является ранним признаком дисфункции сердечно-сосудистой системы
Yilmaz, et al. (2015)	Mobil-O-Graph	Поперечное, наблюдательное исследование	n=96, мультисистемный васкулит (болезнь Бехчета) n=60 группа контроля, подобранная по возрасту и полу	Нон-диппинг, повышение ИА и СРПВ чаще наблюдались в группе больных, чем контрольной
Karpetas, et al. (2015)	Mobil-O-Graph	Проспективное, наблюдательное исследование (2 сут.)	n=153, пациенты с ТХПН во время успешного сеанса диализа	Постепенное повышение ИА и в меньшей степени СРПВ в междиализный период в течение 48-часового периода мониторингирования
Koutroumbas, et al. (2015)	Mobil-O-Graph	Проспективное, наблюдательное исследование (3 сут.)	n=55, пациенты на гемодиализе в течение 2-дневного междиализного периода	Амбулаторные СРПВ, ЦАД и ИА постепенно повышаются после окончания диализной сессии
Kuznetsova, (2014)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=467, здоровые добровольцы	Первое исследование, в котором установлены референсные значения 24-часового мониторингирования СРПВ, ЦАД и ИА у нормотоников
Omboni, et al. (2015)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=142, нормотоники n=661, АГ	24-часовые средние значения СРПВ, ЦАД и ИА выше, чем у нормотоников и обладают типичным циркадным ритмом
Omboni, et al. (2015)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=661, АГ	24-часовые СРПВ и ЦАД выше у пациентов с более высокой вариабельностью 24-часового плечевого АД независимо от его среднесуточного уровня
Posokhov, et al. (2014)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=137, АГ	Существенная и статистически значимая корреляция между 24-часовой СРПВ и ИММЛЖ
Minyukhina, et al. (2013)	BPLab	Проспективное, наблюдательное исследование (20 нед.)	n=41, ТХПН, поступившие на трансплантацию почки	Амбулаторная СРПВ временно снижается через 1 нед. после трансплантации почки, но имеет тенденцию к возврату к исходному повышенному уровню через 20 нед.
Aksenova, et al. (2013)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=58, АГ±ХОБЛ n=13 здоровые (контроль)	Комбинация АГ и ХОБЛ ассоциирована с повышением амбулаторного ЦАД по сравнению с АГ и нормотонией
Kotovskaya Y., et al (2015)	BPLab	Поперечное, наблюдательное исследование	n=104, АГ и метаболический синдром	В ночное время имеет место меньшая амплификация САД и диспропорционально меньшее снижение ЦАД, чем периферического САД. Двухфазный ритм ИА характеризуется повышением в ночное время, выраженность которого зависит от двухфазного ритма САД: минимальные изменения у дипперов, максимальный прирост у найт-пикеров
Kobalava Z.D., et al (2016)	BPLab	Открытое, проспективное, когортное исследование (12 мес.)	n=36, АГ и метаболический синдром, лечение фиксированной комбинацией лизиноприла/амлодипина с ран-домизацией для назначения розувастатина	Терапия фиксированной комбинацией лизиноприла/амлодипина приводит к значимому снижению среднесуточного, дневного и ночного САД в плечевой артерии и аорте, ИА. Эффект комбинации в отношении ЦАД численно больше, чем в отношении периферического АД, особенно в ночное время. Добавление розувастатина усиливает эффект, и приводит к снижению 24-часовой СРПВ
Theilade, et al. (2013)	BPro	Поперечное, наблюдательное исследование	n=629, СД 1 типа n=86, контроль	Аортальное САД выше у пациентов с более выраженным диабетическими осложнениями и теснее ассоциировано с ними, чем периферическое САД
Williams, et al. AmCAP Study (2013)	BPro	Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование (AmCAP) (12 нед.)	n=171, АГ, лечение алискирем или телмисартаном в исследовании ASSERTIVE	Двухфазные ритмы 24-часового плечевого АД и ЦАД разные, эти различия не модулируются антигипертензивной терапией и проявляются относительно более высоким ЦАД в ночные часы

Автор (год)	Прибор	Дизайн исследования	Количество и группы пациентов	Основные результаты
Theong, et al. (2016)	BPro	Открытое, проспективное, когортное исследование (12 нед.)	n=44, АГ, лечение валсартаном	Плечевое АД и ЦАД сопоставимо снижаются в течение суток на фоне терапии валсартаном и демонстрируют умеренной силы корреляцию между собой
Celik, et al. (2015)	Arteriograph 24	Поперечное, наблюдательное исследование	n=48, подагра ± ХБП n=32, контроль	Амбулаторные ЦАД и ИА выше у пациентов с подагрой по сравнению с контрольной группой, наиболее высокие значения отмечаются у пациентов с ХБП

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет, AmCAP — Ambulatory Central Aortic Pressure.

> ДАД. Такой уровень накачки позволяет получить оптимальные ПВ без искажений. ПВ калибруются по САД и ДАД с использованием осциллометрического измерения плечевого АД. Патентованная обработка сигнала и функция переноса, основанная на технике SphygmoCor, заложенная в программное обеспечение устройства и примененная к плечевым ПВ, позволяет оценивать аортальные волны давления [26, 27].

Somnotouch NIBP. Somnotouch NIBP измеряет АД “от удара к удару” при помощи пальцевого фотоплетизмографа, совмещенного с трехканальной ЭКГ, и соединенного с контролирующим устройством в виде наручных часов, оснащенных дисплеем, отображающим ПВ [28]. Принцип оценки АД основан на определении времени распространения ПВ — Pulse Transit Time (РТТ), вычисленного как интервал между R-зубцом ЭКГ и прибытием на периферию соответствующей ПВ, зарегистрированной фотоплетизмографом. Величины САД и ДАД вычисляются на основе взаимоотношения между АД и РТТ, подразумевая, что увеличение АД приводит к увеличению напряжения сосудистой стенки и ее жесткости, а увеличение СРПВ приводит к снижению РТТ. Комбинация этой модели с единичными измерениями давления на уровне плечевой артерии, используемыми для калибровки, позволяют получать уровни АД, соответствующие изменению РТТ.

Точность и воспроизводимость 24-часового мониторингирования ПВ

В последние годы СМ центральной гемодинамики, артериальной жесткости и отраженных волн в амбулаторных условиях становятся все более доступными и популярными. Некоторые исследования подтвердили точность параметров сосудистой жесткости, полученных при помощи этих устройств, в сравнении с инвазивными и неинвазивными методами (таблица 3).

В большинстве исследований результаты измерения СРПВ, ЦАД и ИА сравнивались в соответствии с эталонами. Однако все исследования были выполнены в состоянии покоя пациента, не было проведено их систематического анализа, за исклю-

чением ЦАД. Методы с использованием плечевой манжеты представляются наиболее многообещающими, с учетом их доступности к использованию в широкой рутинной клинической практике. Тем не менее, их точность, воспроизводимость и клиническое значение нуждаются в подтверждении в последующих исследованиях, в т.ч. с оценкой исходов.

В нескольких исследованиях оценивалась воспроизводимость, в большинстве случаев, последовательных измерений с промежутком в несколько мин в состоянии покоя. Однако хорошая воспроизводимость измерений в покое не обязательно означает и их воспроизводимость в амбулаторных условиях [29, 30]. Коэффициенты вариации САД и ДАД демонстрировали приемлемую воспроизводимость как для суточного ЦАД (2,6% и 3,2%), так и суточного АД (2,7% и 3,3%).

Кроме того, тестировалась воспроизводимость нового интересного индекса — РТИН (Pulse Time Index of Norm) — процент 24-часового периода, в течение которого СРПВ не превышает 10 м/с, у 85 пациентов со СМАД в течение ≥ 2 сут. [31]. Суточный РТИН был сопоставим в первые и вторые сут. как у нормотоников — 86,5% vs 87,3%, так и у гипертоников — 57,5% vs 57,4%, с высоким коэффициентом внутриклассовой корреляции — 0,98 для нормотоников и 0,95 для гипертоников, что указывает на хорошую воспроизводимость измерения.

Клинические доказательства применения АМПВ

Как обсуждалось выше, наиболее популярными методами определения СМПВ являются методы, основанные на плечевой осциллометрии. Доступность этих неинвазивных и не зависящих от оператора методов привела к широкому распространению исследований различных групп пациентов и нозологий. Однако в настоящий момент существует очевидная нехватка опубликованных клинических результатов. В частности, пока еще нет работ, оценивающих долгосрочный прогноз ССО на основе таких показателей как СРПВ, ЦАД и ИА, измеренных в течение 24 ч во время СМАД.

Имеется ряд данных поперечных исследований, большинство из которых выполнены с использованием систем Mobil-O-Graph и BPLab (таблица 4).

Исследования с использованием прибора Mobil-O-Graph. В одном из первых исследований, выполненных при помощи прибора Mobil-O-Graph в амбулаторных условиях, сравнивались суточные профили 50 гипертоников и 50 нормотоников [32]. У всех обследованных ЦАД было достоверно ниже периферического САД как в течение дня — $124,1 \pm 15,7$ мм рт.ст. vs $133,9 \pm 16,3$ мм рт.ст., так и в ночное время — $114,4 \pm 14,5$ мм рт.ст. vs $121,5 \pm 15,2$ мм рт.ст. Ночное снижение ЦАД было выражено меньше, чем снижение плечевого САД в обеих группах.

Недавнее уругвайское исследование с включением 167 пациентов подтвердило, что суточный профиль ЦАД параллелен периферическому АД, но характеризуется меньшим ночным снижением ЦАД [33]. Дополнительно исследование показало, что СРПВ снижается ночью на 0,7 м/с, в то время как ИА возрастает на 2,3%.

В исследовании SAFAR (Noninvasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of target organ damage) ($n=230$) 75% с АГ [34, 35] как ЦАД, так и САД, измеренные при помощи устройства Mobil-O-Graph, теснее, чем измерения в плечевой артерии, коррелировали с признаками поражения органов-мишеней: коэффициент корреляции с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) составил $r=0,51$ для суточного ЦАД vs $r=0,40$ для плечевого САД. Имеются данные о том, что амбулаторная регистрация СРПВ предоставляет дополнительную информацию к сСРПВ при изучении взаимосвязи сосудистой жесткости с диаметром почечных артерий [36].

При обследовании 339 пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) [37, 38] выявлено, что уровень мочевой кислоты достоверно коррелирует как с 24-часовой СРПВ ($r=0,22$), так и с ИА ($r=-0,19$), однако независимая взаимосвязь определяется только с ИА ($r=-0,16$ после коррекции на потенциально влияющие факторы), а с СРПВ ($r=-0,02$ после коррекции).

У 19 детей с синдромом Вильяма-Бойрона (нарушение гена эластина) выявлены значительно более высокие значения ЧСС и ИА в ночное время по сравнению со здоровыми детьми того же возраста — ИА $24,6 \pm 13,5$ vs $16,5 \pm 8,9\%$ [38]. Предполагали, что это может быть связано с нарушением симпатической регуляции сопротивления малых артерий. При обследовании 96 пациентов с синдромом Бехчета (мультисистемный васкулит с вовлечением вен и артерий разного калибра) и 60 пациентов того же пола и возраста, более частым состоянием отмечено недостаточное снижение АД

во время сна — 66% vs 10% в группе контроля, процент пациентов с высоким ИА также был больше, чем в контрольной группе — 34% vs 12% [39]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что нон-диппинг и высокая артериальная жесткость могут быть взаимосвязанными и взаимно усиливающими состояниями.

Наконец, в двух проспективных исследованиях у пациентов с ХПН на гемодиализе оценивали вариацию индексов отраженных волн и артериальной жесткости в меж- и диализный периоды [40, 41]. Было показано постепенное и статистически достоверное повышение амбулаторного ЦАД с $119,2 \pm 16,9$ мм рт.ст. до $121,7 \pm 15,1$ мм рт.ст. и ИА с $24,7 \pm 9,7\%$ до $28,8 \pm 9,8\%$, и только небольшое увеличение СРПВ — $9,31 \pm 2,2$ м/с vs $9,39 \pm 2,3$ м/с, у 153 пациентов в междиализный период при 48-часовом мониторинге. При оценке этих индексов на третьи сут. междиализного периода и их сравнении со вторыми междиализными сут., и используя 72-часовое мониторирование, показали статистически значимое повышение всех индексов: СРПВ с $9,4 \pm 2,3$ м/с до $9,6 \pm 2,3$ м/с; ЦАД с $118,5 \pm 17,1$ мм рт.ст. до $123,6 \pm 17,0$ мм рт.ст.; ИА с $28,8 \pm 9,9\%$ до $30,5 \pm 9,9\%$, что потенциально может быть ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска у этих пациентов в междиализный период [40, 41].

Исследования с BPLab. Несколько поперечных исследований с участием большого количества здоровых людей и пациентов с АГ позволили накопить значительную клиническую информацию по использованию неинвазивного СМ артериальной жесткости и центральной гемодинамики с помощью системы BPLab.

На основании анализа результатов, полученных у 467 здоровых людей с нормальным АД, были предложены референсные значения суточных СРПВ, ЦАД и ИА в зависимости от возраста и пола [42]. В этом исследовании отмечалось достоверное ночное снижение СРПВ и ЦАД во всех группах.

В исследовании с участием 661 пациента с АГ и 142 лиц с нормальным АД [43] выявлены более высокие среднесуточные значения ЦАД, СРПВ и ИА у пациентов с АГ — $119,3$ мм рт.ст., $10,3$ м/с и $24,7\%$ vs $105,6$ мм рт.ст., $10,0$ м/с, $11,0\%$. В этом исследовании также наблюдали типичные циркадные ритмы, со значениями ЦАД и СРПВ меньшими во время сна и меньшим ИА во время бодрствования.

Далее в подгруппе пациентов с АГ была выявлена взаимосвязь вариабельности АД с артериальной жесткостью и ЦАД, независимо от среднего суточного уровня АД [44]. В исследовании с участием 137 пациентов с АГ была обнаружена положительная и достоверная корреляция среднесуточной СРПВ с ИММЛЖ ($r=0,32$), превосходящая корреляцию с ИММЛЖ для среднесуточного плечевого

САД ($r=0,14$) [45]. В этих же исследованиях была получена корреляция между РТИН и ИММЛЖ, свидетельствующая о том, что РТИН может представлять собой независимый маркер поражения органов-мишеней при АГ. С применением РТИН исследовался эффект трансплантации почек на артериальную жесткость у 41 пациента с ХПН [46]. У всех пациентов через 1 нед. после трансплантации обнаружено снижение РТИН с $56,3 \pm 18,4\%$ до $27,6 \pm 11,1\%$, но через 20 нед. РТИН повысился до исходного уровня ($52,0 \pm 23,6$).

У пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($n=27$) наблюдение показало более высокое амбулаторное АД и ЦАД, по сравнению с пациентами с АГ без ХОБЛ ($n=31$) и здоровыми без АГ ($n=13$) [47]. Интересно, что у пациентов с ХОБЛ достоверно чаще диагностируют нон-диппинг — 44% по плечевому АД и 55% по ЦАД, по сравнению с пациентами без ХОБЛ — 5% и 13%, соответственно.

Интересные результаты были получены при обследовании 104 пациентов с АГ и метаболическим синдромом: у этих пациентов наблюдалось уменьшение амплификации САД в ночные часы, подтверждалось меньшее ночное снижение ЦАД в ночное время по сравнению с периферическим, была выявлена зависимость характера изменения ИА в ночные часы по сравнению с дневными в зависимости от пола и выраженности двухфазного ритма САД. По сравнению с мужчинами у женщин любого возраста отмечаются его более высокие значения во всех временных интервалах, но у мужчин в большей степени выражено его ночное повышение. При сопоставимых значениях ИА в дневное время, дипперы характеризовались его минимальными изменениями в ночное время, нон-дипперы и найт-пикеры — отчетливым повышением, при этом максимальное увеличение ИА ночью отмечалось у найт-пикеров [48, 49].

При исследовании эффектов фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин было выявлено достоверное снижение как центрального, так и периферического АД, при этом эффект препарата в отношении ЦАД был численно больше, особенно в ночное время. Дополнительное назначение розувастатина сопровождалось тенденцией к более выраженному снижению ЦАД и ночного ИА, увеличению амплификации ПАД [49, 50].

Исследования с использованием BPro. В поперечном исследовании 629 пациентов с сахарным диабетом и 86 пациентов контрольной группы, среднесуточное ЦАД было выше при наличии сахарного диабета, также отмечено постепенное и достоверное увеличение ЦАД с появлением диабетических осложнений: 114 ± 17 мм рт.ст. у здоровых людей, 115 ± 13 мм рт.ст. у пациентов с диабетом <10 лет, 121 ± 13 мм рт.ст. у пациентов с нормальным

содержанием альбумина в моче, не получавших антигипертензивной терапии, 119 ± 16 мм рт.ст. у пациентов с микроальбуминурией, 121 ± 13 мм рт.ст. у пациентов с макроальбуминурией [51]. У амбулаторного ЦАД зафиксирована более тесная связь с осложнениями, чем у периферического суточного САД: ОР при повышении среднесуточного ЦАД на 1 SD был 3,19 для сердечно-сосудистых заболеваний, 4,41 — для ретинопатии, 3,25 — для автономной дисфункции. Прибор BPro также использовался в двух проспективных исследованиях, оценивающих эффект лечения на суточные параметры гемодинамики и сосудистой жесткости. Исследование AmCAP (Ambulatory Central Aortic Pressure — Амбулаторное ЦАД) показало значительное снижение ЦАД как в дневное (8,1 мм рт.ст.), так и в ночное время (7,5 мм рт.ст.) при лечении алискиреном 300 мг/сут. или телмисартаном 80 мг/сут. в течение 12 нед. [52]. Для ЦАД также наблюдалась типичная картина суточного профиля с более низкими показателями в ночное время. Тем не менее, как до, так и на фоне лечения, ночные значения ЦАД — $129,6 \pm 15,1$ мм рт.ст. и $122,1 \pm 16,6$ мм рт.ст., были относительно выше, чем значения плечевого САД — $136,5 \pm 15,8$ мм рт.ст. и $129,0 \pm 17,2$ мм рт.ст., и ночное снижение ЦАД было ниже — исходно $6,9 \pm 4,3\%$, на фоне лечения $6,9 \pm 4,7\%$, чем для плечевого АД — $8,2 \pm 4,4\%$ и $8,2 \pm 4,9\%$, соответственно.

В открытом проспективном исследовании в азиатской популяции пациентов с АГ ($n=44$), 12-недельное лечение валсартаном показало достоверное снижение плечевого САД и суточного ЦАД на $14,9 \pm 10,7$ мм рт.ст. и $15,3 \pm 10,9$ мм рт.ст., соответственно [53].

Исследования с использованием других приборов. Несмотря на многочисленные исследования по валидации, выполненные в состоянии покоя, а также на наличие проспективных результатов, есть только одно исследование с использованием прибора Arteriograph 24 [54]. В исследовании участвовали 48 больных подагрой, из которых 40,1% имели ХБП, и 32 пациента контрольной группы. 24-часовое ЦАД было значительно выше у больных подагрой, по сравнению со здоровыми пациентами. Кроме того, при сравнении больных подагрой с и без ХБП, наличие ХБП ассоциировалось с более высоким ЦАД и ИА.

Что касается других ранее упомянутых устройств, не опубликовано результатов клинических исследований для приборов Oscar 2 и Somnotouch. С использованием DIASYS Integra опубликован ряд проспективных и поперечных исследований, однако мониторируемый с его помощью параметр QKD является суррогатом артериальной жесткости, для которого в настоящее время нет клинического обоснования или рекомендаций по использованию в современных руководствах

Таблица 5

“За” и “против” использования АМПВ

Преимущества

- Простота использования (особенно, манжеточного метода)
- Независимость от оператора
- Оценка в условиях повседневной жизни
- Повторные и длительные измерения
- Оценка эффекта активности и сна
- Оценка антигипертензивного эффекта
- Доступность: в большинстве случаев, приборы дешевле, чем для разовых измерений
- Использование у широкого спектра пациентов
- Потенциально полезны для раннего скрининга поражения артерий во многих клинических ситуациях (например, при АГ, сахарном диабете, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и т.д.)

Ограничения

- Точность
 - Валидационные исследования выполнены только в состоянии покоя
 - Отсутствие стандартизованного протокола валидации
 - Нет неинвазивного “золотого стандарта”
 - Интраартериальная валидация невозможна
 - Прибор-специфичность валидационных данных: невозможность генерализации
- Возможные артефакты при движении
- Ограниченная информация о воспроизводимости в амбулаторных условиях
- Нет референсных значений для амбулаторных условий
- Нет валидации, основанной на исходах (нет данных проспективных длительных исследований)
- Ограниченные клинические данные

по АГ [55]. Исследования показали независимое прогностическое значение QKD, измеренного до или на фоне антигипертензивной терапии.

Исследования с оценкой исходов: международный регистр VASOTENS

Для получения информации о прогностическом значении 24-часового АМПВ в рутинной клинической практике ведения пациентов с АГ инициирован международный регистр VASOTENS (Vascular health ASsessment Of The hypertENSive) [56]. В этом международном, многоцентровом, наблюдательном, нерандомизированном, проспективном исследовании будет задействовано ~2 тыс. пациентов из 20 клиник во всем мире, которым в качестве рутинной диагностической оценки и последующего наблюдения используется СМАД. Участвовать будут пациенты с АГ любой степени тяжести.

СМАД у пациентов будет осуществляться каждые 6-12 мес. с использованием монитора BPLab, который позволяет одновременно оценивать плечевое АД, СРПВ, ЦАД и ИА (выше изложена подробная информация о технике анализа ПВ, используемой устройством BPLab). При каждом визите пациента будет осуществляться сбор рутинных клинических показателей.

Для того чтобы стандартизировать и централизовать сбор данных, осуществлять проверку резуль-

татов экспертами и проводить консультирование удаленных центров, а также с целью обслуживания регистра и оперативного анализа, используется телемедицинская веб-платформа. Пациентов будут наблюдать в течение, по крайней мере, двух лет. В конце этого периода будет оцениваться роль параметров СМПВ в качестве прогностического фактора поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых исходов, а также проведена валидация электронной системы анализа ПВ, задействованной в исследовании, для скрининга ранних сосудистых повреждений и лечения АГ.

Преимущества и ограничения СМПВ в настоящее время

Преимущества. Несмотря на то, что по-прежнему не хватает фактических данных о клинической ценности СМПВ, отсутствуют рекомендации по его клиническому использованию, эта методика имеет много потенциальных преимуществ для улучшения ведения пациентов с АГ (таблица 5) [57]. Все доступные методы, в частности, методы с использованием манжеты, просты в использовании, а их точность в значительной степени не зависит от оператора.

Амбулаторная запись ПВ расширяет возможности оценки параметров центральной гемодинамики и отраженной волны до оценки в условиях повседневной жизни, позволяя производить повторные измерения в различных ситуациях, во время дневной активности и ночного сна. Они также делают возможным исследовать влияние антигипертензивной терапии на функцию артерий и ее стабильность в изменяющихся условиях, на фоне лечения препаратами, оказывающими как прямой сосудорасширяющий эффект, так и приводить к обратному ремоделированию артериальной стенки с изменением ее жесткости.

Такие технологии, безусловно, более доступны и дешевле, чем те, которые используются в лабораториях, что в сочетании с простотой применения может способствовать расширению сферы использования анализа ПВ в широких популяциях пациентов, включая ранние сосудистые повреждения при АГ, сахарный диабет, высокий сердечно-сосудистый риск.

Ограничения. Несмотря на простоту технологий, делающей амбулаторное мониторирование параметров центральной гемодинамики и артериальной жесткости возможным, безусловно, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем такие методы будут введены в рутинную клиническую практику. Актуальные вопросы суммированы в таблице 5.

Первый вопрос касается точности различных методов. Исследования по валидации относительно “золотого стандарта” — тонометрического устройства SphygmoCor или интраартериального измерения — выявили сильную корреляцию и приемле-

мую точность для большинства протестированных неинвазивных устройств, хотя точность зависит от используемого устройства или метода [58-60].

К сожалению, за исключением рекомендаций ARTERY (Association for Research into Arterial Structure and Physiology) по валидации приборов для измерения СРПВ [61], на данный момент нет стандартизированного протокола для клинической валидации этих устройств. Хотя валидация относительно инвазивно измеренного ЦАД может представлять собой “золотой стандарт”, такой подход имеет ограничения в применении только для определенных групп пациентов, т.к. по этическим и практическим причинам процедура может быть выполнена исключительно у пациентов, подвергающихся плановой катетеризации сердца с диагностической целью. Остается неясным, насколько результаты исследования по валидации, проводимые в жестко контролируемых и стандартизированных условиях, применимы в амбулаторной практике.

Анализ ПВ, записанных в амбулаторных условиях, значительно зависит от качества отслеживания сигналов, которые могут быть в значительной степени изменены при амбулаторных измерениях, ограничивая точность оценки. Различные ежедневные действия могут также влиять на морфологию ПВ и, следовательно, на точность алгоритма, используемого для восстановления центральной ПВ.

Во-вторых, имеет место значительная вариабельность алгоритмов анализа полученных сигналов в зависимости от устройства. Следовательно, результаты, полученные в ходе различных исследований, не следует рассматривать как взаимозаменяемые с точки зрения точности и прогностической ценности: клинический результат, полученный при помощи одного устройства, не может автоматически экстраполироваться на все устройства.

Например, методы с применением манжеты опираются на форму волны плечевого АД, полученную с использованием осциллометрического метода и плечевой манжеты. Тонометрические методы основаны на форме ПВ, зарегистрированных на уровне лучевой артерии. Форма аортальной ПВ затем реконструируется при помощи системы анализа ПВ. Наиболее очевидным недостатком такого подхода является то, что он измеряет только характеристики артериальной стенки плечевой или лучевой артерий, которые отличаются от свойств других, в частности, крупных артерий — сонной артерии или аорты.

В-третьих, т.к. неизвестно, какой из методов СМПВ является наиболее точным, необходимы

долгосрочные исследования, чтобы показать прогностические значения параметров, предоставляемых различными устройствами. Известно, что СМАД превосходит офисные измерения [62]. Тем не менее, следует продемонстрировать, имеют ли амбулаторные ЦАД, СРПВ и ИА превосходство над соответствующими офисными измерениями. Долгосрочные исследования должны отдельно оценивать влияние дневных и ночных показателей жесткости артерий и отраженной волны, т.к. существуют предварительные данные о том, например, что циркадные профили центрального и плечевого АД могут быть разными, и, таким образом, изменения в ЦАД, происходящие во время ночного сна, могут иметь значения, отличные от тех, которые происходят в плечевом АД.

Еще один вопрос касается эталонных и пороговых значений для клинического применения этих параметров. Уже есть пограничные значения для измерений для СРПВ и ЦАД, полученные в состоянии покоя [16, 63-65], но такие данные отсутствуют для измерений в амбулаторных условиях. Известно, что офисное плечевое АД и суточное плечевое АД отличаются, и в клинической практике применяются различные нормативные значения. Это может быть справедливо и для суточного ЦАД, СРПВ и ИА.

Перспективы и выводы

Анализ ПВ, зарегистрированных в амбулаторных условиях, является потенциально перспективным инструментом для оценки функции сосудистой стенки и сосудистых повреждений в условиях реальной клинической практики и проведения раннего скрининга у пациентов с повышенным риском. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных о пользе такого подхода в клинической практике, и многое еще предстоит сделать, чтобы доказать фактическую пользу этого метода для ведения больных АГ. В частности, точность и качество имеющихся показателей сильно зависят от устройства, и результаты, полученные с использованием разных устройств, не могут считаться взаимозаменяемыми.

Долгосрочные проспективные исследования с оценкой исходов, такие как регистр VASOTENS, необходимы, чтобы показать прогностическую ценность параметров, предоставляемых различными устройствами, и ответить на многие технические и клинические вопросы, которые до сих пор остаются открытыми.

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

Литература

- Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:725-39. doi:10.2147/VHRM.S25270.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241:507-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35:1719-25. doi:10.1093/eurheartj/ehf565.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions—position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016;34:1665-77. doi:10.1097/HJH.0000000000000969.
- Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Boca Raton: CRC Press, 2011. 768 c. ISBN 9780340985014 — CAT# K18800.
- Tyberg JV, Davies JE, Wang Z, et al. Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47:221-32. doi:10.1007/s11517-008-0430-z.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC.* 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *JACC.* 2014;63:636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1865-71. doi:10.1093/eurheartj/ehq024.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987-92.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66:698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
- Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 2014;35:3122-33. doi:10.1093/eurheartj/ehu293.
- Chiang CE, Wang TD, Ueng KC, et al. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the management of hypertension. *J Chin Med Assoc.* 2015;78:1-47. doi:10.1016/j.jcma.2014.11.005.
- Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24:498-504. doi:10.1038/jhh.2010.27.
- Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18:173-6. doi:10.1097/MBP.0b013e3283614168.
- Rogoza AN, Kuznetsov AA. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor technology. *Res Rep Clin Cardiol.* 2012;3:27-33. doi:10.2147/RRCC.S30994.
- Williams B, Lacy PS, Yan P, et al. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an n-point moving average method. *JACC.* 2011;57:951-61. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.054.
- Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Colson) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens.* 2009;27:2186-91. doi:10.1097/HJH.0b013e32833057e8.
- Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2010;28:2068-75. doi:10.1097/HJH.0b013e32833c8a1a.
- Cremer A, Codjo L, Butlin M, et al. Determination of central blood pressure by a noninvasive method (brachial blood pressure and QKD interval): a noninvasive validation. *J Hypertens.* 2013;31:1847-52. doi:10.1097/HJH.0b013e328362bab9.
- Cremer A, Butlin M, Codjo L, et al. Determination of central blood pressure by a noninvasive method (brachial BP and QKD interval). *J Hypertens.* 2012;30:1533-9. doi:10.1097/HJH.0b013e328354dd26.
- Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Estimation of central aortic pressure waveform features derived from the brachial cuff volume displacement waveform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:2591-4. doi:10.1109/EMBC.2012.6346494.
- Hwang MH, Yoo JK, Kim HK, et al. Validity and reliability of aortic pulse wave velocity and augmentation index determined by the new cuff-based SphygmoCor Xcel. *J Hum Hypertens.* 2014;28:475-81. doi:10.1038/jhh.2013.144.
- Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE, et al. Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Blood Press Monit.* 2015;20:291-4. doi:10.1097/MBP.0000000000000124.
- Protergerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens.* 2012;25:876-82. doi:10.1038/ajh.2012.63.
- Papaioannou TG, Argyris A, Protergerou AD, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013;169:57-61. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.079.
- Posokhov IN, Konradi AO, Shlyakhto EV, et al. Day- to-day repeatability of the Pulse Time Index of Norm. Med Devices (Auckl). 2014;7:29-33. doi:10.2147/MDER.S58507.
- Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, et al. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens.* 2013;26:27-33. doi:10.1093/ajh/hps030.
- Boggia J, Luzardo L, Lujambio I, et al. The diurnal profile of central hemodynamics in a general Uruguayan population. *Am J Hypertens.* 2016;29:737-46. doi:10.1093/ajh/hpv169.
- Protergerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens.* 2014;32:1805-14. doi:10.1097/HJH.0000000000000263.
- Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens.* 2015;29:442-8. doi:10.1038/jhh.2014.101.
- Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, et al. Ambulatory aortic stiffness is associated with narrow retinal arteriolar caliber in hypertensives: the SAFAR study. *Am J Hypertens.* 2016;29:626-33. doi:10.1093/ajh/hpv145.
- Elsurer R, Afsar B. Serum uric acid and arterial stiffness in hypertensive chronic kidney disease patients: sex-specific variations. *Blood Press Monit.* 2014;19:271-9. doi:10.1097/MBP.0000000000000056.
- Maloberti A, Cesana F, Hametner B, et al. Increased nocturnal heart rate and wave reflection are early markers of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome children. *J Hypertens.* 2015;33:804-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000454.
- Yilmaz S, Celik G, Esmen SE. Assessment of arterial stiffness in patients with inactive and active Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2014;43:63-9. doi:10.3109/03009742.2013.809787.
- Karpeta A, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:630-8. doi:10.2215/CJN.08180814.
- Koutroumbas G, Georgianos PI, Sarafidis PA, et al. Ambulatory aortic blood pressure wave reflections and pulse wave velocity are elevated during the third in comparison to the second interdialytic day of the long interval in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:2046-53. doi:10.1093/ndt/gfv090.
- Kuznetsova TY, Korneva VA, Bryantseva EN, et al. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:247-51. doi:10.2147/VHRM.S61978.
- Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-hour arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens.* 2015;2015:601812. doi:10.1155/2015/601812.

44. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Relationship between 24- hour blood pressure variability and 24-hour aortic pressure and stiffness in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2015;33(Suppl1):e41-2. doi:10.1097/01.hjh.0000467458.78268.3a.
45. Posokhov IN, Kulikova NN, Starchenkova IV, et al. The BPulse Time Index of Norm highly correlates with the leftventricular mass index in patients with arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:139-44. doi:10.2147/VHRM.S58351.
46. Minyukhina IE, Lipatov KS, Posokhov IN. Analysis of 24-hour pulse wave velocity in patients with renal transplantation. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2013;6:125-9. doi:10.2147/IJNRD.S47011.
47. Aksenova TA, Gorbunov VV, Parkhomenko IV. 24-hour monitoring central aortic pressure in patients with hypertensive disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91:43-7. (In Russ.) Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко И.В. 24-часовое мониторирование центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2013;91:43-7.
48. Kotovskaya Y, Semagina I, Kobalava Z. Comparative analysis of the daily profile of blood pressure in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21:6:567-76. (In Russ.) Котовская Ю.В., Семагина И.М., Кобалава Ж.Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных с нелеченой артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;21:6:567-76. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-567-576.
49. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Semagina I, Bogomaz AV. Daily blood pressure profiles in the brachial artery and aorta: the ratio and effects of a fixed combination of amlodipine and lisinopril. *Kardiologiya*. 2014;54(10):13-8. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М., Богомаз А.В. Суточные профили артериального давления в плечевой артерии и аорте: соотношение и эффекты фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла. *Кардиология*. 2014;54(10):13-8.
50. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Semagina I. Markers of cardiovascular aging: effects of multicomponent therapy. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2016;25(3):46-52. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):46-52.
51. Theilade S, Lajer M, Hansen TW, et al. 24-hour central aortic systolic pressure and 24-hour central pulse pressure are related to diabetic complications in type 1 diabetes — a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:122. doi:10.1186/1475-2840-12-122.
52. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, et al. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: the Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension*. 2013;61:1168-76. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00763.
53. Teong HH, Chin AM, Sule AA, Tay JC. Effect of angiotensin receptor blockade on central aortic systolic blood pressure in hypertensive Asians measured using radial tonometry: an open prospective cohort study. *Singap Med J*. 2016;57:384-9. doi:10.11622/smedj.2016040.
54. Celik G, Yilmaz S, Kebapcilar L, Gundogdu A. Central arterial characteristics of gout patients with chronic kidney diseases. *Int J Rheum Dis*. 2015;20(5):628-38. doi:10.1111/1756-185X.12689.
55. Gosse P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. Arterial stiffness from monitoring of timing of Korotkoff sounds predicts the occurrence of cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;62:161-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01039.
56. Omboni S, Posokhov IN, Parati G, et al. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: study protocol of an international, web-based telemonitoring registry for ambulatory blood pressure and arterial stiffness. *JMIR Res Prot*. 2016;5:e137. doi:10.2196/resprot.5619.
57. Omboni S, Posokhov I, Kotovskaya Y, et al. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:72. doi:10.1007/s11906-016-0681-2.
58. Narayan O, Casan J, Szarski M, et al. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic metaanalysis of available techniques. *J Hypertens*. 2014;32:1727-40. doi:10.1097/HJH.0000000000000249.
59. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *J Hypertens*. 2016;34:1237-48. doi:10.1097/HJH.0000000000000921.
60. Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, Pearson A. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:1867-76. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.155.
61. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, et al. Artery Society guidelines for validation of oninvasive haemodynamic measurement devices: part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Res*. 2010;4:34-40. doi:10.1016/j.artres.2010.03.001.
62. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
63. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
64. Engelen L, Bossuyt J, Ferreira I, et al. Reference values for local arterial stiffness. Part A: carotid artery. *J Hypertens*. 2015;33:1981-96. doi:10.1097/HJH.0000000000000654.
65. Bossuyt J, Engelen L, Ferreira I, et al. Reference values for local arterial stiffness. Part B: femoral artery. *J Hypertens*. 2015;33:1997-2009. doi:10.1097/HJH.0000000000000655.

Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза

Саранчина Ю. В., Дутова С. В., Килина О. Ю., Ханарин Н. В., Кулакова Т. С.
ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова». Абакан, Россия

Атеросклероз (АС) является одной из причин сердечно-сосудистых заболеваний. Формирование атеросклеротического поражения артерий — длительный процесс, а клинические симптомы проявляются уже на стадии атеросклеротической бляшки, которая стенозируя сосуд, препятствует кровотоку, и может вызвать ишемическую болезнь сердца, а также острый коронарный синдром. В связи с чем, изучение механизмов АС на субклиническом уровне является актуальным. В представленной статье приводятся обобщенные современные данные о строении и функциях нейтрофилов (НФ) в физиологических процессах. Особое внимание в обзоре уделено участию НФ в повреждении и формировании дисфункции эндотелия сосудов как одного из основных звеньев патогенеза АС. Обсуждается несколько возможных механизмов участия НФ в атерогенезе: продукция активных форм кислорода, вызывающих непосредственное повреждение эндотелия; синтез цитокинов, активирующих миграцию лейкоцитов в очаг воспаления; образование белковых комплексов с холестерином, способствующих их отложе-

нию в сосудах, и формирование нейтрофильных ловушек, запускающих деструктивно-альтеративные реакции.

Ключевые слова: нейтрофилы, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, нейтрофильные ловушки, нейтрофильная эластаза, нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 17.9545.2017/БЧ Минобрнауки России.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):110–116
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-110-116>

Поступила 25/10-2018

Принята к публикации 13/11-2018



The role of neutrophils in the pathogenesis of atherosclerosis

Saranchina Yu. V., Dutova S. V., Kilina O. Yu., Khanarin N. V., Kulakova T. S.
N. F. Katanov Khakassian State University. Abakan, Russia

Atherosclerosis (AS) is one of the causes of cardiovascular disease. The formation of atherosclerotic lesions of the arteries is a long process, and clinical symptoms appear already at the stage of atherosclerotic plaque (ASB), which prevents blood flow and can cause coronary heart disease, as well as acute coronary syndrome. The study of atherosclerosis mechanisms at the subclinical level is relevant. This article provides a summary of current data on the structure and functions of neutrophils (NF) in physiological processes. Particular attention is paid to the participation of neutrophils in the damage and formation of vascular endothelial dysfunction. Discusses several mechanisms of involvement of neutrophils in atherogenesis: the production of reactive oxygen species, which cause direct endothelial damage; the synthesis of cytokines that trigger the migration of leukocytes in inflammation; the formation of protein complexes with cholesterol, contributing to their deposition in the vessels, and neutrophil traps, triggering destructive-alterative reactions.

Key words: neutrophils, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, neutrophil traps, neutrophilic elastase, neutrophil gelatinase associated lipocaine.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The results were obtained in the framework of the state task № 17.9545.2017/BCh of the Ministry of education and science of Russia.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):110–116
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-110-116>

Saranchina Yu. V. ORCID: 0000-0002-2697-7317, Dutova S. V. ORCID: 0000-0002-1849-7735, Kilina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8862-3282, Khanarin N. V. ORCID: 0000-0002-4850-1627, Kulakova T. S. ORCID: 0000-0002-9528-2535.

Received: 25/10-2018 **Accepted:** 13/11-2018

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активные формы кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЖАЛ — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, НЛ — нейтрофильные ловушки, НФ — нейтрофилы, НЭ — нейтрофильная эластаза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 775-23-65

e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru

[Саранчина Ю. В.* — к. б. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ORCID: 0000-0002-2697-7317, Дутова С. В. — д. фарм. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ORCID: 0000-0002-1849-7735, Килина О. Ю. — д. м. н., директор медико-психолого-социального института, ORCID: 0000-0002-8862-3282, Ханарин Н. В. — к. м. н., доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин, ORCID: 0000-0002-4850-1627, Кулакова Т. С. — ординатор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9528-2535].

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов является одной из распространенных причин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от которых стоит на первом месте как в России [1], так и в зарубежных странах [2]. Число пациентов с заболеваниями системы кровообращения в России за период 2010–2016 гг. увеличилось с 32,4 до 34,6 млн человек. При этом заболевших артериальной гипертензией выявлено 14,5 млн человек, ишемической болезнью сердца (ИБС) — 7,6 млн [1]. К настоящему моменту выполнено большое количество исследований, раскрывающих этиологию и механизмы развития атеросклероза (АС). Доминирующими из современных представлений атерогенеза являются теории липопротеидной инфильтрации и дисфункции эндотелия [3].

АС коронарных сосудов опасен своими осложнениями, такими как окклюзия сосуда, разрыв атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим тромбообразованием, что может привести к острому коронарному синдрому и внезапной сердечной смерти [4, 5]. При атеросклеротических изменениях не только коронарных артерий, но и артерий других сосудистых бассейнов принято говорить о мультифокальном АС [6, 7]. В отличие от коронарного, мультифокальный АС может длительное время протекать бессимптомно, что усложняет раннее выявление патологического процесса [8].

В патогенезе АС доказана роль клеток иммунной системы, прежде всего макрофагов и лимфоцитов. Однако позже было показано, что в этом процессе также участвуют Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы (НФ), дендритные клетки, натуральные киллеры и Т-регуляторные лимфоциты [9, 10].

Дендритные клетки, захватывая окисленные липополипротеины низкой плотности (ЛНП), представляют их в качестве антигена Т-лимфоцитам, детерминируя поляризацию иммунного ответа по Th-1 типу, что способствует активации макрофагов, их привлечению в очаг воспаления и формированию АСБ [11]. Макрофаги поглощают ЛНП, и превращаются в пенистые клетки, формируя липидное ядро АСБ [12, 13].

В зарубежной и отечественной литературе большое внимание уделяется изучению роли нейтрофильных гранулоцитов в атерогенезе [14–18]. Однако представленные в открытой печати сведения о роли НФ в патогенезе АС немногочисленны, фрагментарны и требуют проведения дополнительных исследований. Настоящий обзор представляет имеющиеся сведения о роли НФ в формировании атеросклеротических изменений сосудистой стенки артерий.

Стратегия поиска

Для реализации цели был проведен поиск статей по базе данных PubMed за период 2015–2018 гг.

Поисковой запрос состоял из различных комбинаций следующих ключевых слов: “atherosclerosis + neutrophil”, “atherosclerosis + neutrophil extracellular traps”, “neutrophil + atherosclerotic plaque”, “neutrophil elastase + atherosclerosis, neutrophil gelatinase associated lipocalin + atherosclerosis”. Всего было идентифицировано 10 полнотекстовых статей, в которых представлены первичные исследования, а также 5 обзорных статей.

Также произведен поиск статей в базах данных РИНЦ (elibrary.ru — научная электронная библиотека). Удовлетворяющих поиск публикаций было найдено 14 обзоров и 5 полнотекстовых статей, в которых представлены оригинальные исследования, посвященные изучению активности НФ при АС.

Особенности строения и функционирования НФ

НФ являются самой многочисленной популяцией клеток крови (45–75%), что связано с их незаменимой ролью в реализации неспецифического реагирования на любые повреждения инфекционной и неинфекционной этиологии [19–21]. Отличительной особенностью строения НФ является наличие сегментированного на 3–5 фрагментов ядра и мелких гранул в цитоплазме. Как и другие гранулоциты, НФ происходят от миелодного ростка кроветворения. В своем развитии они проходят несколько стадий, отличающихся по форме ядра и степени зрелости специфических гранул: миелоциты, метамиелоциты (юные), палочкоядерные и сегментоядерные НФ [20]. В периферической крови наибольшее количество НФ представлено полностью дифференцированными сегментоядерными клетками, готовыми к выполнению своих функций [19].

Большая часть НФ сосредоточена в маргинальном пуле сосудистой стенки, а также в костном мозге. При возникновении угрозы повреждения количество НФ в циркулирующем пуле увеличивается [20]. Продолжительность жизни НФ в сосудистом русле составляет в среднем 8–20 ч. Если НФ не получают провоспалительные сигналы, то они мигрируют в ткани, где продолжительность их жизни длится 1–2 сут., после чего они подвергаются апоптозу [22]. Такой тип гибели НФ является наиболее благоприятным для окружающих тканей, т.к. не происходит их повреждения агрессивным содержимым. Однако время жизни НФ может быть увеличено в связи с ингибированием апоптоза в очаге воспаления [20].

Недавно стало известно о том, что популяция НФ является неоднородной. По спектру продуцируемых рецепторов, маркеров и выполняемых функций они были разделены на несколько субпопуляций [21, 23]. НФ могут быть разделены на следующие

Таблица 1

Рецепторный аппарат нейтрофилов [20, 24]

Группа рецепторов	Примеры рецепторов	Функции (назначение)
Антигенные детерминанты	МНС I класса МНС II класса	Гистологическая совместимость; Антигенная презентация
Селектины и их рецепторы	CD62L и CD162	Адгезия
Интегрины и их рецепторы	CD18 ($\beta 2$ -интегрин), CD11a (LFA-1), CD11b (CR3), CD11c (CR4), CD11d	Адгезия
Рецепторы ICAM для $\beta 2$ -интегринов	ICAM-1 (CD50), ICAM-3 (CD54)	Адгезия
Рецепторы для хемоаттрактантов	рецепторы PFPR и FPLR для fMLP	Фагоцитоз
Рецепторы для хемокинов	CXCR1, CXCR2, CCR1	Фагоцитоз
Рецепторы для связывания с иммуноглобулинами	FcR — рецепторы CD16 (Fc γ RIII), CD32 (Fc γ RII), CD64 (Fc γ RI), CD89 (Fc γ RI), Fc ϵ R	Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
Рецепторы для связывания с компонентами системы комплемента	CR1 (CD35), CR3 (CD11b), CR4 (CD11c), C5aR, C3aR, C5L2	Фагоцитоз
Паттерн-распознающие рецепторы (PRR)	TLR 1, 2, 4-10; NLR: NOD1, NOD2	Захват и распознавание чужеродных антигенов
Рецепторы к цитокинам	IL-8, TNF α , IL-1, IL-2, IL-15, IL-17, IFN α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF и др.	Регуляция иммунного ответа

Таблица 2

Классификация гранул нейтрофилов [20]

Механизм действия	Типы гранул	Примеры активных веществ	Оказываемый эффект
Кислород-независимый	Азурофильные (первичные)	Миелопероксидаза, сериновая протеаза, катепсин G, эластаза, протеиназа 3, дефензины, лизоцим	Цитолитический, цитотоксический, микробицидный
	Специфические (вторичные)	Лактоферрин, коллагеназа, лизоцим, цитохром b558,	
	Желатиновые	Желатиназа, ацетилтрансфераза, лизоцим	
	Секреторные	цитохром b558, щелочная фосфатаза	
Кислород-зависимый	АФК и хлора	Супероксид — анион, пероксид водорода, гидроксил — радикал, пероксил радикал, синглетный кислород, гипохлорит	Микробицидный, цитопатический

щие субпопуляции: провоспалительные; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом; воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — “агрессивные”; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые и гибридные, сочетающие свойства НФ и дендритных клеток [21].

Ранее считалось, что основная функция НФ, это реализация врожденного иммунитета посредством фагоцитоза бактериальных агентов. Однако в настоящее время накоплено достаточно информации, свидетельствующей о более разнообразных и многочисленных функциях НФ [20, 21]. Они принимают участие в регуляции иммунного ответа, посредством продукции про- и противовоспалительных цитокинов, способных к дегрануляции биологически активных веществ, продукции активных форм кислорода (АФК), образованию внеклеточных ловушек [20]. С другой стороны, весь арсенал перечисленных функций, при их нарушении, может быть обращен против собственного организма и привести к развитию аутоиммунного процесса.

Возможность участвовать в регуляции иммунного ответа обусловлена особенностями строения НФ, а именно наличием рецепторов и разного типа внутриклеточных гранул (таблица 1). Этот рецепторный аппарат не является постоянным для НФ. Спектр экспрессируемых рецепторов зависит от состояния активности клетки. Следовательно, по спектру рецепторного аппарата в данный момент можно судить о функциональной активности НФ [20]. Эта особенность может быть использована для изучения патогенеза заболеваний и их диагностики.

Благодаря наличию рецепторов, НФ взаимодействуют с межклеточным окружением. В результате получаемых сигналов происходит активация НФ и реализация их функций, обусловленных содержанием различного типа гранул (таблица 2).

При кислород-независимом механизме содержимое гранул выделяется в фаголизосому, где происходит внутриклеточный киллинг патогенных агентов. При кислород-зависимом механизме киллинга АФК и хлора могут продуцироваться как в фаголизосому, так и во внеклеточное простран-

ство, тем самым приводя к повреждению собственных клеток и тканей [20, 25].

Кроме структурных особенностей НФ, которые позволяют им воспринимать сигналы и выполнять микробоцидную и цитолитическую функции, они также способны продуцировать цитокины. Спектр продуцируемых веществ широкий: провоспалительные и противовоспалительные цитокины, иммунорегуляторные цитокины, хемокины и др. [20, 26, 27].

Таким образом, согласно современным представлениям, популяция НФ в организме является неоднородной. Благодаря наличию арсенала рецепторного аппарата и содержимого гранул, НФ могут принимать участие в различных физиологических и патологических процессах.

Участие НФ в атерогенезе

Согласно последним исследованиям воспалительная реакция стенок артерий проходит при непосредственном участии НФ. Подтверждением этого факта является обнаружение НФ в составе АСБ наряду с другими лейкоцитами (прежде всего макрофагами и лимфоцитами) [9]. Наличие в АСБ широкого спектра клеток свидетельствует о многоэтапности процесса атерогенеза и взаимозаменяемости его компонентов [28].

Роль НФ в реализации атеросклеротических поражений сосудов может быть рассмотрена в нескольких направлениях (рисунок 1). С одной стороны, активно обсуждается участие НФ на ранних этапах формирования АС, а именно в развитии эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, имеются сведения, указывающие на ключевую роль НФ в формировании осложнений развития АС, а именно в дестабилизации АСБ и формировании тромбов [32, 33].

Различные факторы: инфекционные агенты, липополисахариды, эндотоксины бактерий, нарушение кровотока, фактор некроза опухоли α , окисленные ЛНП, вызывают повреждение эндотелия сосудов, тем самым вызывая его активацию [34, 35]. Этот процесс сопровождается выделением в межклеточное пространство фрагментов внеклеточного матрикса — гиалуронан, бигликан, фибронектин и др., которые выступают в качестве эндогенных образцов опасности DAMPs (danger-associated molecular patterns) и воспринимаются паттерн-распознающими рецепторами НФ (TLR2/4) в кровотоке и способствуют их привлечению к очагу воспаления. Кроме того, хемотаксис и миграция НФ и других лейкоцитов усиливается за счет продукции эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов — (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-18, ИЛ-8), хемокинов и молекул адгезии [36–38].

Получив сигнал опасности, НФ реализуют свой потенциал в нескольких направлениях. Одним

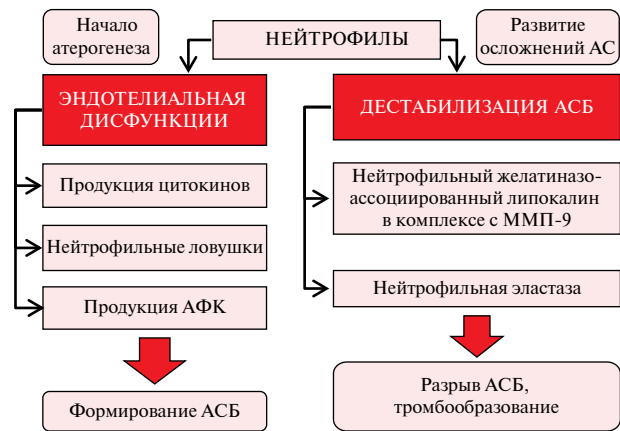


Рис. 1 Механизмы влияния НФ на процесс развития АС [17, 18, 29–32].

из них является синтез белков и пептидов, связывающих холестерин с образованием белково-липидных комплексов, приводящих к его накоплению в стенках сосудов. Показано, что у больных ИБС и облитерирующим АС артерий нижних конечностей наблюдаются различия в продукции этих веществ. У больных ИБС увеличена продукция НФ следующих молекул: предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP), С-реактивного белка, фактора Виллебранда, липопротеина (а) и снижен синтез дефензинов. Результаты, полученные при анализе супернатантов лейкоцитарных культур, указывают на снижение бактерицидного потенциала НФ и повышения синтеза провоспалительных и проатерогенных белков у больных ИБС. У больных облитерирующим АС артерий нижних конечностей наряду с повышением уровня липопротеина (а) отмечено увеличение продукции С-реактивного белка, фактора Виллебранда и нормальное содержание дефензинов-альфа [39].

Другой механизм действия НФ связан с продукцией АФК, которые вызывают перекисное окисление липидов клеточных мембран, разрыв дезоксирибонуклеиновой кислоты, окисление белков и приводят к повреждению собственно эндотелиальных клеток, а также способствует окислению ЛНП.

НФ способны образовывать внеклеточные ловушки (сети) [40]. Они представляют собой экстрацеллюлярные сетеподобные структуры, состоящие из дезоксирибонуклеиновой кислоты и гидролитических ферментов (нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы, протеиназы 3, катепсина G и др.) и обладающие бактерицидными свойствами. В процессе образования нейтрофильных ловушек (НЛ) принимают участие никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксидазы), при активации которых происходит дегрануляция азурофильных гранул в цитозоль. Содержимое гранул перемещается к ядру, повреждает ядерные

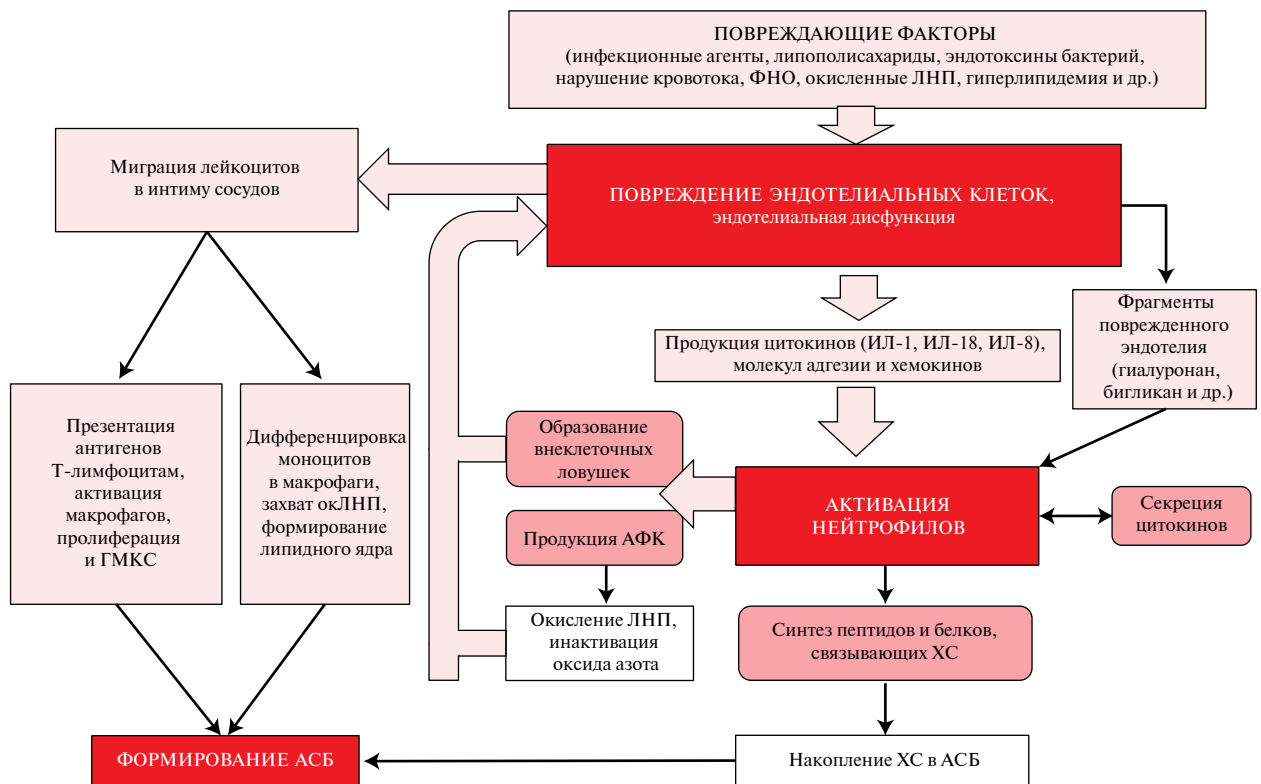


Рис. 2 Реализация функций НФ на ранних этапах АС [17, 18, 29-40, 46-48].

Примечание: ГМК — гладкомышечные клетки, окЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ФНО — фактор некроза опухоли, ХС — холестерин.

гистоны, и вызывает деконденсацию хроматина. Ядерная мембрана разрушается, клетка сокращается до тех пор, пока ее мембрана не лопнет, при этом высокоактивная смесь быстро выбрасывается наружу [41]. В случае с бактериями образование НЛ создает дополнительный физический барьер, препятствующий их диссеминации. Но, в случае образования НЛ при АС, экстрацеллюлярные сетеподобные структуры и выделяющиеся ферменты приводят к повреждению эндотелия [18, 31, 32].

Помимо описанных выше функций, НФ продуцируют провоспалительные цитокины, которые активируют моноциты и лимфоциты крови, рекрутируя их в очаг воспаления [20].

Таким образом, роль НФ на ранних стадии развития АС является неоднозначной (рисунок 2). С одной стороны, происходит активация воспаления с участием НФ, направленного на устранение дефекта повреждения, а, с другой стороны, развивается направленная агрессия против целостности эндотелиальных клеток, тем самым формируя порочный круг их повреждения. Вероятно, одним из направлений вмешательства в патогенетические механизмы формирования АСБ должен рассматриваться процесс нейтрализации образования нейтрофильных сетей, ингибирования секреции ими цитокинов, а также продукции ими АФК для предупреждения дисфункции эндотелия.

Еще одно направление участия НФ в атерогенезе, это дестабилизация АСБ. Этот процесс сопровождается разрывом фиброзной покрышки бляшки, предотвращающей контакт с кровотоком, выбросом ее содержимого в кровь, формированием тромба и нарушением кровообращения. В литературе обсуждаются несколько возможных факторов, влияющих на процесс дестабилизации АСБ с участием НФ, основанных на обнаружении их в содержимом поврежденных бляшек, тромбов и кровоизлияний на границе тромб-бляшка [17, 18, 30].

Возможными участниками дестабилизации АСБ являются продукты гранул НФ. Это липокалин (липокалин 2, сидерокалин), ассоциированный с нейтрофильной желатиной (НЖАЛ) и нейтрофильная эластаза (НЭ). НЖАЛ входит в состав специфических (вторичных) гранул НФ, но также может синтезироваться другими типами клеток, и поступает в плазму крови при их активации. НЖАЛ входит в состав семейства липокалинов — транспортных белков с характерной вторичной структурой, образующих цилиндр, содержащий внутри лиганд-связывающий участок. НЖАЛ является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, участвует в реакциях врожденного иммунитета (противодействие бактериальным инфекциям), оказывает влияние на дифференцировку и выживание клеток [42]. Бактерицидный

механизм действия НЖАЛ заключается в том, что он отбирает у клеток бактерий ионы железа, необходимые для их жизнедеятельности [43].

Активный синтез НЖАЛ был обнаружен в АСБ коронарных артерий при коротком гипоксическом стрессе. Также есть сведения об участии НЖАЛ в процессах свертывания крови, активизирующихся в нестабильной АСБ, приводящих к последующей тромботической окклюзии коронарных артерий [44].

Выявлено, что в АСБ НЖАЛ оказывает модулирующее действие на матриксную металлопротеиназу 9 (ММП-9), путем образования деструктивного комплекса НЖАЛ/ММП-9. Данное взаимодействие способствует пролонгированному действию ММП-9 и повышенной ее активности, что, в свою очередь, разрушает бляшку, и является пусковым стимулом для каскада реакций коагуляции и тромбоза [17]. Показано, что у больных с нестабильными АСБ и острым инфарктом миокарда наблюдаются высокие уровни НЖАЛ, комплекса НЖАЛ и ММП-9 по сравнению с пациентами со стабильной ИБС [14-16].

В дестабилизации АСБ также принимает участие НЭ, которая концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах НФ [45]. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцитов, а в кровоток поступают клетки с уже готовыми ферментами. Известно, что НЭ участвует в естественной деградации матриксных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Именно эти белки образуют фиброзную покрышку АСБ. НЭ расщепляет эластин, что вносит дополнительный вклад в разрушение бляшки. Также есть сведения, что НЭ вызывает апоптоз эндотелиаль-

ных клеток, что также приводит к дестабилизации АСБ [30].

Таким образом, НЖАЛ, ММП-9 и НЭ синтезируются НФ, и способствуют расщеплению фиброзной покрышки, что приводит к разрыву АСБ. Более подробные механизмы этого процесса продолжают изучаться. Однако, обнаруженное у больных ИБС повышенное содержание этих показателей в сыворотке крови, позволяет их рассматривать в качестве перспективных биомаркеров исходов АС.

Заключение

НФ являются уникальными клетками, которые благодаря особенностям строения, гранулярному и рецепторному аппарату осуществляют взаимодействие между иммунными клетками и клетками тканей и органов. Многочисленные функции НФ обеспечивают им участие в большинстве физиологических и патологических процессов. Все больше исследований за последние десятилетия указывают на значительную роль НФ в патологических процессах, в т.ч. сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящем обзоре было представлено участие НФ как на ранних стадиях атерогенеза, так и в его прогрессировании. Дальнейшее изучение роли НФ в атерогенезе может быть направлено на изучение функций отдельных ферментов и молекул, синтезируемых НФ, и их участие в патогенезе АС.

Финансирование. Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 17.9545.2017/БЧ Минобрнауки России.

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

Литература/References

- Health in Russia. Stat.SB./Rosstat. M., 2017. p.170. (In Russ.) Здравоохранение в России. Стат.сб./Росстат. М., 2017. 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J. 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
- Oreska S, Tomcik M. Atherosclerosis and Cardiovascular Risk in Systemic Sclerosis. Systemic Sclerosis. 2017;23-60. doi:10.5772/67495.
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract. 2008;62(8):1246-54. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x.
- Peterson ED, David D, Elizabeth RD, et al. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention. JACC. 2010;55(18):1923-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.005.
- Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, et al. ALLIANCE investigators. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. Arch Cardiovasc Dis. 2010;103(4):207-14. doi:10.1016/j.acvd.2010.02.002.
- Miura T, Soga Y, Doijiri T, et al. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. Circ J. 2013;77(1):89-95. doi:10.1253/circj.cj-12-0535.
- Cooke PJ, Wilson MA. Biomarkers of peripheral arterial disease. JACC. 2010;55(19):2017-23. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.090.
- Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. Nat Rev Immunol. 2008;8:802-15. doi:10.1038/nri2415.
- Xue-Mei L, Jie C, Xuan D, et al. Changes in CD4+CD25+ Tregs in the pathogenesis of atherosclerosis in ApoE-/- mice. Exp Biol Med (Maywood). 2017;242(9):918-25. doi:10.1177/1535370216689826.
- Bobryshev YV Dendritic cells and their role in atherogenesis. Laboratory Investigation. 2010;90(7):970-84. doi:10.1038/labinvest.2010.94.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Ann Rev Immunol. 2009;27:165-97. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
- Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. J Lipid Res. 2009;50(Suppl):S282-6. doi:10.1194/jlr.r800066-jlr200.
- Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2011;22(5):333-8. doi:10.1097/MCA.0b013e3283472a71.
- Oberoi R, Bogalle EP, Matthes LA, et al. Lipocalin (LCN) 2 Mediates Pro-Atherosclerotic Processes and Is Elevated in Patients with Coronary Artery Disease. PLoS One. 2015;10(9):e0137924. doi:10.1371/journal.pone.0137924.
- Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis. Clin Chem Lab Med. 2017;56(1):147-56. doi:10.1515/ccim-2017-0156.
- Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease (Review). Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2017;56(1):5-18. doi:10.1515/ccim-2017-0120.
- Pertiwi KR, Van Der Wal AC, Pabitte DR, et al. Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis. Thrombosis and Haemostasis. 2018;118(6):1078-87. doi:10.1055/s-0038-1641749.
- Vasu S, Leitman SF, Tisdale JF, et al. Donor demographic and laboratory predictors of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in an ethnically diverse population. Blood. 2008;112(5):2092-100. doi:10.1182/blood-2008-03-143677.

20. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(3):219-30. doi:10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
21. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;8(1):7-18. doi:10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
22. Fox S, Leitch AE, Duffin R, et al. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease. J Innate Immun. 2010;2:216-27. doi:10.1159/000284367.
23. Bao Y, Cao X. Revisiting the protective and pathogenic roles of neutrophils: Ly-6G is key. Eur J Immunol. 2011;41:2535-8. doi:10.1002/eji.201141979.
24. Fuchs T, Püellmann K, Scharfenstein O, et al. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age. Biochem Biophys Res Commun. 2012;419(2):309-15. doi:10.1016/j.bbrc.2012.02.017.
25. Winterbourn CC, Kettle AJ. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. Antioxid Redox Signal. 2013;18(6):642-60. doi:10.1089/ars.2012.4827.
26. Mantovani A, Cassatella MC, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(8):519-31. doi:10.1038/nri3024.
27. Smuda C, Wechsler JB, Bruce PJ. TLR-induced activation of neutrophils promotes histamine production via a P13 kinase dependent mechanism. J Immunol Lett. 2011;141(1):102-8. doi:10.1016/j.jimlet.2011.08.002.
28. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy G, et al. Inflammation and atherosclerosis — revisited. J Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2014;2(19):170-8. doi:10.1177/1074248413504994.
29. Fadini GP, Menegazzo L, Scattolini V, et al. A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26(1):1-8. doi:10.1016/j.numecd.2015.11.008.
30. Grechowa I, Horke S, Wallrath A, et al. Human neutrophil elastase induces endothelial cell apoptosis by activating the PERK-CHOP branch of the unfolded protein response. FASEB J. 2017;31(9):3868-81. doi:10.1096/fj.201700012r.
31. Hoyer FF, Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. Eur Heart J. 2017;38:465-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx017.
32. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. Front Immunol. 2017;8:928. doi:10.3389/fimmu.2017.00928.
33. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Neutrophil's weapons in atherosclerosis (Review). Experimental and Molecular Pathology. 2015;99(3):663-71. doi:10.1016/j.yexmp.2015.11.011.
34. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, et al. Inflammation in peripheral artery disease. Circulation. 2010;122(18):1862-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.918417.
35. Dunn J, Simmons R, Thabet S, et al. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis. Int J Biochem Cell Biol. 2015;67:167-76. doi:10.1016/j.biocel.2015.05.001.
36. Rahman A, Fazal F. Blocking NF-kappaB: an inflammatory issue. Proc Am Thorac Soc. 2011;8(6):497-503. doi:10.1513/pats.201101-009MW.
37. Xiao L, Liu Y, Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306(3):H317-25. doi:10.1152/ajpheart.00182.2013.
38. Chistiakov DA, Grechko AV, Myasoedova VA, et al. The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. J Cell Molec Med. 2018;22(3):1366-82. doi:10.1111/jcmm.13462.
39. Hattar K, Heygster D, Eul B, et al. Amplification of LPS and LTA induced cytokine synthesis in NSCLC/neutrophil cocultures. J Clin Oncol. 2008;26(15):22198. doi:10.1200/jco.2008.26.15_suppl.22198.
40. Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. Trends in Immunology. 2009;30(11):513-21. doi:10.1016/j.it.2009.07.011.
41. Cybikov NN, Parshina AA. Neutrophil extracellular traps. Biology Bulletin Reviews. 2018;138(5):488-502. (In Russ). Цыбиков Н.Н., Паршина А.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. Успехи современной биологии. 2018;138(5):488-502. doi:10.7868/S004213241805006X.
42. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23:12:e3737-43. doi:10.1093/ndt/gfn531.
43. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. DermatoEndocrinology. 2009;1(3):177-87. doi:10.4161/derm.1.3.8258.
44. Pinelli A, Trivulzio S, Rossoni G, et al. Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction. In Vivo. 2012;26(6):1021-5. doi:10.4172/2155-9880.1000202.
45. Shchupakova AN, Okulich VK, Belyaeva LE, et al. Proteolytic activity of neutrophil elastase as a prognostic factor of development of diseases of the cardiovascular system. Vestnik VGMU. 2016;15(2):17-26. (In Russ). Щупакова А.Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е. и др. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вестник ВГМУ. 2016;15(2):17-26. doi:10.22263/2312-4156.2016.2.17.
46. Ruparel N, Chai JT, Fisher EA, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. Nat Rev Cardiol. 2017;14(3):133-44. doi:10.1038/nrcardio.2016.185.
47. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). Intern J Endocrinol. 2017;13(7):486-98. doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017115747.
48. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation — therapeutic opportunities and pharmacological challenges. Pharmacol Rev. 2013;65(1):47-89. doi:10.1124/pr.111.005074.

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России
Всемирная Федерация Сердца
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

27-29 марта 2019г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VIII Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 27-29 марта 2019 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секци-

онные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции, в рамках Форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет.

Для официального участия специалистов в работе Форума будут изданы соответствующие приказы Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства здравоохранения Московской области, а также Министерства здравоохранения РФ.

Полная научная программа будет размещена на официальном сайте Форума (www.cardioprogress.ru) за 1 месяц до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Тезисы

Сборник тезисов Форума будет опубликован в виде приложения журнала, рекомендованного ВАК (Кардиоваскулярная терапия и профилактика). Наиболее интересные работы будут отобраны для стендовых и устных докладов. Просим внимательно ознакомиться с правилами оформления тезисов.

Правила оформления тезисов:

1. **Объем тезисов** — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков, ссылок на источники литературы.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна (название города пишется без буквы “г.”, название страны — Россия (например)). В конце заглавия точка не ставится! В названии тезисов не допускаются сокращения.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Эти разделы выделяются полужирным шрифтом, начинаются с новой строки. Оформляются точкой в конце.

Пример оформления:

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ — АССОЦИИИ С ФАКТОРАМИ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Акимова Е. В., Каюмов Р. Х., Загородных Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.

Филиал НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”, Тюмень; Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ терапии и профилактической медицины, НИИ кардиологии, филиал НИИ кардиологии), Новосибирск, Россия

Цель. Определение взаимосвязи

Материал и методы. Эпидемиологическое исследование проводилось ...

Результаты. У лиц с наличием и ...

Заключение. Таким образом, в ...

Последовательность действий для направления тезисов:

1). Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИ-Москва1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2). Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3). Тезисы направлять в **электронном виде** в формате Word на **tesisi.cardio@gmail.com**. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы);
- файл с информацией о контактном лице;
- скан платежного документа.

Стоимость публикации одного тезиса (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359 в ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VIII Международного форума кардиологов и терапевтов.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2019г. Убедительная просьба, заблаговременно подавать ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут. От одного автора принимаются не более 5 тезисов. Сборник научных трудов будет размещен на сайте www.cardioproggress.ru. Тезисы, включенные в сборник научных трудов, не могут рассматриваться в качестве научных статей для публикации в НЭБ.

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению VIII Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО “Сбербанк России” г. Москва, БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 08.04.2015г.

mmamedov@mail.ru

телефон 8 (926) 228-33-09

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума

гостиницах “Спутник”, “Салют” и др. Делегаты также могут самостоятельно бронировать гостиницу по адресу <http://www.booking.com/>.

Свидетельства с кредитными часами

Планируется подача документов для получения аккредитации в рамках непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе VIII Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **3 марта 2019г** по **электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com**.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 27-29 марта 2019 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____	
Домашний адрес с индексом _____	

Телефон: _____	служебный, с кодом города _____
домашний, с кодом города _____	
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:	
Нуждается ли Вы в гостинице:	☐ да ☐ нет
Тип номера:	☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2018 ГОДУ

Передовая статья

Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г.

Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества Оригинальные статьи 2018; 17(1) 4-9

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., Имаева А. Э.

Контроль потребления алкоголя в странах Партнерства Северного Измерения по Здравоохранению и Социальному Благополучию 2018; 17(2) 4-9

Оригинальные статьи

Аритмии сердца

Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Адамян К. Г.

Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий 2018; 17(6) 26-31

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”) 2018; 17(5) 25-33

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

Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции 2018; 17(1) 43-48

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

Изменение функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении пропafenоном 2018; 17(4) 40-45

Атеросклероз

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

Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста 2018; 17(4) 34-39

Филиппов А. Е., Серговецев А. А., Помогайбо Б. В.

Взаимосвязь скрытого висцерального ожирения и проявлений субклинического атеросклероза в группе мужчин с сахарным диабетом второго типа 2018; 17(1) 49-53

Артериальная гипертензия

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

Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение) 2018; 17(4) 12-18

Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М.

Сравнительная характеристика нескольких методов оценки артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией 2018; 17(6) 5-12

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

Формирование коморбидности у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в сельской местности 2018; 17(2) 17-23

Ефанов А. Ю., Вякина Ю. А., Петрова Ю. А., Сафиуллина З. М., Абатурова О. В., Шалаев С. В.

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией различного кардиоваскулярного риска (по данным регистра больных хроническими неинфекционными заболеваниями в Тюменской области) 2018; 17(3) 4-10

Кравченко А. Я., Алимханова З. З.

Оценка эффективности перевода на фиксированную комбинацию ПРЕСТАНС у пациентов с недостаточным контролем артериального давления другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями: региональная программа ОБЪЕКТИВ 2018; 17(2) 10-16

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 2018; 17(5) 5-10

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

Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью 2018; 17(5) 11-16

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

Антигипертензивная эффективность хронофармакотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших транзиторную ишемическую атаку 2018; 17(1) 10-19

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

Артериальная гипертензия во время занятий спортом у лиц среднего и пожилого возраста2018; 17(1) 20-24

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

Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца.....2018; 17(4) 4-11

Гиперлипидемия

Сивков А. С., Ших Е. В., Осадчук М. А., Сивкова С. К., Киреева Н. В., Чернущ Н. П.

Комплексная оценка эффективности широко применяемых статинов в клинической практике2018; 17(3) 22-26

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.....2018; 17(5) 17-24

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

Связь маркеров миокардиальной дисфункции и системного воспаления со структурно-функциональными показателями легких у пациентов с инфарктом миокарда.....2018; 17(2) 24-28

Исследования в кардиологии

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

Результаты 4-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид: факторы, влияющие на заболеваемость и смертность популяции в сельских регионах России и Кыргызской Республики2018; 17(2) 49-56

Ишемическая болезнь сердца

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

Влияние табакокурения на клиническую эффективность годичной реабилитационной программы после острого инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца трудоспособного возраста.....2018; 17(4) 26-33

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

Шепель Р. Н., Ротарь О. П., Недогода С. В., Шабунцова А. А., Черных Т. М., Романчук С. В., Индукаева Е. В.,

Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Дупляков Д. В., Трубаева И. А., Ефанов А. Ю., Толпаров Г. В., Кулакова Н. В.,

Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца2018; 17(3) 11-16

Кардиоренальный синдром

Наумов Я. А., Шевченко О. П., Орлова И. Ю., Фараджов Р. А., Наумова Н. А.

Показатели системы гемостаза при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы.....2018; 17(3) 27-32

Легочная артериальная гипертензия

Руденко Б. А., Феценко Д. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Береговская С. А., Ахадова А. Ш.,

Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю., Жаворонкова Е. А., Бойцов С. А., Дземешкевич С. Л., Колтунов А. Н., Едемский А. Г.

Эндоваскулярное лечение пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции легочной тромбэндартерэктомии с использованием системы денервации Symplicity2018; 17(2) 43-48

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

Опыт применения неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана у больных легочной артериальной гипертензией.....2018; 17(2) 35-42

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Мартымянова Е. Г.

Клинические аспекты применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов старческого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы.....2018; 17(2) 57-62

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 популяции2018; 17(5) 53-58

Мозговой инсульт

Клочихина О. А., Стаховская Л. В., Полунина Е. А.

Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра.....2018; 17(3) 33-37

Мультифокальный атеросклероз

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

Сонно-подключичное шунтирование при окклюзии первой порции подключичной артерии и мультифокальном атеросклерозе: результаты пятилетнего наблюдения2018; 17(2) 29-34

Острый коронарный синдром

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А., Жидкова И. И., Литвинова М. Н., Барбараш О. Л.

Роль сердечно-лodgeжечного сосудистого индекса в прогнозировании отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST 2018; 17(1) 25-31

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

Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла 2018; 17(4) 19-25

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Мирошниченко Е. П., Ушаков А. В.

Динамика уровней магнеземии, структурно-функциональные параметры сердца и особенности аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния 2018; 17(6) 20-25

Пономаренко И. В., Сукманова И. А., Елыкомов В. А.

Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска 2018; 17(6) 13-19

Острое нарушение мозгового кровообращения

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Дмитриева Н. А., Окшина Е. Ю.,

Акимова А. В., Воронина В. П., Лерман О. В., Гладилкина М. П., Красникова Г. И., Паламарчук В. Н.,

Парсаданян Н. Э., Чернышова М. И., Белова Е. Н., Кудряшов Е. В., Шамалов Н. А., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М.,

Бойцов С. А. от имени рабочей группы

Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения 2018; 17(6) 32-38

Сахарный диабет

Драпкина О. М., Гегенава Б. Б.

N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа 2018; 17(3) 17-21

Сердечно-сосудистая реабилитация

Лямина Н. П., Котельникова Е. В.

Медико-технологические аспекты реабилитационного консультирования с позиций “электронного” здравоохранения 2018; 17(5) 59-64

Стенокардия

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

Оценка состояния общей сонной и внутренней сонной артерий у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией 2018; 17(1) 32-36

Хроническая сердечная недостаточность

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

Прогностическое значение изучения VNTR-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью 2018; 17(1) 37-42

Разное

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 2018; 17(5) 40-46

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

Возможность раннего выявления нарушений дыхания во сне обструктивного характера на амбулаторном этапе 2018; 17(3) 38-45

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 2018; 17(5) 34-38

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 2018; 17(5) 47-52

Попович М. И., Чебан Л. М., Такул А., Иванов В. М., Попович И. М., Иванов М. В., Ротару В. А., Михалчан Л. С., Кобец В. А.

Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда 2018; 17(1) 54-60

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

Предикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях 2018; 17(4) 46-52

Эпидемиология и профилактика

Базылев В. В., Горностаев А. А., Щегольков А. А., Булыгин А. В.

Факторы риска и исходы острого почечного повреждения в раннем периоде после кардиохирургических операций 2018; 17(1) 76-80

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

Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика 2018; 17(4) 67-73

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

Динамика распространенности по обращаемости артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и их осложнений в течение 6 лет у жителей сельской местности 2018; 17(3) 65-70

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

Мониторинг качества жизни, психологического статуса и приверженности лечению у пациентов при проведении профилактических мероприятий в территориальной поликлинике 2018; 17(1) 61-68

Казидеева Е. Н., Сергунина И. Н., Веневцева Ю. Л.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их динамика у работников локомотивных бригад 2018; 17(3) 53-58

Камалова Ф. М., Нигматуллина Н. А.

Помесячная смертность от всех причин и болезней системы кровообращения как индикатор процесса охраны здоровья сельского населения в различных административно-территориальных образованиях Республики Татарстан 2018; 17(3) 46-52

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

Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2018; 17(4) 61-66

Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.

Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей в Российской Федерации на модели Томской области 2018; 17(6) 44-51

Максикова Т. М., Калягин А. Н.

Перспектива использования баз данных центров здоровья для формирования регистров по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере Иркутской области 2018; 17(1) 69-75

Максимов С. А., Цыганкова Д. П., Артамонова Г. В.

Связь сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца и ее факторами риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) 2018; 17(3) 59-64

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

Ассоциация кальциноза коронарных артерий с психологическим дистрессом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области 2018; 17(5) 65-71

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

Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России 2018; 17(4) 53-60

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"

Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ") 2018; 17(5) 72-78

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Гомова Т. А., Дроздецкий С. И., Кудряшов Е. А., Лерман О. В., Пучиньян Н. Ф., Скибицкий В. В. от имени рабочей группы наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ"

Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ") 2018; 17(6) 52-61

Клинические рекомендации

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

Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей 2018; 17(2) 101-124

Клинический случай

Алексеева М. А., Вартанов П. В., Асымбекова Э. У., Иошина В. И., Шуваев И. П., Бузиашвили Ю. И.

Редкий случай успешной реканализации передней межжелудочковой артерии через маммарно-коронарный шунт у пациента через 15 лет после коронарного шунтирования 2018; 17(6) 39-43

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

Индивидуальный подход к ведению беременной с тромбозом протеза клапана сердца 2018; 17(2) 63-67

Мнение по проблеме

- Аншелес А. А., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Сергиенко В. Б., Карпов Р. С.
Возможности радионуклидных методов диагностики в оценке риска внезапной сердечной смерти2018; 17(2) 68-74
- Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.
Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан2018; 17(6) 69-76
- Котова Д. П., Котов С. В., Гиляров М. Ю., Шеменкова В. С.
Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта 2018; 17(2) 75-80
- Резник Е. В., Никитин И. Г.
Новые рекомендации ACC/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии..... 2018; 17(5) 99-119
- Токмачев Р. Е., Мухоморова М. С., Будневский А. В., Токмачев Е. В., Овсянников Е. С.
Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики 2018; 17(6) 62-68
- Уддин Л. Н., Габитова М. А., Соколова А. А., Морозова Н. С., Напалков Д. А., Вычужанин Д. В., Егоров А. В., Фомин В. В.
Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении.....2018; 17(3) 71-78
- Чебан А. В., Карпенко А. А., Попова И. В., Саая Ш. Б., Гостев А. А., Рабиун А. А., Новикова О. А., Лактионов П. П.
Современные эндоваскулярные методы лечения больных с поражением артерий голени: предпосылки и перспективы2018; 17(4) 74-80
- Шальнова С. А., Белов В. Н., Валиахметов М. Н., Веселовская Н. Г., Воронина Н. В., Дмитриев А. В., Ефремова Е. В., Минушкина Л. О., Найдич А. М., Павлова В. Ю., Пахомов Я. М., Ривин А. Е., Фейсханова Л. И., Хоролец Е. В., Аскерко О. П., Топуридзе Э. З.
Пути увеличения приверженности терапии статинами2018; 17(2) 81-87
- Шарвадзе Г. Г., Далари Р. Р., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.
Лечение эректильной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидным состоянием: обзор клинических исследований по курсовой терапии препаратами фосфодиэстеразы-5 типа2018; 17(3) 79-84

Регистры и исследования

- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Сичинава Д. П., Калайджян Е. П., Евдаков В. А.
Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты2018; 17(1) 81-86

Обзоры

- Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю.
“Парадоксы ожирения”: основные причины формирования “обратной” кардиоваскулярной эпидемиологии 2018; 17(5) 92-98
- Иванова О. А., Куклин С. Г.
Скорость восстановления сердечного ритма после нагрузки при физической реабилитации кардиологических пациентов2018; 17(2) 95-100
- Кобякова О. С., Куликов Е. С., Деев И. А., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Старовойтова Е. А.
Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди медицинских работников2018; 17(3) 96-104
- Котовская Ю. В., Рогоза А. Н., Орлова Я. А., Посохов И. Н.
Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов2018; 17(6) 95-109
- Остроумова О. Д., Голобородова И. В., Фомина В. М.
Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа2018; 17(4) 81-94
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Смолярчук Е. А., Кониев Т. И.
Возможности телмисартана в снижении сердечно-сосудистого риска2018; 17(1) 87-96
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Стародубова А. В., Гусева Т. Ф.
Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола: первая среди равных.....2018; 17(3) 85-95
- Остроумова О. Д., Черняева М. С.
Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики2018; 17(5) 79-91
- Саранчина Ю. В., Дутова С. В., Килина О. Ю., Ханарин Н. В., Кулакова Т. С.
Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза2018; 17(6) 110-116
- Саяутин Е. В.
Фиксированные комбинации в современных алгоритмах лечения артериальной гипертензии2018; 17(6) 86-94
- Скрипникова И. А., Абирова Э. С., Алиханова Н. А., Косматова О. В.
Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья2018; 17(4) 95-102
- Смирнова М. Д., Баринова И. В., Фофанова Т. В., Бланкова З. Н., Свирида О. Н., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А.
Какие “новые” факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска?2018; 17(6) 77-85
- Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.
Питание как фактор риска кардиоваскулярной патологии в аспекте эпидемиологических исследований.....2018; 17(2) 88-94



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

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

