

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>

№ 1, 2019

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) 3,977
импакт-фактор (2016) 1,419

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 18 1'2019

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Оганов Р. Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Бубнова М. Г. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Васюк Ю. А. (Москва)

Ойноткинова О. Ш. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Погосова Н. В. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Скрипникова И. А. (Москва)

Галявич А. С. (Казань)

Таратухин Е. О. (Москва)

Глезер М. Г. (Москва)

Толпыгина С. Н. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Драпкина О. М. (Москва)

Международный редакционный совет

Чазова И. Е. (Москва, Россия), Сейсембеков Т. З. (Астана, Казахстан),
Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland)

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: oganolv@gnicpm.ru

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (985) 768 43 18;
факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.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) 3,977
Impact-factor (2016) 1,419

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, Protopopovsky 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.18 1'2019

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Oganov R. G. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buziashvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Telman Z. Seysembekov (Astana, Kazakhstan)

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

Клинические рекомендации

Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Болдueva С. А., Гарганеева Н. П., Дощицин В. Л., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Лиля А. М., Лукьянов М. М., Морозова Т. Е., Переверзев А. П., Петрова М. М., Поздняков Ю. М., Сыров А. В., Тарасов А. В., Ткачева О. Н., Шальнова С. А.
Коморбидная патология в клинической практике.
Алгоритмы диагностики и лечения

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.
Патогенетическая роль автономной нервной системы в ремоделировании сердца при артериальной гипотензии у молодых женщин

Денека И. Э., Родионов А. В., Фомин В. В.
Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением

Инфаркт миокарда

Белов В. В., Меньшиков А. А.
Оценка оптимального уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (по данным 30-летнего мониторинга статуса жизни пациентов)

Ишемическая болезнь сердца

Касумова Ф. Н., Фараджеева Н. А., Мамедова Р. Н., Султанова С. С.
Сравнительная характеристика факторов риска как предикторов ишемической болезни сердца у женщин при эпидемиологическом и клиническом обследовании

Сахарный диабет

Бекетова Н. А., Кошелева О. В., Вржесинская О. А., Коденцова В. М., Шарифетдинов Х. Х., Плотникова О. А., Пилипенко В. В., Алексеева Р. И., Леоненко С. Н., Сокольников А. А.
Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период

Эпидемиология и профилактика

Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Калинин М. Р., Найговзина Н. Б., Гуревич К. Г.
Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад

Лебедева Д. И., Брынза Н. С., Нямыц А. М., Решетникова Ю. С., Князева Н. Н., Акарачкова Е. С., Орлова А. С.
Результаты работы сосудистых центров и образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсультов в Тюменской области

Contents

Clinical guidelines

Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Boldueva S. A., Garganeeva N. P., Doshchitsin V. L., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Lila A. M., Lukyanov M. M., Morozova T. E., Pereverzev A. P., Petrova M. M., Pozdnyakov Yu. M., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tkacheva O. N., Shalnova S. A.
Comorbidities in clinical practice.
Algorithms for diagnostics and treatment

Original articles

Arterial hypertension

Baev V. M., Agafonova T. Yu.
Pathogenetic role of the autonomic nervous system in arterial hypotension cardiac remodeling in young women

Deneka I. E., Rodionov A. V., Fomin V. V.
The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity

Myocardial infarction

Belov V. V., Menshchikov A. A.
Evaluation of the optimal values of cholesterol of high density lipoproteins in a cohort of men aged 40-59 with myocardial infarction (according to 30-year monitoring of the status of life)

Ischemic heart disease

Kasumova F. N., Faradzheva N. A., Mamedova R. N., Sultanova S. S.
Comparative characteristics of risk factors as predictors of coronary heart disease in women during an epidemiological and clinical examination

Diabetes mellitus

Beketova N. A., Kosheleva O. V., Vrzhesinskaya O. A., Kodentsova V. M., Sharafetdinov H. H., Plotnikova O. A., Pilipenko V. V., Alekseeva R. I., Leonenko S. N., Sokolnikov A. A.
Supply of vitamins for patients with type 2 diabetes and obesity in the autumn

Epidemiology and prevention

Zhidkova E. A., Gutor E. M., Kalinin M. R., Naygovzina N. B., Gurevich K. G.
Analysis of factors associated with the incidence of members of locomotive crews

Lebedeva D. I., Brynza N. S., Nyamtsu A. M., Reshetnikova Yu. S., Kniazheva N. N., Akarachkova E. S., Orlova A. S.
The results of implementation of specialized stroke units and educational programs aimed at the secondary prevention of stroke in Tyumen district

Клинический случай

Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

Клинический случай ятрогенного ускоренного атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования при многососудистом поражении коронарных артерий

Исследования

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Каретникова В. Н., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.

Распространенность электрокардиографических изменений в Кемеровской области по данным исследования ЭССЕ-РФ

Разное

Тепляков А. Т., Шилов С. Н., Попова А. А., Березикова Е. Н., Неупокоева М. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В.

Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии

Организация здравоохранения

Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Люцко В. В., Дежурный Л. И.

Деятельность и обеспеченность врачами-ревматологами в Российской Федерации, 2013-2017 гг

Толмачев Д. А., Сон И. М., Иванова М. А., Попова Н. М.

Укомплектованность амбулаторно-поликлинических отделений медицинских организаций врачами функциональной диагностики в РФ, 2012-2017 гг

Мнение по проблеме

Евсиков Е. М., Вечорко В. И., Теплова Н. В., Жапуева М. Х., Артамонова Н. Г.

Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей

Сенаторова О. В., Кузнецов В. А., Труфанов А. С. Отношение к здоровью и профилактике заболеваний — как показатель общественного здоровья

Обзор

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска

Clinical case

113 Molokhoev E. B., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.

Clinical case of iatrogenic accelerated atherosclerosis as a cause of relapse of angina pectoris in a patient with ischemic heart disease in the first year after angioplasty and stenting of multi-vessels lesions coronary arteries

Research

120 Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Karetnikova V. N., Mulerova T. A., Indukayeva E. V., Artamonova G. V.

Prevalence of electrocardiographic changes in Kemerovo region according to the data of the ESSE-RF study

Miscellaneous

127 Teplyakov A. T., Shilov S. N., Popova A. A., Berezikova E. N., Neupokoeva M. N., Grakova E. V., Kopeva K. V.

The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy

Healthcare management

134 Son I. M., Ivanova M. A., Sokolovskaya T. A., Liutsko V. V., Dezhurny L. I.

Activity and the density of rheumatologists in Russian Federation, 2013-2017

143 Tolmachev D. A., Son I. M., Ivanova M. A., Popova N. M.

Staffing of outpatient departments of medical organizations by doctors of functional diagnostics in the Russian Federation, in 2012-2017

Opinion on a problem

150 Evsikov E. M., Vechorko V. I., Teplova N. V., Zhapueva M. H., Artamonova N. G.

Factors and mechanisms of arterial hypertension development in patients with atherosclerosis of lower limb arteries

156 Senatorova O. V., Kuznetsov V. A., Trufanov A. S. Attitude to health and disease prevention of as a parameter of public health

Review

161 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ,
Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний,
Профессиональный фонд содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”

Рабочая группа: Оганов Р. Г. (Председатель) (Москва), Симаненков В. И.* (Научный координатор проекта), Бакулин И. Г. (Санкт-Петербург), Бакулина Н. В. (Санкт-Петербург), Барбараш О. Л. (Кемерово), Бойцов С. А. (Москва), Болдуева С. А. (Санкт-Петербург), Гарганеева Н. П. (Томск), Дощицин В. Л. (Москва), Каратеев А. Е. (Москва), Котовская Ю. В. (Москва), Лиля А. М. (Москва), Лукьянов М. М. (Москва), Морозова Т. Е. (Москва), Переверзев А. П. (Москва), Петрова М. М. (Красноярск), Поздняков Ю. М. (Москва), Сыров А. В. (Москва), Тарасов А. В. (Москва), Ткачева О. Н. (Москва), Шальнова С. А. (Москва).

Совет экспертов: Барбараш О. Л. (Кемерово), Бойцов С. А. (Москва), Денисов И. Н. (Москва), Лазебник Л. Б. (Москва), Лиля А. М. (Москва), Мартынов А. И. (Москва), Ткачева О. Н. (Москва).

Ключевые слова: сочетанные заболевания, мультиморбидность, коморбидность, факторы риска, гериатрическая коморбидность, алгоритмы диагностики, первичная и вторичная профилактика, рациональная полифармакотерапия, безопасность лечения.

Конфликт интересов: декларации об отсутствии конфликта интересов у членов рабочей группы, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте www.profmeforum.ru.

Финансирование. Рекомендации созданы при организационной поддержке Профессионального фонда содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”.

Благодарности. Выражаем благодарность за помощь в научном редактировании доценту Заугольниковой Т. В. (Москва).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

Поступила 04/12-2018
Получена рецензия 11/12-2018
Принята к публикации 24/12-2018



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: visimanenkov@mail.ru

[Оганов Р. Г. — академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г. н. с. ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0875-0773, Симаненков В. И.* — д. м. н., профессор, Заслуженный работник Высшей школы РФ, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-1956-0070, Бакулин И. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Президент МОО “Общество гастроэнтерологов и гепатологов “Северо-Запад”, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д. м. н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Барбараш О. Л. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бойцов С. А. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Генеральный директор ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Болдуева С. А. — д. м. н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Гарганеева Н. П. — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Дощицин В. Л. — профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8874-4108, Каратеев А. Е. — д. м. н., профессор, ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой”, ORCID: 0000-0002-1391-0711, Котовская Ю. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Лиля А. М. — д. м. н., профессор, Главный ревматолог Минздрава России, Генеральный директор ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой”, ORCID: 0000-0002-6068-3080, Лукьянов М. М. — к. м. н., в. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Морозова Т. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-3748-8180, Переверзев А. П. — к. м. н., ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России, ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ORCID: 0000-0001-7168-3636, Петрова М. М. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Поздняков Ю. М. — д. м. н., профессор, ГБУЗ МО “Жуковская ГКБ”, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7579-7830, Сыров А. В. — к. м. н., зав. отделением кардиологии ГБУЗ Консультативно-диагностического центра № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы, кафедра общей врачебной практики ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, ORCID: 0000-0002-2536-5781, Тарасов А. В. — к. м. н., врач кардиолог-аритмолог, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, директор ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России, ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2087-6483].

Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment

All-Russian fund "Association of general practitioners (family doctors) of Russian Federation", National medical Association for the Study of the Multimorbidity, Fund "PROFMEDFORUM"

Working group: Oganov R. G. (Chairman) (Moscow), Simanenko V. I. (Project Scientific Coordinator) (St. Petersburg), Bakulin I. G. (St. Petersburg), Bakulina N. V. (St. Petersburg), Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Boldueva S. A. (St. Petersburg), Garganeeva N. P. (Tomsk), Doshchitsin V. L. (Moscow), Karateev A. E. (Moscow), Kotovskaya Yu. V. (Moscow), Lila A. M. (Moscow), Lukyanov M. M. (Moscow), Morozova T. E. (Moscow), Pereverzev A. P. (Moscow), Petrova M. M. (Krasnoyarsk), Pozdnyakov Yu. M. (Moscow), Syrov A. V. (Moscow), Tarasov A. V. (Moscow), Tkacheva O. N. (Moscow), Shalnova S. A. (Moscow).

Expert Council: Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Denisov I. N. (Moscow), Lazebnik L. B. (Moscow), Leela A. M. (Moscow), Martynov A. I. (Moscow), Tkacheva O. N. (Moscow).

Key words: comorbidities, multimorbidity, risk factors, geriatric comorbidity, diagnostic algorithms, primary and secondary prevention, polypharmacotherapy, safety of treatment.

Conflicts of interest: declarations of conflicts of interest are available on the website www.profmедforum.ru.

Acknowledgements. The group of authors is grateful to docent Zaugolnikova T. V. (Moscow) for the help in scientific editing.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

Oganov R. G. ORCID: 0000-0003-0875-0773, Simanenko V. I. ORCID: 0000-0002-1956-0070, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021,

Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Boldueva S. A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Garganeeva N. P. ORCID: 0000-0002-7353-7154, Doshchitsin V. L. ORCID: 0000-0001-8874-4108, Karateev A. E. ORCID: 0000-0002-1391-0711, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Pereverzev A. P. ORCID: 0000-0001-7168-3636, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pozdnyakov Yu. M. ORCID: 0000-0002-7579-7830, Syrov A. V. ORCID: 0000-0002-2536-5781, Tarasov A. V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

Received: 04.12.2018 **Revision Received:** 11.12.2018
Accepted: 24.12.2018

Список сокращений

ААП — антиаритмические препараты	НЯ — нежелательные явления
АГ — артериальная гипертензия	ОБ — окружность бедра
АГТ — антигипертензивная терапия	ОКС — острый коронарный синдром
АД — артериальное давление	ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
АК — антагонист кальция	ОР — относительный риск
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОТ — окружность талии
АСТ — аспартатаминотрансфераза	ОХС — общий холестерин
БД — билиарная дисфункция	ОШ — отношение шансов
БKK — блокаторы кальциевых каналов	ПГ — простагландины
БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину	ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ГБ — гипертоническая болезнь	РГА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты	РЗ — ревматические заболевания
ГС — гериатрические синдромы	РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	СД — сахарный диабет
ДН — диспансерное наблюдение	СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЖА — желудочковые аритмии	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЖКБ — желчнокаменная болезнь	СН — сердечная недостаточность
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	СРК — синдром раздраженного кишечника
ЖТ — желудочковая тахикардия	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЗОЖ — здоровый образ жизни	ТИА — транзиторная ишемическая атака
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИМ — инфаркт миокарда	УКР — умеренные когнитивные расстройства
ИМТ — индекс массы тела	ФВ — фракция выброса
ИПП — ингибиторы протонной помпы	ФД — функциональная диспепсия
КГО — комплексная гериатрическая оценка	ФЖ — фибрилляция желудочков
КТ — компьютерная томография	ФК — функциональный класс
ЛВП — липопротеины высокой плотности	ФП — фибрилляция предсердий
ЛНП — липопротеины низкой плотности	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности	ХВГ — хронический вирусный гепатит
МНО — международное нормализованное отношение	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЦОГ — циклооксигеназа
МС — метаболический синдром	ЭКГ — электрокардиография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	ЭхоКГ — эхокардиография
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит	α -АБ — альфа-адреноблокатор
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты	β -АБ — бета-адреноблокатор
НПР — неблагоприятные побочные реакции	

Оглавление

Введение	8
Раздел 1 Факторы риска коморбидности	9
Раздел 2 Сердечно-сосудистая коморбидность	12
Раздел 3 Метаболический синдром	15
Раздел 4 Коморбидные состояния при неалкогольной жировой болезни печени	18
Раздел 5 Стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания (сосудистая коморбидность)	22
Раздел 6 Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов	26
Раздел 7 Психосоциальные факторы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	30
Раздел 8 Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и когнитивные нарушения	34
Раздел 9 Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях	38
Раздел 10 Нежелательные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: профилактика и лечение	38
Раздел 11 Коморбидные состояния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта	47
Раздел 12 Коморбидные состояния у лиц пожилого и старческого возраста	50
Раздел 13 Полифармакотерапия при коморбидных состояниях	54
Раздел 14 Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в общеклинической практике. Алгоритм действий врача в случае развития неблагоприятных побочных реакций	60
Заключение	62

Введение

В конце 2017г вышли в свет первые отечественные Рекомендации “Коморбидная патология в клинической практике” [1]. Приятно констатировать, что авторский коллектив получил значительное число положительных отзывов от врачей, отмечавших интегративную направленность Рекомендаций и их несомненную полезность для клиницистов.

В то же время появились и конструктивные критические замечания, а также предложения, касавшиеся общей структуры Рекомендаций, стиля изложения, содержания и качества иллюстративных материалов. Ряд врачей “первой линии” (участковых терапевтов и врачей общей практики) отмечали, что освоение и использование в повседневной работе всего массива научной информации, собранного в Рекомендациях, являются для них весьма затруднительными (в том числе и по временным затратам). Поскольку авторский коллектив всегда подчеркивал, что Рекомендации ориентированы прежде всего на нужды врачей “первой линии”, мы сочли необходимым прислушаться к прозвучавшей критике.

В этой связи возникла идея создания, на базе уже опубликованных Рекомендаций, новой работы, которая была нами названа **“Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения”**. Такое название предполагает четкую структурированность информации, максимальное сокращение эпидемиологических, статистических и патогенетических разделов и использование следующих основных форм представления материалов:

1. Таблицы с критериями тех или иных состояний. При необходимости к таблицам даются краткие комментарии.
2. Диагностические тесты. Приводится сам тест, а также краткая инструкция по его проведению, расшифровке результатов и интерпретации.
3. Лечебно-диагностические пошаговые протоколы. Даются указания на этапность обследования и обозначаются сферы ответственности врачей “первой линии” и “узких” специалистов.
4. Лечебно-диагностические блок-схемы и алгоритмы, пошагово описывающие последовательный процесс принятия врачом лечебно-диагностического решения.

Все представляемые информационные разделы учитывают Порядки оказания помощи соответствующим категориям пациентов, утвержденные МЗ РФ. Предлагаемая информация базируется на результатах исследований, выполненных в рамках медицины, основанной на доказательствах, отечественных и международных клинических рекомендациях и консенсусах. В данных Рекомендациях, для оценки уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций, использовались шкалы, предложенные Окс-

фордским центром доказательной медицины [2] (таблицы 1, 2).

Прежде чем перейти к обсуждению отдельных аспектов диагностики и лечения коморбидных заболеваний висцеральных систем, необходимо коснуться одной дискуссионной проблемы. Это терминология и классификация сочетанных заболеваний. Сразу отметим, что общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует. В нашей стране наиболее детально эти вопросы рассмотрены в руководстве “Старение. Профессиональный врачебный подход”, опубликованном в 2014г [3]. Авторами предлагается “развести” термины полиморбидность, коморбидность и мультиморбидность. Под **полиморбидностью** следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. **Коморбидность** — это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. **Мультиморбидность** — сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. При этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик. В последние годы именно термин “мультиморбидность” в отечественной и зарубежной литературе приобрел наибольшую популярность. Учитывая, что и в ранее опубликованных Рекомендациях, и в данных Алгоритмах авторы стремились выявить и описать ключевые патогенетические механизмы, обусловившие сосуществование нескольких болезней у одного пациента, мы сочли возможным сохранить в названии термин **коморбидность**. Однако, несомненно, вопросы терминологии требуют дальнейшего обсуждения. Столь же дискуссионными являются и вопросы классификации полиморбидных страданий. В опубликованной в 2018г статье Л.Б. Лазебника и Ю.В. Конева предлагается использовать следующие классификационные критерии: генетическая предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, гендерные характеристики, профиль заболеваний, социальные причины, коморбидный статус, локализация, этиология и патогенез [4]. Их анализ позволяет детально описать особенности развития и течения сочетанных заболеваний у конкретного больного. В то же время для практического врача требуется дальнейшая разработка классификационных характеристик сочетанных заболеваний, удобная для применения в повседневной клинической практике.

Нужно подчеркнуть, что для врачей общей практики и врачей-терапевтов “первой линии” данная публикация не является монографией и руководством. Совершенно не обязательно сразу освоить весь значительный объем информации, аккумулиро-

Таблица 1

Уровни достоверности доказательств

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным “золотым стандартом”	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный либо отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование “всё или ничего”
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным “золотым стандартом”	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование “исходов”; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований “случай-контроль”
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования “золотого стандарта” у всех испытуемых	Отдельное исследование “случай-контроль”
4	Исследование “случай-контроль” или исследование с некачественным либо не-независимым “золотым стандартом”	Серия случаев (и когортные исследования или исследования “случай-контроль” низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка “первых принципов”	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка “первых принципов”

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Уровни убедительности рекомендаций

A.	Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
B.	Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
C.	Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
D.	Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

ванный в Алгоритмах. Предлагается, что данная работа станет повседневным настольным справочником, к которому будут обращаться в ситуациях возникновения конкретных клинических проблем, связанных с ведением коморбидных пациентов.

Диагностика и ведение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Мы очень надеемся, что предлагаемая работа будет полезна в вашей практической деятельности, повысит ее эффективность и в конечном счете послужит на благо наших с вами пациентов.

Раздел 1. Факторы риска коморбидности

Понятие “фактор риска” получило широкое распространение после публикации результатов первого эпидемиологического исследования, проведенного в американском городке Фремингем [5]. Современные представления убеждают нас, что лучшим подходом является использование модели множественного или суммарного риска, т.е. множество факторов риска может влиять на развитие как

одного, так и нескольких заболеваний [6]. Это означает, что кроме специфических, причинных факторов риска развития того или иного состояния имеются такие общие, которые могут приводить к развитию полипатии (коморбидности), иначе говоря, факторы риска коморбидности [7].

Какие характеристики должны иметь факторы риска, чтобы привлечь внимание врача?

1. Доказана сильная связь факторов риска с заболеванием или изучаемым состоянием.

2. Высокая распространенность рассматриваемых факторов риска.

3. Разработаны научно обоснованные и эффективные методы профилактики и коррекции, учитывающие данные факторы риска.

4. Факторы влияют не на одно, а на несколько заболеваний.

Речь идет о традиционных и поведенческих факторах риска, хорошо изученных и плохо корректируемых, зачастую из-за малого внимания, которое уделяется врачом и пациентом их наличию. Важно помнить, что это так называемые модифици-

Таблица 3

Ассоциации между факторами риска и основными хроническими заболеваниями [7]

Фактор риска	Заболевания					
	Сердечно-сосудистые заболевания	Сахарный диабет 2 типа	Онкологические заболевания	Болезни органов дыхания	Хроническая болезнь почек	Неалкогольная жировая болезнь печени
Артериальная гипертензия	+	+			+	+
Курение	+	+	+	+	+	+
Злоупотребление алкоголем	+	+	+		+	
Нарушение обмена липидов	+	+	+		+	+
Ожирение	+	+	+	+	+	+
Неправильное питание	+	+	+	+	+	+
Низкая физическая активность	+	+	+	+	+	+
Повышенная гликемия	+	+				+

Таблица 4

Относительно безопасные значения факторов риска

Фактор	Относительно безопасные значения	Примечания
Артериальное давление, мм рт.ст.	<140/90 и >115/70	У лиц старше 65 лет норма может быть <150/90
Общий холестерин, ммоль/л	<5,0 при низком риске, <3,5 при высоком и <3,0 при низком риске	Классификация риска согласно Европейским рекомендациям (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и Российским (2018)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	<3,0 при низком риске, <2,5 при высоком и <1,8 при низком риске	Классификация риска согласно Европейским рекомендациям (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и Российским (2018)
Глюкоза, ммоль/л	<5,6 — капиллярная кровь, 6,1 — венозная кровь	Рекомендации Американской диабетической ассоциации, Всемирной организации здравоохранения
С-реактивный белок, мг/дл	<3,0	При значениях больше 10,0 провести санацию очагов хронической инфекции
Потребление овощей (кроме картофеля) и фруктов	Ежедневно, не менее 5 порций или 400 г	Овощи и фрукты могут быть замороженные, вяленые, отварные (но не варенье, не соки, кроме “фреш”)
Потребление соли	Не более 5 г NaCl или 2 г Na	1 чайная ложка соли содержит 5 г NaCl
Потребление рыбы	Не менее 2 раз в неделю	Рыба жирных сортов (палтус, лосось и т.п.) 11 раз в неделю
Потребление сахара	Не более 50 г	1 кусочек сахара содержит 5-7 г, так же как чайная ложка с горкой и без горки соответственно
Потребление насыщенного жира	Сливочное масло до 10 г	
Потребление алкоголя	Не более 24 г чистого этанола или 2 “динков” в день для мужчин. Не более 12 г чистого этанола или 1 “динка” в день для женщин	1 стандартный “динк” содержит 10 г чистого алкоголя или 12,7 мл, что составляет: 30 мл (40% алк.) водки/виски/коньяка; 250 мл пива (5% алк.); 100 мл вина (13% алк.)
Физическая активность	Не менее 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической активности в неделю или 10 000 шагов в день	Умеренная физическая активность — до легкой испарины; интенсивная физическая активность — до пота
Курение	Полный отказ	Нет безопасной сигареты

руемые факторы риска, а значит, их можно корректировать. Основные шесть хронических неинфекционных заболеваний и семь факторов риска представлены в таблице 3.

Обращает на себя внимание, что практически каждый из известных факторов риска ассоциируется с большинством из представленных заболева-

ний. Наибольшее число ассоциаций между болезнями и модифицируемыми факторами риска демонстрируют поведенческие факторы риска и ожирение. Отсюда следует, что коморбидность не есть обязательное состояние, которое характерно для стареющего населения. Коморбидность прежде всего результат поведения индивидуума (больного,

Таблица 5

Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Заболевания	Баллы
Возраст	1
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (перебегающая хромота, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Диффузные заболевания соединительной ткани	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без органических поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или пареплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с органическими поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острые и хронические лимфо- и миелолейкозы	3
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
Синдром приобретенного иммунодефицита	6
Сумма баллов	

пациента) и, как правило, формируется в молодом возрасте.

Какой практический вывод следует из этого? Необходимо как можно раньше выявлять факторы риска. В амбулаторной карте, электронной истории болезни должны быть указаны уровни факторов риска. Врач, медицинская сестра, регистратор должны проводить регулярную проверку наличия в истории указаний на факторы риска и их динамику в зависимости от возраста: один раз в год, один раз в 3 года, один раз в 5 лет. Краткое профилактическое консультирование врач должен проводить при любом визите пациента, делая это независимо от возраста пациента и числа сопутствующих состояний.

Существуют ли “нормальные” значения факторов риска? Вряд ли уместно говорить об этом, но относительно безопасные уровни факторов риска представлены в таблице 4.

Практически каждый фактор риска имеет конкретное количественное описание, основанное на последних европейских и российских рекомендациях. Оценка нормальных значений биологических факторов риска предполагает, что их так называемый норматив зачастую определяется как целевой уровень в зависимости от категории риска, к которой принадлежит больной. Важно помнить, что коморбидный пациент, как правило, относится

к категории высокого и чаще всего к категории очень высокого риска. А “нормативы” таких поведенческих факторов риска, как низкая физическая активность или потребление алкоголя, определяет врач в зависимости от состояния больного.

Врач первичного звена должен четко представлять прогноз заболеваний, который является основой формирования плана лечебных и профилактических мероприятий. Для больных с множественной сочетанной патологией прогноз является наиболее важным. В практическом здравоохранении используется множество калькуляторов прогноза коморбидных пациентов. Наиболее известен индекс М. Charlson, который представляет собой оценку сопутствующих состояний в баллах [8]. Сумма баллов колеблется от 0 до 40 и используется для прогнозирования смертности. Для получения общей оценки суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д.). Шкала Charlson представлена в таблице 5.

Отличие индекса Charlson — возможность использования оценки возраста пациента и определения смертности пациентов, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах — 26%, при 3-4 баллах — 52%, а при сумме более

Таблица 6

Коморбидность при ССЗ и состояниях у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

Коморбидность	ИБС, частота (%)	ХСН, частота (%)	ФП, частота (%)	Инсульт, частота (%)
АГ	81,3	85,6	84,5	89,0
Гиперлипидемия	69,1	62,6	64,4	69,9
ИБС	—	72,1	63,5	58,1
Диабет	41,7	47,1	37,1	41,5
ХСН	36,3	—	50,9	37,2
ХБП	30,2	44,8	34,4	35,2

Примечание: адаптировано из: DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014 Aug;52(8):688-94. doi:10.1097/MLR.000000000000166. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 7

Наиболее частые сочетания при наличии 2 и 3 ССЗ/состояний у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

Два заболевания/состояния	Частота (%)
АГ + гиперлипидемия	57,2
АГ + ИБС	36,8
АГ + диабет	32,7
ИБС + гиперлипидемия	31,3
Три заболевания/состояния	Частота (%)
АГ + ИБС + гиперлипидемия	35,8
АГ + гиперлипидемия + диабет	31,7
АГ + диабет + ИБС	21,5

Примечание: адаптировано из: Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

5 баллов — 85%. Например, больной 55 лет с суммой баллов 2 по шкале Charlson, добавляем 1 балл за то, что возраст больного превышает 40 лет, но не достигает 60. Таким образом, общая сумма баллов — 3, что соответствует прогнозу 52%.

Раздел 2. Сердечно-сосудистая коморбидность

Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т.е. сердечно-сосудистой коморбидностью [9]. Это предъявляет дополнительные требования к наблюдению и лечению данной категории больных. В рамках настоящих клинических Рекомендаций рассматриваются наиболее распространенные и социально значимые из них: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП). Кроме того, необходимо учитывать наличие сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ССЗ, так как они во многом определяют риск сер-

дечно-сосудистых осложнений и выбор медикаментозной терапии.

Распространенность коморбидности значительно увеличивается после 65 лет. По данным литературы, у большинства пациентов с вышеуказанными диагнозами (65-90%) имеется сердечно-сосудистая коморбидность (таблица 6).

Наиболее частые комбинации при наличии 2 и 3 заболеваний/состояний представлены в таблице 7.

Общая характеристика пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

Сердечно-сосудистая коморбидность — это наличие у пациента двух и более ССЗ и патологических состояний [10]. По данным регистра РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области), в амбулаторной практике такие пациенты суммарно составляют 78% случаев обращения пациентов по поводу ССЗ. Важно подчеркнуть, что по данным амбулаторных российских регистров доля лиц с АГ среди пациентов, обращающихся в поликлиники по поводу ССЗ, составляет более 90%. Именно поэтому в данных рекомендациях будут прежде всего представлены особенности медикаментозной терапии при наиболее частых вариантах сердечно-сосудистой коморбидности, включающей АГ.

Диспансерное наблюдение пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

Диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с множественными ССЗ является принципиально важным компонентом системы медицинской профилактики помощи населению. Для практического ведения (диспансерного наблюдения) данной категории больных в амбулаторной практике важно выделить ключевое заболевание, определяющее прогноз жизни. В зависимости от тяжести заболевания, резистентности к проводимой терапии может потребоваться наблюдение нескольких специалистов (врач общей практики/терапевт, кардиолог, невролог и т.д.).

Подробная информация нормативного и рекомендательного характера представлена в приказе

Минздрава России № 1344н “Об утверждении порядка диспансерного наблюдения” и методических рекомендациях “Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития” под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина 2014г [11].

Особенности ДН у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью:

1. Множественные показания к ДН.
2. Множественность целевых показателей, которых необходимо достичь в ходе наблюдения и лечения:

- целевой уровень АД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) при АГ;
- целевые значения показателей липидного профиля на фоне липидснижающей терапии при ИБС и других клинических проявлениях атеросклероза, при дислипидемии;
- целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) при лечении варфарином больных с ФП.

При оценке качества лечения следует оценивать процент достижения целевого результата для всей совокупности целевых показателей.

3. Более высокая значимость:

- междисциплинарного взаимодействия в ходе ДН;
- приверженности медикаментозному лечению;
- применения комбинированных лекарственных препаратов;
- использования ресурса льготного лекарственного обеспечения;
- регулярности плановых визитов в поликлинику и наличия индивидуального плана ДН;
- преемственности между амбулаторными и госпитальными этапами лечения (при наличии госпитализаций по поводу ССЗ за период ДН);
- использования самоконтроля АД, возможности применения дистанционных методов мониторинга целевых показателей, дистанционного консультирования специалистами поликлиники.

Критерии эффективности ДН пациентов с множественными ССЗ:

- снижение доли случаев экстренной госпитализации по поводу ССЗ, вызовов скорой медицинской помощи;
- доля лиц с АГ и достижением на фоне АГТ целевого артериального давления (АД) (критерий стойкого достижения целевого АД по данным самоконтроля — усредненный уровень АД менее 135/85 мм рт.ст. с определением АД каждый день утром (дважды с интервалом 1-2 мин) и вечером (дважды с интервалом 1-2 мин));
- доля лиц с дислипидемией, у которых достигнуты на фоне терапии целевые значения

показателей липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП));

- доля лиц с достижением целевых значений МНО (при назначении антикоагулянтной терапии варфарином больным с ФП; критерий: $\geq 60\%$ — значение показателя находится в целевом диапазоне);
- доля лиц с впервые выявленными ССЗ и развитием их осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт) в ходе ДН.

Диагностические подходы принципиально не отличаются при наличии/отсутствии коморбидности. Важным является первоочередное использование методов диагностики с несколькими показаниями к их применению при ССЗ (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), измерение АД, клинический анализ крови, липидного профиля, уровня креатинина, глюкозы, электролитов в крови и др.). Это позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс при сердечно-сосудистой коморбидности, определить показания к последующему применению более сложных специфических методов с меньшим числом показаний к их осуществлению. Таким образом, при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение методам лабораторной и функциональной диагностики с множественностью показаний к их применению.

Медикаментозная терапия пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

При сердечно-сосудистой коморбидности, с ростом числа ССЗ и их осложнений, увеличивается число показаний к назначению ряда групп лекарственных препаратов. При множественности показаний к медикаментозному лечению ССЗ и их осложнений важно выделять **обязательные показания** (на основании доказанного благоприятного действия на прогноз конкретной группы лекарственного препарата без адекватного варианта замены на лекарственный препарат другой группы) и **показания к возможному применению** (доказанное благоприятное действие на прогноз, клиническое течение ССЗ, качество жизни пациента, наличие возможности адекватной замены на лекарственный препарат другой группы). Возможное показание может быть предпочтительным в случае, если препарат данной группы одновременно показан и для лечения другой сердечно-сосудистой патологии у конкретного пациента. Таким образом, в дополнение к обязательным назначениям при коморбидности (в т.ч. при сердечно-сосудистой) предпочтительным является комбинированное применение лекарственных препаратов, для которых имеются множественные (два и более) показания к возможному их назначению. На рисунке 1 представлены возможные сочетания лекарственных препаратов у пациентов с коморбидной патологией.

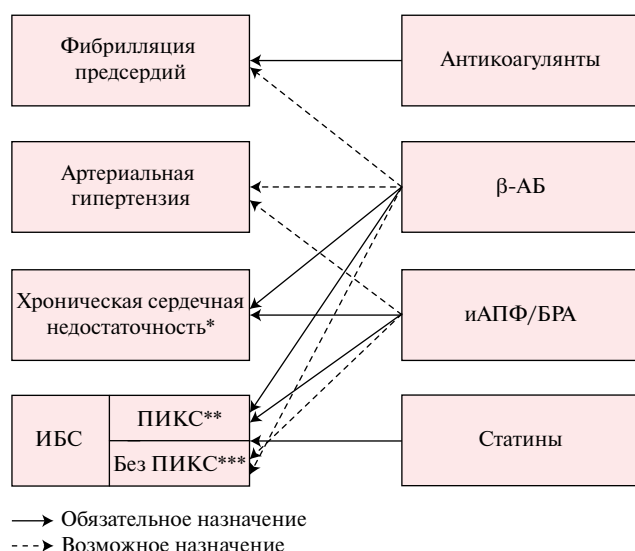


Рис. 1. Сочетание обязательных и возможных показаний к назначению антиагрегантов, β-АБ, иАПФ и статинов больным с сочетанием АГ, ИБС, ХСН.

Примечание: * — обязательное назначение при ХСН с ФВ <40%, возможное — при ФВ ≥40%. ** — обязательное назначение при ПИКС. *** — возможное. БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Артериальная гипертензия

В 2018г были опубликованы новые Европейские рекомендации по лечению АГ, вызвавшие значительный интерес отечественных клиницистов [12]. Наряду с приверженностью ко многим положениям, разработанным в предыдущие годы (классификация АГ, факторы риска и ассоциированные заболевания, подходы к комбинированной медикаментозной терапии и др.), в них даются новые критерии по уровням АД, с которых надо начинать лечение у больных различных возрастных групп (18-65 лет — 140/90 мм рт.ст. и более; 65-79 лет — 140/90 мм рт.ст. и более; 80 лет и старше — 160/90 мм рт.ст. и более). При высоком/нормальном АД (130-135/85-89 мм рт.ст.) медикаментозная терапия обычно не рекомендуется.

Целевой уровень систолического АД должен быть меньше 140 мм рт.ст., а диастолического — меньше 90 мм рт.ст. у всех пациентов с АГ независимо от возраста и коморбидности. У больных в возрасте до 65 лет оптимальным является систолическое АД 120-129 мм рт.ст., в возрасте 65 лет и старше — 130-139 мм рт.ст. Данные рандомизированных клинических исследований показали улучшение прогноза (снижение общей смертности, сердечно-сосудистых осложнений, инсульта и др.) при этих уровнях АД.

Антагонисты кальция (АК), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны), диуретики являются антигипертензивными препаратами первого ряда в большинстве клинических ситуаций. Бета-адреноблокаторы (β-АБ) могут быть добавлены к лечению в случае специфических показаний, таких как ХСН, ИБС, аритмии. Подчеркивается, что β-АБ в меньшей степени снижают риск развития инсульта в сравнении с препаратами первого ряда. Препаратами резерва для лечения резистентной АГ являются спиронолактон и альфа-адреноблокаторы (α-АБ). Ключевую роль играют не только показания, но и противопоказания для назначения различных групп антигипертензивных препаратов (таблицы 8 и 9). С учетом отсутствия абсолютных противопоказаний назначение дигидропиридиновых АК должно рассматриваться у коморбидных пациентов с АГ в первую очередь.

Медикаментозная терапия при сочетании АГ, ИБС и ХСН:

— Не менее одного антигипертензивного препарата из групп иАПФ/блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА), АК, диуретиков.

— иАПФ/БРА, β-АБ при ИБС (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) и ХСН (при фракции выброса (ФВ) <40%).

— Антиагреганты при документированной ИБС, в т.ч. двойная антиагрегантная терапия в течение 12 мес. после острого коронарного синдрома (ОКС), в течение 6-12 мес. после чрескожного коронарного вмешательства без ОКС.

Таблица 8

Антигипертензивная терапия у коморбидных пациентов

Этапы АГТ	АГ + ИБС	АГ + ХСН (ФВ <40%)	АГ + ФП
Этап 1	1. иАПФ/БРА + β-АБ/АК 2. АК + Д/β-АБ 3. β-АБ + Д	иАПФ/БРА + Д + β-АБ	иАПФ/БРА + β-АБ/АКнд β-АБ + АКд
Этап 2	Тройная комбинация лекарственных препаратов	иАПФ/БРА + Д + β-АБ + ААР	1. иАПФ/БРА + β-АБ + АКд/Д 2. β-АБ + АКд + Д
Этап 3	Тройная комбинация + ААР или β-АБ/α-АБ	—	—

Примечание: ААР — антагонист рецепторов к альдостерону (спиронолактон или эплеренон), АК — антагонист кальция, АКд — антагонист кальция дигидропиридиновый, АКнд — антагонист кальция недигидропиридиновый, Д — диуретик (тиазидный/тиазидоподобный; при ХСН, ХБП возможно назначение петлевого диуретика).

Таблица 9

Противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов

Группы препаратов	Противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра
β-АБ	Бронхиальная астма Брадикардия меньше 60 в минуту Синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада высокой степени
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Нет
Пульсурежающие антагонисты кальция	Сниженная систолическая функция левого желудочка (ФВ <40%) Брадикардия меньше 60 в минуту Синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада высокой степени
иАПФ	Беременность Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий Ангioneвротические отеки в анамнезе
БРА (сартаны)	Беременность Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий

Примечание: β-АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ФВ — фракция выброса.

— Статины при документированной ИБС, атеросклерозе, после ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

— Спиринолактон при резистентной АГ и ХСН (при ФВ <40%).

Аспирин не эффективен и не должен назначаться для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В случае сочетания ФП и ОКС с коронарным стентированием проводится тройная антитромботическая терапия (аспирин + клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) 1-6 мес., затем двойная (аспирин или клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) до 12 мес. При ОКС без стентирования — двойная антитромботическая терапия (аспирин или клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) в течение 12 мес. При плановом стентировании (без ОКС) — тройная антитромботическая терапия на протяжении 1 мес. с последующей двойной в течение 6-12 мес. В дальнейшем продолжается терапия антикоагулянтами в стандартных дозах, а антиагреганты отменяются. Длительность терапии может изменяться в зависимости от степени риска ишемических и геморрагических осложнений.

У коморбидных пациентов особое значение имеет приверженность лечению и возможность ее оценки в динамике. Недостаточная приверженность к терапии имеет более выраженное негативное влияние на прогноз у коморбидных пациентов. Для оценки приверженности к лечению в амбулаторно-поликлинической практике целесообразно использовать простой валидизированный опросник Мориски-Грина (вариант с 4 вопросами) на визите в поликлинику либо путем опроса по телефону.

Ниже приведены текст опросника и критерии оценки полученных результатов.

Шкала оценки приверженности Мориски-Грина [13]:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств?
3. Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли вы следующий прием?

За каждый ответ “Нет” начисляется 1 балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, находятся в группе риска по развитию неприверженности.

При нарастании выраженности коморбидности возрастает роль льготного лекарственного обеспечения, в частности в связи с возрастающей стоимостью многокомпонентной медикаментозной терапии, что имеет существенное значение для пациентов (особенно пенсионного возраста, которые составляют большинство случаев сердечно-сосудистой мультиморбидности). Следует шире использовать дистанционное консультирование коморбидных пациентов с АГ специалистами поликлиники (по телефону) с возможностью коррекции схемы АГТ и фиксации этих изменений в амбулаторной карте (дистанционная коррекция схемы АГТ).

Раздел 3. Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) — это не заболевание, а совокупность расстройств, предраспола-

Таблица 10

Критерии диагностики метаболического синдрома [15]

Основной	
Абдоминальное ожирение	Окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин
Дополнительные	
АГ	АД >140/90 мм рт.ст.
Повышение уровня триглицеридов	>1,7 ммоль/л
Снижение концентрации ХС ЛВП	<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин
Повышение концентрации ХС ЛНП	>3,0 ммоль/л
Гипергликемия натощак	Глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л
Наличие у пациента абдоминального ожирения и любых двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики метаболического синдрома	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

гающих к развитию серьезной сердечно-сосудистой патологии и СД (таблица 10). Практическое значение выделения МС заключается в том, что воздействие на его компоненты является основой для мероприятий по первичной профилактике ССЗ [14].

При развитии МС наблюдается 5-кратное увеличение риска СД 2 типа и 2-кратное повышение риска развития ССЗ в течение последующих 5-10 лет. Кроме того, у пациентов с МС в 2-4 раза увеличивается риск инсульта, в 3-4 раза — ИМ, в 2 раза повышается риск смерти от этих заболеваний по сравнению с пациентами без МС вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых событий [15].

Принципы лечения метаболического синдрома

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные методы — рациональное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т.е. формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) [16]. При недостаточной эффективности немедикаментозного лечения приступают к лекарственной терапии имеющихся компонентов МС (таблица 11).

Лечение артериальной гипертензии

Шаг 1. Немедикаментозное лечение: снижение веса, регулярные физические нагрузки, исключение курения и алкоголя. Немедикаментозное лечение АГ у пациентов с МС представляется исключительно важным, так как снижение веса само по себе приводит к понижению АД.

Шаг 2. Медикаментозное лечение.

Принципы медикаментозного лечения АГ у пациентов с МС такие же, как у всех больных с АГ, и зависят от степени и стадии АГ, наличия факторов риска и ассоциированных состояний [17, 18]. Однако подходить к назначению антигипертензивных препаратов в этой популяции рекомендуется особенно тщательно, так как некоторые из лекарственных средств способствуют усилению метаболических нарушений. Предпочтительно

использовать антигипертензивные препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшить чувствительность к инсулину. К таким средствам относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА, иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые), а также агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов. Эти группы лекарств не влияют негативно на липидный и углеводный обмен и показали свою высокую эффективность в снижении АД и улучшении прогноза при АГ, в том числе — уменьшении новых случаев развития СД 2 типа.

Степень 1 — препараты первой линии при МС: БРА, иАПФ и БКК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые). При неэффективности монотерапии довольно рано проводится комбинированная терапия: БРА + БКК, иАПФ + БКК. Сочетание иАПФ и БРА не рекомендуется.

Степень 2 — при неэффективности вышеуказанных комбинаций добавляются агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), или мочегонные (индапамид, хлорталидон, гипотиазид), или кардиоселективные β-АБ (небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат медленного высвобождения), или препараты этой же группы с вазодилатирующими свойствами: небиволол и неселективный β-АБ — карведилол.

Степень 3 — у пациентов с МС, протекающим с резистентной АГ, проводят многокомпонентную гипотензивную терапию указанными выше препаратами с обязательным включением блокаторов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон или верошпирон).

Степень 4 — реже назначаются α-АБ (доксазозин, празозин), которые также снижают инсулинорезистентность, улучшают углеводный и липидный обмен, но могут вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем их целесообразно комбинировать с β-АБ.

Таблица 11

Стратегии вмешательства в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛНП

Суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровни ХС ЛНП				
	<70 мг/дл <1,8 ммоль/л	От 70 до <100 мг/дл От 1,8 до <2,6 ммоль/л	От 100 до <155 мг/дл От 2,6 до <4,0 ммоль/л	От 155 до <190 мг/дл От 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл ≥4,9 ммоль/л
<1	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 до <10, или высокий риск	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10, или очень высокий риск	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: ЗОЖ — здоровый образ жизни, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

При многокомпонентной терапии предпочтительнее использовать фиксированные комбинации. Необходимо следить за потреблением соли и использованием препаратов, которые повышают АД: нестероидные противовоспалительные средства, гормоны и др.

Вопрос о назначении дезагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ при МС и АГ окончательно не решен. При очень высоком сердечно-сосудистом риске (риск по шкале SCORE более 10%) следует рассмотреть вопрос о назначении ацетилсалициловой кислоты при условии хорошего контроля АД. При наличии факторов риска эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ацетилсалициловая кислота может назначаться под “прикрытием” ингибиторов протонной помпы (ИПП) и/или ребамипида — универсального гастроэнтеропротектора. Клопидогрел

рекомендуется как альтернативная антитромботическая терапия при непереносимости аспирина.

Дислипидемии

Гиполипидемическая терапия при МС также проводится по общим принципам, с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска.

Шаг 1. Снижение веса, рациональное питание, определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Шаг 2. У пациентов с МС, как правило, имеется высокий сердечно-сосудистый риск (риск по шкале SCORE 5-10%), поэтому показано медикаментозное лечение и в первую очередь применение статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) с достижением целевого уровня ЛНП 2,6 ммоль/л и ниже или снижения уровня ЛНП на 50% от исходного, если до назначения статинов он находился в пределах 2,6-5,1 ммоль/л.

Таблица 12

Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидные состояния

Заболевание	Подклассы	Наиболее частые сопутствующие заболевания
Неалкогольная жировая болезнь печени	Неалкогольная жировая дистрофия печени	Алкогольная жировая болезнь печени
	Простой стеатоз	Лекарственная жировая болезнь печени
	Стеатоз и лобулярное воспаление легкой степени	Жировая дистрофия печени, связанная с гепатитом С (генотипа 3)
	НАСГ	Другие
	Ранняя стадия НАСГ: отсутствие фиброза или фиброз легкой степени (F0-F1)	Гемохроматоз Аутоиммунный гепатит Целиакия
	НАСГ с фиброзом: выраженный ($\geq F2$) или тяжелый ($\geq F3$, образование мостиков) фиброз	Болезнь Вильсона А/гипобеталипротеинемия, липоатрофия
	НАСГ-цирроз (F4)	Гипофункция гипофиза, гипотиреоз
	Гепатоцеллюлярный рак	Голодание, парентеральное питание Врожденные нарушения обмена (болезнь Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы))

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Шаг 3. Интенсификация снижения ХС ЛНП может быть достигнута добавлением эзетимиба, механизм действия которого заключается в нарушении абсорбции холестерина.

Шаг 4. При невозможности достичь целевых уровней ЛНП или сохраняющемся высоком уровне триглицеридов назначаются фибраты (фенофибрат, гемфиброзил). Фенофибрат (но не гемфиброзил) можно комбинировать со статинами. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Препараты никотиновой кислоты и секвестранты желчных кислот для длительного лечения при МС не рекомендуются.

Нарушение толерантности к глюкозе

Шаг 1. Рациональное питание с ограничением высокоусвояемых углеводов и животных жиров, физические нагрузки.

Шаг 2. Лекарственная терапия (препарат выбора — метформин, возможно использование акарбозы). Эффективность новых поколений сахароснижающих препаратов у больных с МС не изучалась.

Ожирение

Шаг 1. Снижение веса с помощью немедикаментозных методов лечения (диета, физические нагрузки) до достижения индекса массы тела (ИМТ) 20–25 кг/м², окружность талии (ОТ) менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин [18].

Шаг 2. Медикаментозное лечение (орлистат, метформин, акарбоза, лираглутид).

Шаг 3. Бариатрическая хирургия.

Раздел 4. Коморбидные состояния при неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отлича-

ющим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит факт отсутствия употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [17]. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с МС [18, 19]. Ряд авторов считают, что НАЖБП является печеночным компонентом МС. НАЖБП, как правило, сочетается с рядом коморбидных состояний. Наиболее частые из них представлены в таблице 12.

Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- ожирение;
- СД 2 типа;
- дислипидемия;
- МС.

Кроме того, повышать риск НАЖБП могут следующие ассоциированные заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена.

Для НАЖБП характерна атерогенная дислипидемия, включающая:

- гипертриглицеридемию;
- повышение уровня ХС ЛНП;
- снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП);
- повышение уровня апо-В;
- увеличение содержания атерогенных малых плотных частиц ЛНП;
- высокий уровень свободных жирных кислот в плазме крови.

При НАЖБП на фоне МС обнаруживаются:

- избыточная масса тела (ИМТ $>27 \text{ кг/м}^2$);
- увеличение ОТ (более 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- АГ;
- гипергликемия натощак ($>100 \text{ мг/дл}$);
- повышение уровня триглицеридов в сыворотке ($>150 \text{ мг/дл}$);
- низкий уровень ХС ЛВП ($\leq 40 \text{ мг/дл}$ у мужчин, $\leq 50 \text{ мг/дл}$ у женщин).

Пошаговый план обследования пациентов с подозрением на наличие НАЖБП [1]:

Шаг 1. Оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ).

Если талия пациента превышает 80 и 94 см соответственно у женщин и мужчин, надо подумать о возможности увеличения висцеральной жировой ткани, что служит основой для липолиза и освобождения большого пула свободных жирных кислот, которые устремляются в печень по воротной вене. Для диагностики ожирения необходимо рассчитывать ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$.

- В норме ИМТ 20–25 кг/м^2 .
- При избыточной массе ИМТ 25–29,9 кг/м^2 .
- При ожирении I степени ИМТ 30–34,9 кг/м^2 .
- При ожирении II степени ИМТ 35–39,9 кг/м^2 .
- При ожирении III степени ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$.

Для установления типа ожирения производят измерение трех показателей: ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ. ОТ измеряется в положении стоя на уровне пупка — на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОБ измеряют на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для абдоминального (висцерального) ожирения характерно:

- ОТ у женщин больше 80 см, у мужчин — больше 94 см,
- ОТ/ОБ у мужчин больше 1,0, у женщин — больше 0,85.

Шаг 2. Клинический и биохимический анализы крови.

Основное внимание следует уделить оценке уровня печеночных ферментов, общего билирубина, альбумина. Если уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышен, необходимо провести дифференциальный диагноз заболеваний, которые могут проявляться гиперферментемией. С этой целью целесообразно исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV; при выявлении последних — исследование HBV-DNA, HCV-

RNA). При подозрении на аутоиммунное повреждение печени следует оценить уровень антител (ANA, ASMA, AMA).

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4–5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5). Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, но нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень γ -глутамилтрансферазы повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в 2 раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня щелочной фосфатазы наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза).

Шаг 3. Определение уровня глюкозы, инсулина в крови натощак и расчет показателя HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Проявлением СД служит повышение глюкозы более 6,1 ммоль/л натощак, более 11,1 ммоль/л при случайном определении. Инсулинорезистентность характеризуется повышением содержания инсулина в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы.

Для выявления инсулинорезистентности можно использовать следующие показатели:

1. Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное определение уровня С-пептида в крови подтверждает полученный результат.

2. Гомеостатическая модельная оценка — расчет показателя HOMA-IR по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. При инсулинорезистентности HOMA-IR $>2,7$.

3. Индекс Саго — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс менее 0,33.

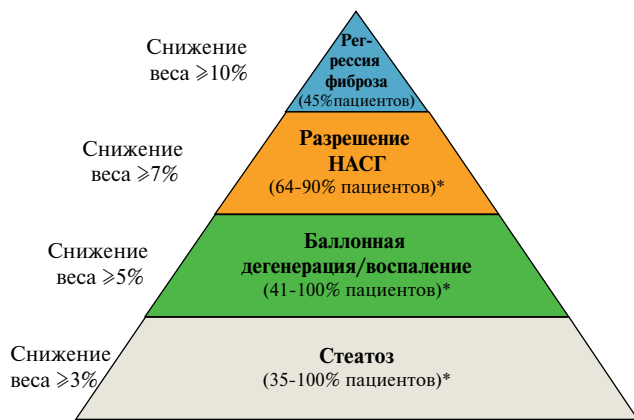


Рис. 2. Снижение веса приводит к регрессии стеатоза, фиброза и разрешению неалкогольного стеатогепатита (адаптировано из: Hannah WN, et al. Clin Liver Dis. 2016;20:339-50).

Примечание: * — в зависимости от снижения веса. НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Шаг 4. Исследование липидного профиля (триглицериды, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС ЛВП).

Лица, страдающие НАЖБП, относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска. Именно поэтому для них важно знать целевые значения ОХС и ХС ЛНП. Для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска необходимо добиваться значений ЛНП ниже 2,5 ммоль/л, а ОХС — ниже 4,5 ммоль/л.

Шаг 5. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Признаками жировой дистрофии печени по данным УЗИ считаются следующие признаки:

- диффузное увеличение “яркости” печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30%. В диагностике НАЖБП можно использовать такие методы визуализации печени, как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП выступают:

- снижение рентгеноплотности печени, которая в норме составляет 50-75 HU, на 3-5 HU;
- рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с печеночной тканью.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интен-

сивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира. Методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Шаг 6. Если при применении всех перечисленных диагностических методов в правомочности диагноза НАЖБП все же остаются сомнения, необходимо проведение биопсии печени — метода, позволяющего с высокой степенью достоверности провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Лечение неалкогольной жировой болезни печени

Модификация образа жизни

Во всех случаях необходимо начинать с модификации образа жизни. Продемонстрировано, что диета и физические нагрузки не только способствуют снижению массы тела, повышению инсулиновой чувствительности, но и улучшают гистологическую картину у больных НАЖБП, уменьшают выраженность воспаления при НАСГ.

Доказано, что даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается значительным снижением активности печеночных ферментов и регрессом воспалительных изменений в печени. Необходимо добиваться плавного снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5-1,0 кг в неделю. Влияние снижения веса на течение НАЖБП показано на рисунке 2.

Пациентам с НАЖБП рекомендуется ежедневная физическая активность. Умеренные аэробные нагрузки, например ежедневная ходьба в среднем темпе не менее 30 мин с достижением 12 тыс. шагов в сутки, способствуют снижению массы тела и уменьшению выраженности стеатоза печени.

При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела: орлистат и лираглутид под торговым наименованием Саксенда в суточной дозе 3 мг. Мы приводим торговое название данного лекарственного средства в связи с тем, что только такая дозировка зарегистрирована и в США FDA, и в нашей стране для применения у пациентов с ожирением и без СД 2 типа.

При наличии морбидного ожирения с ИМТ более 40 кг/м², неэффективности терапевтических мер по снижению массы тела возможно применение хирургических методов лечения ожирения. Наиболее часто применяемые бариатрические операции: “слив” (рукавная гастропластика) и бандажирование желудка.

Таблица 13

Медикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени в условиях коморбидности

Клинические ситуации	Препараты
Прогрессирующее течение НАЖБП	Пиоглитазон, 30 мг/сут. Токоферола ацетат, 800 МЕ/сут.
НАЖБП с ожирением	Орлистат, 360 мг/сут.
НАЖБП с сахарным диабетом 2 типа	Инсулиновые сенситайзеры (метформин, тиазолидиндионы, пиоглитазон); антагонисты GLP-1: лираглутид, эксенатид
НАЖБП с гиперхолестеринемией	Статины (аторвастатин, розувастатин, эзетимиб)
НАЖБП с синдромом внутрипеченочного холестаза	Урсодезоксихолевая кислота, 500–750 мг/сут.
НАЖБП с артериальной гипертонией	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (телмисартан, лозартан, ирбесартан), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Для лечения НАЖБП можно рекомендовать применение следующих препаратов: **метформин, статины, пиоглитазон, урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**. Особенности использования метформина и пиоглитазона были рассмотрены в ранее опубликованных Рекомендациях. Тактика фармакотерапии у коморбидных пациентов с НАЖБП представлена в таблице 13.

Остановимся на особенностях использования при НАЖБП статинов и УДХК.

Пациентам с НАЖБП и дислипидемией показано **применение статинов**. Применение статинов обычно не только не приводит к повышению уровня АЛТ и риска развития стеатоза, но, напротив, может отмечаться даже улучшение показателей, отражающих состояние печени. Учитывая, что пациенты с НАЖБП относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, им требуется терапия мощными статинами: аторвастатином или розувастатином для достижения снижения уровня ХС ЛНП в среднем на 50%.

Применение УДХК у пациентов с НАЖБП является патогенетически обоснованным. Накоплена убедительная доказательная база эффективности и мультитаргетности для препаратов УДХК, что позволяет назначать их у коморбидного пациента с НАЖБП [20]. Показано, что на фоне УДХК у больных НАСГ снижается уровень АЛТ и уменьшается выраженность стеатоза. УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее существенных побочных эффектов.

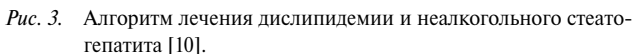
Ключевыми для понимания ценности применения УДХК являются следующие моменты: пациенты с НАЖБП, как правило, принимают одновременно несколько препаратов, относящихся к патогенетической терапии (наиболее часто статины, сахароснижающие препараты, инсулиносенситайзеры и др.), которые могут быть потенциально гепатотоксичны или приводят к отклонениям в “печеночных” пробах. Назначение УДХК у таких пациентов позволяет достигать не только биохимический

ответ (нормализация печеночных проб и улучшение функции печени), но и гистологический ответ (снижение воспалительных изменений и выраженности стеатоза).

Кроме того, препараты УДХК — традиционная и доказанная точка приложения при ЖКБ и билиарных дисфункциях (БД), что позволяет рассматривать УДХК в качестве препарата выбора при коморбидности с ЖКБ. Наличие дуоденогастрального рефлюкса у коморбидных пациентов — дополнительное показание для назначения УДХК.

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС “Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан” было показано, что применение УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью 6 мес. и более вместе со статинами приводит к более существенному снижению показателей ОХС и ХС ЛНП, чем монотерапия статинами. Вторичный анализ исследования РАКУРС показал, что достоверное снижение этих показателей происходит как у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Применение УДХК при НАСГ оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь.

Серия исследований, проведенных на УДХК под торговым наименованием Урсосан, позволила разработать тактику терапевтических действий в таких случаях. При повышении АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхних границ норм необходимо провести 3-месячный курс УДХК и затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз,



подключить статин. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1-3 нормы, можно сразу начинать с комбинированной терапии, включающей статин и УДХК [11]. На рисунке 3 представлен алгоритм ведения пациентов с НАЖБП и дислипидемиями.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений

Перенесенные сердечно-сосудистые события резко повышают риск повторных событий. По данным уже упоминавшегося Фремингемского исследования, ожидаемая продолжительность жизни после перенесенного острого ИМ снижалась

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)

Примечание: Кардиология: национальное руководство. Ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с. (Национальные руководства).

Таблица 15

Факторы риска развития ССЗ

Мужской пол
Курение
Дислипидемия
ОХС >4,9 ммоль/л
ЛНП >3,0 ммоль/л
ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин
Триглицериды >1,7 ммоль/л
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)
Абдоминальное ожирение (ОТ ≥94 см у мужчин, ≥80 см у женщин) (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних ССЗ (возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

в среднем на 10 лет. Регистр OACIS, изучавший риск развития повторного ИМ, показал, что максимальный риск повторного ИМ приходится на первый год после перенесенного острого ИМ, но на протяжении 5 лет наблюдения остается стабильно высоким [21].

В исследовании CAPRIE, показавшем эффективность клопидогрела в профилактике повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый ИМ, 26% имели мультифокальный атеросклероз [22]. При проведении ретроспективного анализа данных исследования участвовавших в нем больных разделили на две группы, которые в течение периода наблюдения (от 1 до 3 лет) имели или не имели подтвержденный объективным исследованием острый ИМ. Был проведен многомерный анализ с целью выявления независимых предикторов ИМ, что позволило определить семь исходных

Таблица 16

Определение степени сердечно-сосудистого риска [7]

Очень высокий риск
Документированная ИБС
Диабет с поражением органов или в сочетании с большими факторами риска: курением, выраженным повышением АД или холестерина
Тяжелая ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥10%
Высокий риск
ОХС >8 ммоль/л
ХС ЛНП >5,0 ммоль/л
АД >180/110 мм рт.ст.
Большинство пациентов с СД (за исключением молодых с СД 1 типа)
Пациенты с ХБП при рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²
10-летний риск смерти от ССЗ по SCORE ≥5%, но <10%
Умеренный риск
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥1- <5%
Низкий риск
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE <1%

Примечание: АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

характеристик высокого риска острого ИМ при трехлетнем наблюдении:

1. Возраст 65 лет и старше.
2. СД.
3. Ишемический инсульт в анамнезе.
4. Острый ИМ в анамнезе.
5. Заболевания периферических артерий.
6. Стенокардия в анамнезе.
7. Исходный уровень креатинина выше 115 мкмоль/л.

Основная нагрузка по лечению пациентов с сосудистой коморбидностью ложится на врача

Таблица 17

Данные регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [23]

Событие	Отношение рисков за 4 года (95% ДИ): пациенты с ишемическим событием в анамнезе	
	Атеросклероз одной сосудистой области, % (n=16 732)	Мультифокальный атеросклероз, % (n=5 158)
Общая смертность	12,05	17,65
Сердечно-сосудистая смертность	7,57	12,69
ИМ без смертельного исхода	4,13	6,01
Инсульт без смертельного исхода	5,92	10,74
Госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений	20,70	35,48
Сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт	15,72	25,02
Сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений	29,89	47,14

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда.

**Показания для консультации кардиолога
и необходимые предварительные обследования на амбулаторном этапе**

Консультация кардиолога должна осуществляться в кратчайшие сроки по выявлении нижеуказанной патологии или по выписке из стационара.

Кратность приема определяется кардиологом на основании тяжести заболевания и действующих рекомендаций.

1. Первые 12 мес. после перенесенного ИМ.
2. Первые 12 мес. после хирургического и интервенционного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Первые 12 мес. после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии.
4. Первые 12 мес. после перенесенного инфекционного эндокардита.
5. АГ III стадии, рефрактерная к медикаментозной терапии.
6. После стационарного лечения по поводу угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости, в т.ч. после установки электрокардиостимулятора.
7. Тяжелая ХСН (III-IV ФК).
8. Стенокардия напряжения (III-IV ФК).
9. Первичная легочная гипертензия.
10. Неясные боли в грудной клетке, требующие исключения стенокардии.
11. Выраженная одышка неясного генеза.
12. Фибрилляция предсердий: при наличии стойкой тахисистолии, частых пароксизмов, решение вопроса о проведении тромбопрофилактики.
13. Пороки сердца и сосудов любой этиологии, аневризма аорты.
14. Кардиомиопатия, перикардит, миокардит.
15. Выраженная дислипидемия, резистентная к назначению стандартных доз статинов.
16. Для решения вопроса о направлении на высокотехнологические методы лечения: коронароангиографию, хирургическое лечение аритмий, установку электрокардиостимулятора.

При подозрении на острые, угрожающие жизни состояния необходим немедленный вызов бригады скорой помощи. Любые сомнения врача должны решаться в пользу больного!

Необходимые обследования для консультации кардиолога в плановом порядке.

Обязательные:

- Клинический анализ крови.
 - Клинический анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови: билирубин, креатинин, мочеви́на, моче-
вая кислота, глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа, ОХС, ЛНП, ЛВП,
триглицериды, калий, натрий.
 - ЭКГ.
 - Рентгенография органов грудной клетки.
 - ЭхоКГ.
 - Дневник пациента по АД и частоте сердечных сокращений.
- Обязательно предупредить пациента о необходимости предоставить все имеющиеся медицинские данные, включая все имеющиеся выписные эпикризы и ЭКГ.

Дополнительно:

При аритмии:

- Результаты обследования на уровень гормонов щитовидной железы (ТТГ-скрининг, при отклонении от нормы ТТГ по показаниям Т₃, Т₄, АТкТГ, АТкТПО).
- Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ); МНО (при терапии варфарином).

При рефрактерном течении АГ:

- СМАД.
- УЗИ почек и надпочечников, щитовидной железы.
- УЗДГ сосудов почек (по показаниям).
- Гормоны щитовидной железы (ТТГ-скрининг, по показаниям Т_{3своб}, Т_{4своб}, АТкТГ, АТкТПО).
- Биохимический анализ мочи (микроальбуминурия по показаниям).

При отеках ног:

- Биохимический анализ крови (фибриноген, D-димер).
- УЗДГ вен нижних конечностей (по показаниям).
- Заключение сосудистого хирурга (по показаниям).

При одышке неясного генеза:

- Функция внешнего дыхания с бронхолитиком.
- Анализ крови на мозговой натрийуретический пептид.
- КТ органов грудной клетки (по показаниям).

При подозрении на перенесенную тромбоэмболию легочной артерии:

- ЭхоКГ (с оценкой давления в легочной артерии).
- КТ органов грудной клетки.

При сочетанной кардиологической и неврологической патологии:

- УЗДГ магистральных артерий головы и шеи.

При подозрении на заболевания соединительной ткани, ревматический генез порока сердца:

- Биохимический анализ крови (РФ, СРБ, АСЛО).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСЛО — антистрептолизин-О, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АТкТГ — антитела к тиреоглобулину, АТкТПО — антитела к тиреопероксидазе, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МНО — международное нормализованное отношение, ОХС — общий холестерин, ПТИ — протромбиновый индекс, РФ — ревматоидный фактор, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

общей практики и участкового терапевта. Лечение и наблюдение наиболее тяжелых пациентов должен осуществлять кардиолог. Необходимый объем обследований и показания для консультации кардиолога представлены в таблице 18.

Лечебная тактика

Тромботическая окклюзия артерий, стенозирующий атеросклероз, тромбоэмболии являются причиной развития ИБС (ИМ, стенокардии), ишемии

головного мозга (ишемического инфаркта головного мозга, хронической ишемии, сосудистой деменции), почек (ХБП, почечной АГ), нижних конечностей (ишемия нижних конечностей). Антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапии являются краеугольным камнем в лечении этих состояний.

Монотерапия малыми дозами аспирина (75-125 мг) достоверно эффективнее плацебо. Дополнительное назначение второго антитромбоцитарного

Таблица 19

Индивидуальный выбор антигипертензивных препаратов

Бессимптомное поражение органов	Препараты
Гипертрофия левого желудочка	иАПФ, БКК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	БКК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БРА
Почечная дисфункция	иАПФ, БРА
Отдельные группы и заболевания	Препараты
Изолированная систолическая гипертензия у пожилых	Диуретики, БКК
Сахарный диабет	иАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, β-АБ, антагонисты кальция
Сердечно-сосудистые события	Препараты
Перенесенное ОНМК	Любые препараты, эффективно снижающие АД
Перенесенный острый ИМ	β-АБ, иАПФ, БРА
Стенокардия	β-АБ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретики, β-АБ, иАПФ, БРА, блокаторы минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	β-АБ
ФП, контроль ритма	β-АБ, иАПФ, БРА, блокаторы минералокортикоидных рецепторов
ФП, контроль частоты	β-АБ, пульсурежающие БКК
Терминальная стадия ХБП, протеинурия	иАПФ, БРА
Атеросклероз периферических артерий	иАПФ, БКК

Примечание: β-АБ — бета-адреноблокатор, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

препарата — ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) — позволяет снизить риск ишемических событий. Такая комбинация рекомендована в течение года после ИМ, ОКС и/или стентирования коронарной артерии.

Однако обратной стороной является повышение риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих, что не позволяет применять такую комбинацию неопределенно долго, в частности у пациентов с хронической ишемией. Комбинация антитромбоцитарных препаратов с антикоагулянтами также приводит к существенному росту геморрагических осложнений. В особых случаях (острый ИМ, стентирование коронарных артерий у пациентов с ФП) проводится ограниченная по времени (1 год) комбинированная терапия клопидогрелом или аспирином в сочетании с уменьшенными дозами антикоагулянтов (варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0–2,5, ривароксабан 15 мг/сут., дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки или апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). При этом в первый месяц применяется тройная терапия: аспирин 100 мг + клопидогрел 75 мг + антикоагулянт в указанных выше дозах [23, 24].

Важные данные были получены в недавно закончившихся исследованиях COMPASS и PEGASUS [25, 26]. В исследовании COMPASS при лечении пациентов со стабильным течением ИБС и высоким риском острых коронарных событий добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к традиционной терапии аспирином 100 мг

привело к снижению риска ишемических событий, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Исследование PEGASUS показало, что у пациентов, перенесших ИМ, после 1 года стандартной двойной антиагрегантной терапии проведение двойной антитромбоцитарной терапии аспирином 100 мг с тикагрелором в уменьшенной дозе 60 мг 2 раза в сутки на срок до 3 лет приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых событий (ИМ и ишемического инсульта). В обоих исследованиях достоверного роста тяжелых, угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было.

Назначение статинов у пациентов с документированным атеросклерозом или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений является обязательным, так как позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и добиться стабилизации потенциально тромбогенных атеросклеротических бляшек. Показано назначение больших доз статинов (аторвастатин 40, 80 мг или розувастатин 20, 40 мг) для достижения целевого уровня ЛНП меньше 1,8 ммоль/л у пациентов с документированной ИБС или очень высоким риском. У пациентов высокого риска возможно применение меньших доз статинов для достижения целевого уровня ЛНП меньше 2,5 ммоль/л.

Выбор антигипертензивного препарата влияет на риск развития ССЗ (таблица 19).

Отдельно необходимо остановиться на лечении АГ у пожилых пациентов и пациентов старческого

Таблица 20

Целевое АД у пациентов пожилого и старческого возраста

60-80 лет	Меньше 150/90 мм рт.ст.
Старше 80 лет	Меньше 150/90 мм рт.ст.*
Нижняя граница АД	Не определена
Степень снижения АД	Индивидуальная

Примечание: * — у пациентов 80 лет и старше, если АД ниже 160/90 мм рт.ст., начало антигипертензивной терапии обычно не показано. АД — артериальное давление.

возраста. Более 70% мужчин и 80% женщин старше 70 лет имеют АГ. Действующие рекомендации определяют целевой уровень АД для пациентов старше 60 лет меньше 150/90 мм рт.ст., а для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при перенесенном инсульте или ТИА, ниже 140/90 мм рт.ст.

До настоящего времени окончательно не определено, с какого уровня АД требуется проведение АГТ у пациентов 80 лет и старше. По мнению ряда экспертов, при систолическом АД ниже 160 мм рт.ст. у пациентов старческого возраста АГТ не требуется. Целевым уровнем является снижение АД ниже 150 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения. До настоящего времени не определен допустимый нижний уровень диастолического АД, а это крайне важно для пациентов с систолической АГ, когда повышение систолического сопровождается снижением диастолического АД (таблица 20).

Снижение риска развития инсульта и деменции у пациентов пожилого и старческого возраста является ключевым вопросом АГТ. Целый ряд препаратов (дигидропиридиновые БКК, диуретики, иАПФ, сартаны) имеют доказательную базу по профилактике инсульта. Однако именно БКК и диуретики имеют такие доказательства для пациентов пожилого и старческого возраста с систолической АГ. В частности, в исследовании PATS индапамид показал достоверное снижение риска повторного инсульта у пациентов, уже перенесших ТИА или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Индапамид, за счет длительного периода полувыведения, позволяет добиться стойкого контроля АД в течение суток. При прямом сравнении с гидрохлортиазидом, в эквивалентной дозе индапамид сильнее снижает АД и не вызывает существенных метаболических нарушений. Аналогичные данные по снижению риска инсульта были получены для БКК. В частности, нитрендипин в исследовании Syst-Eur на 42% снижал частоту развития инсультов. Эффективность препарата была также показана в группе пациентов с СД. С учетом вышесказанного, сочетание нитрендипина и индапамида является комбинацией выбора у пожилых пациентов с АГ [27, 29].

Причинами развития деменции являются болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Болезнь Альцгеймера характеризуется тремя neuropathological изменениями в головном мозге: внеклеточными агрегатами β -амилоида, образованием амилоидных бляшек и нейросинаптическими нарушениями. БКК могут улучшать цереброваскулярную перфузию и ослаблять β -амилоид-опосредованную нейродегенерацию. Такие результаты были получены для нитрендипина, но не для амлодипина и нифедипина [28, 30].

В Российском консенсусе по лечению АГ у пациентов старше 80 лет отмечены результаты исследования Syst-Eur, показавшие достоверное снижение риска развития деменции на 55% при лечении нитрендипином. Таких доказательств для других антигипертензивных препаратов, в частности для других БКК, не получено. Средняя доза нитрендипина 20 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг 2 раза или уменьшить до 10 мг 1 раз в сутки. Показаниями для назначения нитрендипина являются АГ у пациентов в возрасте 60 лет и старше, систолическая АГ, СД, когнитивные нарушения, инсульты в анамнезе [29, 31].

Наряду с неблагоприятным прогнозом, у пациентов с сосудистой коморбидностью имеется выраженное снижение качества жизни. Развивающиеся когнитивные нарушения значительно ухудшают уровень социальной адаптации пациентов, что приводит к дополнительной нагрузке на их семейное окружение, систему здравоохранения, социальную службу, нанося серьезный экономический ущерб [30, 31]. В связи с этим в схемы лечения пациентов с сосудистой коморбидностью возможно включать препараты, улучшающие качество жизни. Так, у пациентов со стабильной стенокардией могут применяться: пролонгированные нитраты, никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин. Препаратами выбора для профилактики приступов стенокардии являются моно- и динитраты. Антиангинальным действием обладает никорандил, который, что особенно важно, можно назначать и при плохой переносимости нитратов. Препарат имеет сочетание нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы клеточной стенки. Назначается как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии. Начальная доза 10 мг 2 раза, в дальнейшем возможно увеличение дозы до 10-20 мг 3 раза в сутки [32].

Раздел 6. Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов

К важнейшим особенностям современной практической кардиологии относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакторный характер, отличающийся системностью поражения и ко-

Таблица 21

Патофизиологические изменения в миокарде, связанные с аритмией, и клинические состояния, которые могут усиливать эти изменения

Патофизиологические изменения	Клиническая патология, приводящая к изменениям	Проаритмический механизм
Изменения внеклеточного матрикса, функции фибробластов и жировых клеток		
Интерстициальный и заместительный фиброз	ФП (особенно формы с частыми эпизодами аритмии), ГБ, СН, клапанная патология	Электрическая диссоциация, нарушения проводимости
Воспалительная инфильтрация		Профибротический ответ, осложнение ФП, желудочковая экстрасистолия, ЖТ
Жировая инфильтрация	Ожирение	Профибротический/провоспалительный ответ, локальные нарушения проводимости
Отложение амилоида	Возраст, СН, ИБС	Нарушения проводимости
Повреждение миоцитов		
Апоптоз и некроз	ИБС, СН	Может индуцировать заместительный фиброз
Гипертрофия миоцитов	Дилатация предсердий/желудочков, ФП, желудочковая экстрасистолия	Усугубление нарушений проводимости
Эндотелиальные и сосудистые нарушения		
Микрососудистые нарушения	Атеросклероз, ИБС и поражение периферических сосудов, ФП	Усиление ишемии миокарда, гетерогенность электрической функции, структурное ремоделирование
Эндокардиальное ремоделирование		Повышение риска тромбообразования
Изменения в автономной нервной системе		
Симпатическая гипериннервация	СН, ГБ	Повышенная склонность к эктопии

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

морбидностью. Нарушения ритма и проводимости сердца в большинстве случаев являются вторичными, т.е. развиваются на фоне имеющейся кардиальной или экстракардиальной патологии, тем самым усугубляя ее течение, а порой являются основной причиной осложнений данных заболеваний [33]. Аритмия развивается в случае, когда структурные и электрофизиологические аномалии изменяют ткань предсердий или желудочков сердца, что способствует формированию и распространению патологических импульсов. Такие изменения, как воспаление, фиброз или гипертрофия, чаще возникают на фоне структурной патологии сердца, обусловленной гипертонической болезнью (ГБ), патологией коронарных сосудов или сердечной недостаточностью (СН), что способствует увеличению давления в левом желудочке и в левом предсердии, вызывая электрическую нестабильность последних [34]. В таблице 21 представлены патофизиологические состояния миокарда, приводящие к нарушениям ритма и проводимости сердца.

Принципы терапии нарушений ритма и проводимости сердца у коморбидных больных:

1. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе стратегии лечения или антиаритмической терапии, т.е. первоочередной тактикой будет

влияние на основное заболевание с учетом понимания механизмов аритмогенеза.

2. У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм для определения и профилактики возможных осложнений, которые могут возникать на фоне нарушений ритма сердца.

3. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного, симптома на фоне антиаритмической терапии следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины.

4. Необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, снижает их приверженность к лечению и способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов антиаритмической терапии.

5. Назначение антиаритмической терапии или нефармакологических методов лечения аритмий у коморбидных пациентов зависит от симптоматики аритмии, гемодинамических нарушений с целью улучшения прогноза и профилактики осложнений.

Особенности тактики ведения нарушений ритма и проводимости сердца с учетом отдельных коморбидных состояний

1. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ГБ

У больных, страдающих ГБ, распространены предсердные нарушения ритма, в частности частая предсердная экстрасистолия, ФП, реже встречаются желудочковые аритмии (ЖА) [35]. У больных с ФП в 70-80% случаев причиной тахикардии является именно ГБ [36]. С учетом доказательства основного патогенеза предсердных и ЖА у таких больных, а именно перегрузка давлением левого желудочка и левого предсердия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы даже у пациентов, прошедших катетерные (интервенционные) методы лечения, должны быть рекомендованы такие препараты, как иАПФ или сартаны. При частых симптомных аритмиях рекомендованы антиаритмические препараты (ААП) IC класса, в первую очередь пропафенон, за исключением больных с гипертрофией миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ ≥ 14 мм, III класса — соталол с обязательным контролем функции почек и оценкой интервала Q-T и только при наличии выраженной структурной патологии сердца — амиодарон. При пароксизмальной ФП, сопровождающейся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более ААП I или III класса показаны катетерные абляции устья легочных вен, класс рекомендаций I, уровень доказательности A (I, A).

2. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ИБС и СН

К механизмам нарушения ритма и проводимости сердца у больных с острыми формами ИБС относятся: изменение электрофизиологических свойств миокарда в зоне поражения, потеря электрической стабильности миокарда, электролитный дисбаланс и гиперкатехоламинемия. Частота развития ФП у пациентов с ОКС составляет 10-21% и является независимым предиктором неблагоприятного исхода. ЖА, в частности экстрасистолия, регистрируется в 90% случаев, ЖТ или фибрилляция желудочков (ФЖ) у 6% пациентов с ОКС в первые 48 ч. Нарушения атриовентрикулярной проводимости у больных с ОКС развиваются в 12-20% случаев, нарушение внутрижелудочковой проводимости у 10-24% больных [37].

При пароксизме ФП в рамках ОКС экстренная электрическая кардиоверсия постоянным током рекомендуется у пациентов с нестабильной гемодинамикой, сохраняющейся ишемией при недостаточном «управлении частотой» (I, C). Рекомендуется стратегия «управления частотой» (урежение частоты желудочковых сокращений), путем внутривенного введения, а затем перорального приема

β -АБ у больных без признаков выраженной СН (I, C) или амиодарона при систолической СН (IIb, C). У больных с желудочковыми нарушениями ритма при ОКС для уменьшения вероятности развития ЖТ/ФЖ рекомендуется назначение β -АБ как можно раньше, а также коррекция электролитных нарушений. При рецидивирующей полиморфной ЖТ рекомендовано внутривенное введение β -АБ (I, B), для лечения и купирования ЖТ — электрическая кардиоверсия или амиодарон (I, C). Несмотря на то что лидокаин может снижать количество случаев возникновения ФЖ в острой фазе ИМ, это лекарство значительно увеличивает опасность асистолии. Метаанализ 14 исследовательских работ показал незначительное повышение смертности у пациентов, получавших лидокаин, по сравнению с контролем. Использование этого лекарства как профилактического средства не оправдано. Лидокаин не должен использоваться, если перед ним вводился амиодарон. ААП IA и IC класса у больных с ОКС противопоказаны (III, A). Брадиаритмии и атриовентрикулярные блокады при ОКС чаще всего наступают в результате проксимальной окклюзии правой коронарной артерии или доминантной огибающей артерии. Быстрая коронарная реваскуляризация обычно позволяет восстановить атриовентрикулярное проведение. Если нарушения проводимости сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики, то рекомендована временная стимуляция желудочков с трансвенозной имплантацией стимулирующего электрода (I, C).

Для больных с хроническими формами ИБС и СН характерны желудочковые нарушения ритма и ФП. Распространенность ФП у больных с СН варьирует от 4% для лиц с I функциональным классом (ФК) NYHA до 40% при IV ФК NYHA. Для таких пациентов особое значение имеет оценка объема поражения коронарного русла, степень ишемии и дисфункции левого желудочка с целью определения риска внезапной сердечной смерти. У больных с ЖА и ФП основными рекомендованными препаратами являются β -АБ, но не для снижения симптомов аритмии, а для профилактики внезапной сердечной смерти, так как они обладают выраженным антифибрилляторным действием (I, A). Применение амиодарона следует рассмотреть для уменьшения симптомов аритмии, но препарат не влияет на профилактику внезапной сердечной смерти (IIa, C). Для выбора антиаритмической терапии при ФП у больных ИБС необходимо учитывать наличие рубцовых изменений миокарда и ФВ левого желудочка. Если у больного с ФП определяются постинфарктные рубцы и снижена сократительная способность миокарда (ФВ $< 40\%$), рекомендована стратегия «управления частотой» с помощью β -АБ (I, B) или амиодарона (IIa, B). Однако при прогрессировании декомпенсации СН до III-IV ФК амио-

дарон может увеличивать риск смерти. Эффективность и безопасность амиодарона повышаются при их сочетании с β -АБ. Таким образом, если у больного планируется назначение амиодарона для лечения симптоматической аритмии, лечение β -АБ должно быть продолжено. Соталол рекомендован только для больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, поскольку с увеличением дозы соталола и при нарастании тяжести СН увеличивается и опасность проаритмических осложнений. ААП IA и IC класса таким больным противопоказаны, так как рубцовые изменения миокарда желудочков создают условия для образования патологической цепи ре-энтри, а вышеуказанные препараты могут провоцировать ре-энтри желудочковую тахикардию (ЖТ), что является проаритмогенным эффектом (III, C). Следует учесть, что у амиодарона при длительном его применении высока вероятность органотоксичных эффектов, а у β -АБ низкий эффект для предупреждения ФП.

В случаях хронических форм ИБС без рубцовых изменений миокарда и при СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ >40%) следует рассмотреть вопрос о назначении для профилактического приема ААП IC класса, прежде всего пропафенона, обладающего β -адреноблокирующими свойствами. Пропафенон может быть использован у больных с ИБС без ИМ в анамнезе и без ОКС, с сохраненной систолической функцией левого желудочка и без гипертрофии миокарда левого желудочка более 1,4 см. Проведенное российское многоцентровое рандомизированное исследование ПРОСТОР доказало эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма) у данной категории больных для профилактики рецидивов ФП [37].

Вопрос о возможности применения ААП IC класса у лиц со структурной патологией сердца можно было бы и не поднимать, если бы ФП у больных успешно устранялась препаратами III класса. Существующий якобы “запрет” на использование ААП IC класса у пациентов со структурным поражением сердца является далеко не столь категоричным, как принято считать. В частности, для лечения пароксизмальной ФП у больных с митральным стенозом рекомендуется использование препаратов именно IC и III класса. Манипулирование слишком широким и неоднозначным понятием “структурное поражение сердца” не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса выбора эффективного ААП для пациента [38].

3. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких встречаются предсердные аритмии, включая ФП, правопредсердные тахикардии

(многоочаговая предсердная тахикардия, трепетание предсердий), которые слабо реагируют на электростимуляцию, но замедляются при использовании верапамила и дилтиазема. Теофиллины и β -адренергические агонисты могут способствовать возникновению ФП и затруднить контроль за частотой желудочковых сокращений. Высокоselectивные β -АБ при хронической обструктивной болезни легких использовать можно, при условии отсутствия бронхиальной астмы и обострения заболевания. Для профилактики ФП возможно применение пропафенона или соталола [39].

4. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с заболеваниями щитовидной железы

У пациентов с гипертиреозом ФП регистрируется в 5-15% случаев. Важнейшую роль в устранении аритмий у таких больных играет лечение основного заболевания. Если ФП протекает без выраженных нарушений показателей гемодинамики, сохранена систолическая функция левого желудочка (ФВ >40%), отсутствует постинфарктная кардиомиопатия, то с профилактической целью могут быть назначены пропафенон или соталол с учетом того, что данные ААП имеют свойства β -АБ [38].

Принципы лечения тиреотоксической ФП

1. ФП при тиреотоксикозе обратимое явление.
2. Основные цели лечения: достижение эутиреоза, нормосистолии и предупреждение эмболических осложнений.
3. Начальная тактика — контроль частоты сердечных сокращений и назначение тиреостатической терапии.
4. Амиодарон — только в случаях, когда нет других альтернатив, при этом его необходимо комбинировать с тиреостатиком.
5. Решение о восстановлении и удержании синусового ритма — только при достижении эутиреоза (так как при сохраняющемся тиреотоксикозе высок риск рецидива аритмии).
6. Фармакологическая или электрическая кардиоверсия — не ранее чем через 3-4 мес. после достижения эутиреоза, так как в первые 6-16 нед. эутиреоидного состояния у 2/3 больных происходит спонтанное восстановление синусового ритма.
7. Кардиоверсия проводится с той же антикоагулянтной подготовкой, что и у пациентов без тиреотоксикоза.

8. Большинство эмболических осложнений при тиреотоксической ФП происходит в ранние сроки от выявления тиреотоксикоза.

Одной из самых частых ошибок в реальной клинической практике является назначение амиодарона “со старта”, не убедившись в том, что функция щитовидной железы не нарушена. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз наиболее часто встречается в йоддефицитных регионах, преимущественно возникает у мужчин и может развиваться

Таблица 22

Психосоциальные факторы и риск развития ССЗ, оценка прогноза неблагоприятных исходов

Низкий социально-экономический статус	ОР преждевременной смерти после ИМ и ОР смерти от ССЗ 1,3-2,0
Низкая социальная поддержка (социальная изоляция)	ОР смерти и худшего прогноза от ССЗ 1,5-3,0
Стресс на работе	ОР раннего развития ИБС 1,2-1,5
Стресс в семье	ОР развития ИБС 2,7-4,0
Депрессия	ОР развития ИБС 1,6-1,9; ОР неблагоприятного прогноза 1,6-2,4
Тревога (тревожность)	ОР развития ИБС 1,3; ОШ смерти после ИМ 1,2; ОШ кардиальных событий 1,7
Панические атаки	ОР развития ИБС 4,2
Враждебность, гнев	ОР развития и неблагоприятного прогноза ССЗ 1,2
Тип личности D	ОР развития и неблагоприятного прогноза ССЗ 2,2
Посттравматическое стрессовое расстройство	ОР развития ИБС 1,3

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

даже через несколько месяцев после отмены препарата. Происходит потеря антиаритмической активности амиодарона, т.е. рецидивирование нарушений ритма сердца у больных, принимающих амиодарон, должно служить основанием для внеочередного мониторингирования функции щитовидной железы. Парадоксально, но амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон вызывают “местный гипотиреоз в сердечной мышце”, что защищает сердце от действия избытка тиреоидных гормонов. Поэтому отмена амиодарона может усилить токсическое действие таковых на сердце. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз часто встречается у лиц с аутоиммунным тиреоидитом (до 71%), преимущественно у женщин и пожилых людей, и в этом случае нет потери антиаритмической активности препарата. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропafenона, причем допустимой считается комбинация пропafenона с β -АБ.

Раздел 7. Психосоциальные факторы при ССЗ

Анализ коморбидности соматической и психической патологии, личностных особенностей пациентов раскрывает важнейшую по своей значимости проблему раннего выявления депрессии, тревоги, других психосоциальных факторов риска, а также их коррекции, управления стрессом, психологическими и поведенческими факторами прежде всего у пациентов с социально значимыми ССЗ и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Современными ориентирами развития профилактического направления являются популяционная стратегия, стратегия высокого риска с учетом сердечно-сосудистых факторов риска, стратегия вторичной профилактики и реабилитации [1].

Психосоциальные факторы риска и их место в системе кардиоваскулярной профилактики [7]

• Психосоциальные факторы риска, такие как низкий социально-экономический статус, низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность (гнев), тип личности D, психосоциальный стресс на рабочем месте и в семье, депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство и другие психические расстройства, оказывают неблагоприятное влияние на риск развития, течение и прогноз ССЗ.

• Механизмы, связывающие психосоциальные факторы с повышенным сердечно-сосудистым риском, тесно взаимосвязаны с поведенческими факторами сердечно-сосудистого риска (нездоровый образ жизни, в том числе более частое курение, нездоровое питание, недостаток физической активности, употребление алкоголя), а также с повышенным расходом средств здравоохранения, низкой приверженностью к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии ССЗ. Например, низкий социально-экономический статус часто ассоциируется с социальной изоляцией, депрессией, нездоровым образом жизни. В таблице 22 отражена степень влияния психосоциальных факторов на риск развития и прогноз ССЗ в соответствии с данными доказательной базы.

С какой целью рекомендуется проводить оценку психосоциальных факторов в клинической практике?

• Оценка психосоциальных факторов риска при помощи клинического опроса или с использованием стандартизированных опросников рекомендуется с целью определения возможных барьеров к изменению образа жизни или приверженности к медикаментозному лечению у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском или у лиц с установленным диагнозом ССЗ.

Таблица 23

Шкала выраженности психотравмирующих воздействий (для взрослых, по DSM-III-R)

Выраженность психотравмы	Примеры психотравмирующих воздействий	
	Острые психотравмы (длительность менее 6 мес.)	Хронические психотравмы (длительность более 6 мес.)
Отсутствует	Не было острых психотравм, которые могут быть связаны с заболеванием	Не было затяжных психотравмирующих обстоятельств, которые могут быть связаны с заболеванием
Незначительная	- Разрыв с другом (подругой) - Начало или окончание обучения - Отъезд ребенка из дома	- Семейные ссоры - Неудовлетворенность работой
Умеренная	- Женитьба - Разлука - Потеря работы - Отставка - Аборт	- Разлад в семье - Серьезные финансовые затруднения - Конфликт с начальством - Быть “родителем-одиночкой”
Выраженная	- Развод - Рождение первого ребенка	- Безработица - Бедность
Экстремальная	- Смерть супруга - Серьезные соматические заболевания - Стать жертвой насилия	Серьезная хроническая болезнь (у себя или ребенка)
Катастрофическая	- Смерть ребенка - Суицид супруга - Стихийные бедствия	- Оказаться заложником - Пребывание в плену, в концентрационном лагере

• Оценка психосоциальных факторов у лиц с выявленными факторами сердечно-сосудистого риска и у пациентов с ССЗ рассматривается в качестве модификаторов прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у лиц с пороговым риском по SCORE.

Для чего врачу-терапевту и кардиологу необходимо знать и выявлять психосоциальные факторы риска?

Психосоциальный стресс (острый и хронический) является мощным триггером развития тревожно-депрессивных расстройств, а также может спровоцировать развитие ОКС, увеличить смертность от ИМ в первые сутки среди лиц, перенесших потерю близкого человека [40].

В таблице 23 представлена шкала оценки степени выраженности и продолжительности психотравмирующего воздействия психосоциального стресса. Данная шкала поможет лечащему врачу сформулировать вопросы и разобраться с ответами пациента во время беседы и сбора анамнестических сведений.

Среди психосоциальных факторов особое место занимают тревога и депрессия и их клинические проявления у пациентов с ССЗ, что подтверждается результатами метаанализов многих клинко-эпидемиологических исследований, проведенных в разные годы за рубежом и в России [41, 42].

Результаты российского исследования КОМЕТА, проведенного в 2017г, показали, что симптомы тревоги и депрессии имелись почти у половины амбулаторных больных АГ и ИБС, при этом клинически выраженная тревожная симптоматика выявлялась у 25,5% пациентов, депрессивная — у 16,3% пациен-

тов. Проведенные исследования указывают на возрастающую необходимость выявления и коррекции тревожных и депрессивных расстройств в клинической практике [43].

Как проводить оценку психосоциальных факторов в клинической практике?

Предварительная оценка психосоциальных факторов может быть сделана лечащим врачом во время обычного клинического опроса, при обращении пациента в поликлинику к терапевту или кардиологу, в процессе сбора жалоб, как соматического характера, так и психоэмоционального состояния пациента (предъявленных жалоб и активно выявленных), анамнеза заболевания, анамнеза жизни, проводимого обследования и лечения. Повышает эффективность диагностического процесса пациент-ориентированное общение с больным.

Принципы пациент-ориентированного общения с пациентом

- Проводить достаточно времени с пациентом, внимательно слушать и повторять существенные ключевые слова.

- Учитывать психосоциальные и культуральные аспекты, зависящие от пола, возраста, образования и социального статуса.

- Поощрять выражение эмоций, не упрощать психосоциальные трудности и проблемы пациента.

- Объяснять важную медицинскую информацию на языке, понятном пациенту, выражать надежду и помогать избавиться от чувства вины, подержать в действиях.

- В случае выраженных психических симптомов выяснять предпочтения в лечении и принимать

Таблица 24

Основные вопросы для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике

Название	Вопросы
Низкий социально-экономический статус	Какое у вас образование? Являетесь ли вы работником физического труда?
Стресс на работе и в семье	Справляетесь ли вы с требованиями на рабочем месте? Достойно ли вы вознаграждены за ваши усилия на рабочем месте? Есть ли у вас серьезные проблемы с вашим супругом (супругой)?
Социальная изоляция	Вы живете один? Есть ли у вас недостаток в доверенном лице? Вы потеряли важного родственника или друга за последний год?
Депрессия	Чувствуете ли вы себя подавленным, депрессивным или разочарованным? Вы потеряли интерес к жизни или способность получать удовольствие?
Тревожность	Как часто вы чувствуете себя нервным, встревоженным или раздраженным? Как часто вы не можете контролировать или остановить свое беспокойство?
Враждебность	Как часто вы злитесь на мелочи? Как часто вас раздражают привычки других людей?
Тип личности D	Если суммировать — как часто вы чувствуете себя обеспокоенным, раздраженным или подавленным? Избегаете ли вы делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?
Посттравматическое стрессовое расстройство	Вы когда-либо пережили травмирующее событие? Страдаете ли вы ночными кошмарами или навязчивыми мыслями?
Другие психические расстройства	Страдаете ли вы любым другим психическим расстройством?

совместные решения относительно дальнейших диагностических и терапевтических шагов.

- Обобщать важные аспекты консультации, чтобы подтвердить их понимание пациентом.
- Предлагать пациенту регулярное катамнестическое наблюдение.

С целью уточнения наличия психосоциальных факторов риска и выбора дальнейшей тактики обследования и лечения пациенту предлагается в процессе беседы ответить на ряд простых вопросов, позволяющих лучше ориентироваться лечащему врачу (таблица 24).

Следует помнить, что положительный ответ пациента на низкий уровень образования и/или положительный ответ на один и более из других перечисленных вопросов указывают на повышенный сердечно-сосудистый риск. В этом случае риск ССЗ будет более высоким, чем вычисленный по SCORE, и психосоциальный фактор риска может использоваться как модификатор кардиоваскулярного риска. При положительных ответах необходимо проведение дополнительного психологического и/или психиатрического консультирования.

Врач первичного звена при большом дефиците времени и недостаточном опыте работы с большим арсеналом различных психометрических опросников не имеет реальной возможности использовать их в своей клинической практике.

Мы рекомендуем использовать унифицированный субъективный опросник, который является наиболее распространенным скрининговым инструментом для выявления уровня тревоги и депрессии в общей медицинской практике (таб-

лица 25). Данный опросник носит название “Госпитальная шкала тревоги и депрессии” (Hospital Anxiety and Depression Scale — HDRS).

Шкала отличается простотой применения и обработки, ее заполнение не требует продолжительного времени (не более 10-15 мин) и не вызывает затруднений у пациентов. Пациенту предлагаются опросник и инструкция по его заполнению. В опроснике разъясняется: “Эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний, поэтому опросник разработан для того, чтобы помочь вашему доктору понять, как вы себя чувствуете”. “Не раздумывая слишком долго над каждым утверждением, выберите вариант ответа на вопрос, соответствующий вашему состоянию в течение последних 7 дней. Ваша первая реакция всегда будет наиболее верной”.

Опросник содержит 2 подшкалы для выявления тревоги (Т) и депрессии (Д) (пер. с англ. *Anxiety* (тревога) — А, *Depression* (депрессия) — D) и включает в себя 14 утверждений: по 7 на каждую из подшкал. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие выраженности признака и кодирующие по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Рассчитывается суммарный балл по каждой подшкале.

Наличие менее 7 баллов по шкале HADS рассматривается как отсутствие достоверно выраженных симптомов. При наличии в анамнезе более одного психосоциального стресса или суицидального риска необходима дополнительная психологическая и клиническая оценка состояния пациента врачом-психиатром.

Таблица 25

Госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Оценка уровня тревоги (Т)	Оценка уровня депрессии (Д)
1 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ 3 ☐ Все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Время от времени, иногда 0 ☐ Совсем не испытываю	Д — ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО 0 ☐ Определенно, это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 3 ☐ Это совсем не так
2 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ 3 ☐ Определенно, это так, и страх очень сильный 2 ☐ Да, это так, но страх не очень сильный 1 ☐ Иногда, но это меня не беспокоит 0 ☐ Совсем не испытываю	Д — Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ 0 ☐ Определенно, это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 3 ☐ Совсем не способен
3 Т — БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ 3 ☐ Постоянно 2 ☐ Большую часть времени 1 ☐ Время от времени и не так часто 0 ☐ Только иногда	Д — Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ 3 ☐ Совсем не испытываю 2 ☐ Очень редко 1 ☐ Иногда 0 ☐ Практически все время
4 Т — Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ 0 ☐ Определенно, это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь изредка это так 3 ☐ Совсем не могу	Д — МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО 3 ☐ Практически все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 0 ☐ Совсем нет
5 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ 0 ☐ Совсем не испытываю 1 ☐ Иногда 2 ☐ Часто 3 ☐ Очень часто	Д — Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ 3 ☐ Определенно, это так 2 ☐ Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 ☐ Может быть, я стал/а меньше уделять этому внимания 0 ☐ Я слежу за собой так же, как и раньше
6 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ 3 ☐ Определенно, это так 2 ☐ Наверное, это так 1 ☐ Лишь в некоторой степени это так 0 ☐ Совсем не испытываю	Д — Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВОЛЕТВОРЕНИЯ 0 ☐ Точно так же, как и обычно 1 ☐ Да, но не в той степени, как раньше 2 ☐ Значительно меньше, чем обычно 3 ☐ Совсем так не считаю
7 Т — У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ 3 ☐ Очень часто 2 ☐ Довольно часто 1 ☐ Не так уж часто 0 ☐ Совсем не бывает	Д — Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО- ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ 0 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 2 ☐ Редко 3 ☐ Очень редко

Примечание: учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, состоящей из 7 утверждений, подшкале тревоги (Т) и депрессии (Д):

0-7 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии;

8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия.

Если сумма баллов по одной из подшكال составила 8 баллов и более, необходима консультация психотерапевта/психиатра для уточнения психического состояния пациента и назначения необходимой терапии.

Пациенты с отягощенным психиатрическим анамнезом или подтвержденными данными о том, что тревожное/депрессивное расстройство осложняет ССЗ, направляются на дополнительное психиатрическое обследование.

Результаты тестирования не являются клиническим диагнозом, лишь указывают на уровень выявленных нарушений. Верификация клинического диагноза психического расстройства у пациентов с выраженными психопатологическими симптомами должна осуществляться врачом-психиатром.

Медикаментозная терапия

Психофармакотерапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с коморбидной патологией включает использование лекарственных

Таблица 26

Сроки развития разных эффектов при назначении антидепрессанта

Клиническое действие антидепрессанта	Сроки развития стойкого эффекта
Анксиолитическое	2-4 нед.
Тимоаналептическое	3-6 нед.
Антифобическое	3-6 мес.
Противорецидивное	1 год и более

препаратов класса антидепрессантов и класса противотревожных средств, включенных дополнительно в схему лечения ССЗ (ИБС и АГ).

К антидепрессантам первого ряда относятся современные препараты, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект с хорошей переносимостью. В эту группу включаются лекарственные средства с различной химической структурой, разработанные с учетом современных представлений о патогенезе депрессивных расстройств [42]. В общей медицинской практике с доказанным терапевтическим эффектом преимущественно применяются антидепрессанты класса — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам. Среди СИОЗС наилучший баланс эффективности/безопасности имеют эсциталопрам и сертралин, что позволяет их назначать больным с ССЗ и тревожно-депрессивными состояниями различной степени тяжести.

Применение бензодиазепиновых транквилизаторов в связи с нежелательными эффектами седации, атаксии, миорелаксации, синдрома отмены и привыкания существенно ограничено, особенно при длительном назначении. Это обуславливает предпочтительный выбор для терапии тревожных расстройств небензодиазепиновых анксиолитиков (гидроксизин, этифоксин, фабомотизол), а также антидепрессантов класса СИОЗС сбалансированного действия с выраженным противотревожным действием (таблица 26).

Основные принципы лечения депрессивных и тревожно-депрессивных состояний в кардиологической и общей медицинской практике

1. Назначать антидепрессанты только при депрессивных состояниях легкой/средней тяжести (по возможности после консультации с психиатром). Лечить тяжелые и рекуррентные депрессии может только врач-психиатр/психотерапевт.

2. Отдавать предпочтение антидепрессантам новых поколений, прежде всего СИОЗС.

3. Не превышать рекомендуемые терапевтические дозы антидепрессантов, например сертралин 50-100 мг/сут., эсциталопрам 10 мг/сут. Указанные дозы являются терапевтическими при депрессиях

легкой и средней тяжести, в большинстве случаев титрация дозы не требуется.

4. Учитывать отсроченность клинического эффекта антидепрессантов. Эффект нарастает постепенно на фоне редукции симптоматики и становится значимым к концу первых 2 нед. терапии. Проинформировать об этом пациента с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема препарата.

5. Соблюдать адекватную длительность курсового приема. Стойкий антидепрессивный и противотревожный эффект достигается через 1-1,5 мес. от начала терапии. В ряде случаев во избежание возвращения симптоматики рекомендуется противорецидивная и поддерживающая терапия, длительность которой может варьировать от 3 мес. до нескольких лет.

6. В каждой клинической ситуации продолжительность антидепрессивной терапии определяется индивидуально. Для антидепрессантов новых поколений привыкание и синдром отмены не характерны.

Раздел 8. Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и когнитивные нарушения

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о наличии связи АГ и ИБС с риском развития когнитивных расстройств. АГ является наиболее серьезным фактором риска развития дисфункции органов и систем, прежде всего головного мозга. Наличие АГ сопряжено с риском возникновения ОНМК, это, в свою очередь, увеличивает риск возникновения деменции в 5-9 раз. Однако даже без развития ОНМК повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает развитие умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых — на 9% [44].

Для пациентов с ИБС к предрасполагающим факторам развития когнитивных расстройств относят наличие ХСН (риск когнитивных расстройств наиболее высок при снижении ФВ левого желудочка ниже 30%), гипергликемии, а также ФП. К другим причинам, предрасполагающим к развитию когнитивных нарушений у пациентов с АГ и ИБС, относят пожилой возраст, уровень образования, снижение уровня альбумина, натрия и калия в крови [45].

Методы оценки когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения — нарушения одной или нескольких когнитивных функций в результате какого-либо заболевания, включая АГ и ИБС.

Классификация когнитивных расстройств:

- легкие (сохранение возможности жить самостоятельно),
- умеренные (необходима некоторая степень ухода),

- выраженные нарушения, т.е. деменция (больной полностью беспомощен в быту).

Для большинства пациентов с когнитивными нарушениями при АГ и ИБС характерны легкие и умеренные расстройства: ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, нарушение ориентировки; возможны возбуждение и агрессивность, реже апатия и депрессия. Развиваются расстройства в интеллектуальной сфере (нарушения памяти, способности сконцентрироваться, дефицит внимания), в эмоциональной области (колебания настроения, отсутствие заинтересованности и дружелюбия), неуравновешенность и другие неврологические симптомы, такие как головокружение, головная боль, ухудшение слуха, бессонница, тремор. Могут выявляться нарушения моторики, расстройства походки, недержание мочи, дефекты полей зрения, насильственный смех или плач, интеллектуальные нарушения, нарушение познавательных процессов. Когнитивные нарушения у больных с АГ и ИБС могут приводить к социально-бытовой дезадаптации пациентов, увеличению сроков временной нетрудоспособности [46].

Нарушение памяти проявляется главным образом при обучении: могут быть затруднены запоминание слов, визуальной информации, приобретение новых двигательных навыков. Страдает произвольное и непроизвольное запоминание. Семантическая память (память на значения) остается сохранной. В основном страдает активное воспроизведение материала. На более поздних стадиях развивается нарушение абстрактного мышления и суждений.

Диагностические критерии легких когнитивных расстройств:

- Наличие изменений когнитивных функций, обнаруживаемых при клиническом и нейропсихологическом исследовании.
- Наличие жалоб на снижение памяти, внимания или умственной работоспособности, высказанных самостоятельно или при активном расспросе врача.
- Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал (результат Краткой шкалы оценки психического статуса не менее 28 баллов).
- Отсутствие нарушений повседневной жизненной активности.
- Отсутствие синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР) и деменции.

Диагностические критерии синдрома УКР:

- Когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения.
- Свидетельства снижения когнитивных способностей, по сравнению с исходным более высо-

ким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения.

- Объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов.
- Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности.
- Отсутствие деменции.

При диагностике легких и УКР в первую очередь учитываются жалобы пациентов и/или их родственников, во-вторых, результаты оценки неврологического статуса и психометрического тестирования, в-третьих, КТ либо МРТ.

К когнитивным жалобам относят утомляемость при умственной работе, снижение памяти, способности сосредоточиться и т.д. Жалобы могут быть как от пациента, так и от его окружения. При этом изложение жалоб пациента окружающими более объективно, так как у больных с когнитивными нарушениями, как правило, снижена самооценка.

Целью неврологического обследования является диагностика неврологических синдромов (двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений), характерных для отдельных заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Особое внимание, с учетом особенностей патогенеза расстройств, следует уделять оценке экстрапирamidных нарушений, нарушений равновесия, походки, тазовых функций. При наличии жалоб на головокружение в числе прочего нужно провести тесты для исключения ортостатической гипотензии.

Нейропсихологическое обследование. В повседневной клинической практике широкое применение нашла Монреальская шкала когнитивных функций (“Мокатест”), которая содержит упрощенный вариант теста связи цифр и букв, тест литеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки, номинативной функции речи и др. Методика относительно проста, занимает не более 10–15 мин и высокочувствительна для выявления сосудистых когнитивных нарушений и может использоваться врачами “первой линии”. Инструкция по применению и оценке результатов опубликована нами ранее в “Коморбидной патологии в клинической практике. Клинические рекомендации” [1].

Следующий этап заключается в определении тяжести когнитивных расстройств с анализом влияния определяемых нарушений на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) жизнь пациента.

Всем пациентам с когнитивными нарушениями в обязательном порядке необходимо проведение

Таблица 27

Методы лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с когнитивными нарушениями

Лабораторные методы	Инструментальные методы
Общий анализ крови	МРТ (1,5-3,0 тесла)
Общий анализ мочи	КТ
Биохимический анализ крови (показатели функции печени, почек, липидный спектр, электролиты, глюкоза, гликированный гемоглобин)	Дуплексное сканирование сосудов шеи и магистральных сосудов
Коагулограмма	Исследование функции сердца: ЭКГ, ЭхоКГ, суточный мониторинг АД и ЭКГ
Анализ гормонов щитовидной железы	Рентгенография органов грудной клетки
Анализ концентрации витамина В ₁₂ , исключение сифилиса, прочих нейроинфекций	Позитронно-эмиссионная томография с лигандами амилоида
Анализ ликвора (общий, серологическое исследование при подозрении на нейроинфекцию, анализ маркеров нейродегенерации)	Методы функциональной диагностики, МРТ

Примечание: АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

развернутого клинического анализа крови с определением количества эритроцитов и уровня гемоглобина (для исключения микро- и макроцитарной анемии), скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы (для исключения воспалительных реакций); определение уровня электролитов (натрий, кальций, калий), глюкозы, печеночных ферментов, креатинина, мочевины, гормонов щитовидной железы (свободного Т₄ и тиреотропного гормона); серологическое исследование крови на сифилис. Одним из важных факторов развития нервно-психических расстройств является дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, встречающийся у 3% лиц среднего возраста и более чем у 10% пациентов старше 70 лет, что указывает на необходимость исследования их концентрации в сыворотке крови у всех пациентов с когнитивными нарушениями вне зависимости от наличия у них анемии.

При развитии деменции неясной этиологии у молодых пациентов требуется более детальное серологическое обследование для исключения возможных нейроинфекций, включая ВИЧ, боррелиоз, токсоплазмоз, вирусы герпеса и т.д. Исследование ликвора проводится при подозрении на нейроинфекционное заболевание, кроме того, для анализа биомаркеров нейродегенеративных заболеваний (β-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина).

При наличии сосудистых факторов риска (ССЗ, АГ, гиперхолестеринемии) необходимо кардиологическое обследование методами ЭКГ и ЭхоКГ, а также исследование магистральных сосудов головы при помощи дуплексного или триплексного сканирования.

Важнейшее место в диагностике деменции играют методы нейровизуализации — МРТ и, при невозможности ее выполнения, КТ. Эти методы необходимы для определения выраженности и локализации структурных изменений головного мозга, исключения потенциально курабельных причин (опухоли, субдуральной гематомы, гидроцефалии).

Для диагностики нейродегенеративных заболеваний используются такие методы, как функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой или специфическими лигандами амилоида (например, питтсбургским веществом — PIB). Перечень методов параклинического обследования пациентов с когнитивными нарушениями приведен в таблице 27.

Лечение и профилактика когнитивных нарушений при АГ и ИБС

Главными задачами ведения пациентов с АГ и когнитивными расстройствами являются адекватная коррекция АГ и достижение целевых значений АД. При лечении АГ достижение целевого уровня АД у пациентов обязательно, но темпы его снижения должны быть максимально щадящими. Они зависят от исходных цифр АД у данного больного, длительности и тяжести как АГ, так и сопутствующих заболеваний. Быстрые темпы снижения могут сопровождаться явлениями гипоперфузии головного мозга, особенно это справедливо для пациентов пожилого возраста [47].

Имеется ряд доказательств благоприятного влияния АГТ на когнитивный статус больных АГ. Впервые возможность предупреждения развития деменции в процессе лечения АГ была убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur, в котором приняли участие около 3000 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией (160-219/<95 мм рт.ст.) и без признаков деменции. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия дигидропиридиновым АК (нитрендипином) у пожилых больных с изолированной систолической АГ привела к снижению риска деменции альцгеймеровского типа на 55%. Появление на российском фармацевтическом рынке первого препарата нитрендипина (Нитремеда) дает возможность оптимизировать профилактику cerebrovasкулярной патологии и когнитивных нарушений у больных АГ.

Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях

Коморбидные состояния	Частота при основных РЗ*	Клиническое значение
Сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, ХСН) [7, 46]	40-80%	- При системных воспалительных РЗ (ревматоидный артрит, спондилоартрит) риск развития ИМ и инсульта на 50% выше, чем в общей популяции. - Прием ряда противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, НПВП) повышает риск дестабилизации течения ГБ и ХСН, а также развития ИМ и инсульта (0,5-1,0 случаев на 100 пациентов/лет). - Стойкая АГ может повышать риск прогрессирования остеоартрита.
Метаболический синдром [51, 52]	10-35%	- Увеличение риска развития клинически выраженного остеоартрита в 2-9 раз**. - Увеличение темпов прогрессирования остеоартрита. - Повышение риска стойкой гиперурикемии и развития подагрического артрита (на 50-80%), а также темпов прогрессирования и развития осложнений подагрического артрита.
Дислипидемия	>30%	- Ускорение развития атеросклероза и риска развития ИМ и инсульта при ревматоидном артрите и спондилоартрите. - Ускорение прогрессирования остеоартрита. - При быстром снижении активности болезни (в частности, на фоне применения ряда ГИБП при ревматоидном артрите) отмечается повышение уровня холестерина ("липидный парадокс").
Язвенная болезнь [51, 52]	5-10%	Увеличение риска ЖКТ-кровотечений на фоне приема НПВП (в 4 раза).
Хронический вирусный гепатит В и С [53]	0,1-1,0%	Применение иммуносупрессивной терапии (особенно ГИБП) увеличивает риск обострения ХВГ В (в т.ч. с возможностью развития фульминантного гепатита) на 50%, ХВГ С — на 15-20%.
НАЖБП	Среди больных псориазом встречается в 40-60%	- Частота развития НАЖБП в 2 раза выше у больных псориазом, чем в популяции. - Нарушения функции печени, связанные с НАЖБП, повышают риск лекарственной гепатопатии, связанной с приемом метотрексата, лефлуномида, НПВП и др. противоревматических препаратов.
ХБП [56, 57]	10-40%	- Повышение риска развития НЯ со стороны почек при использовании НПВП на 50-100%. - Повышение риска почечных и системных НЯ при использовании метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида и др. иммуносупрессивных средств, препаратов для лечения остеопороза (бисфосфонаты).
Психические нарушения [54, 55]	Частота РТДС — 20-83%, УКР — 30-75%	- Более тяжелое течение и быстрое прогрессирование системных РЗ. - Существенное ухудшение качества жизни и более тяжелая оценка симптомов РЗ. - Снижение эффективности противоревматической терапии.

Примечание: * — зависит от возраста и популяции, ** — зависит от числа клинических признаков МС. АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, НЯ — нежелательные явления, РЗ — ревматические заболевания, РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ХБП — хроническая болезнь почек, ХВГ — хронический вирусный гепатит, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В исследовании PROGRESS (комбинация иАПФ — периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) был продемонстрирован выраженный профилактический эффект АГТ в отношении развития когнитивных расстройств.

Сходные положительные тенденции были зафиксированы в других испытаниях, основанных на применении фозиноприла, лозартана, биспролола, метопролола сукцината, моксонидина и атенолола. Протективное влияние АГТ на когнитивные функции напрямую зависит от раннего начала, длительности и регулярности лечения АГ, а не только от выбора препарата конкретного класса.

Для пациентов с ИБС важной составляющей в лечении и профилактике когнитивных нарушений является соблюдение приема всех рекомендованных групп препаратов, а также проведение мероприятий по реваскуляризации миокарда. Существуют доказательства, что прием адекватных доз статинов, антиагрегантов обладает протекторными эффектами в отношении сохранности когнитивных функций. Чрезвычайно важны мероприятия, направленные на профилактику и лечение ХСН и нарушений ритма сердца, т.е. факторов, снижающих когнитивные функции [48].

Таблица 29

Особенности течения коморбидных заболеваний при ревматических заболеваниях

1. Атипичное течение:
 - ССЗ: безболевого ишемия миокарда и бессимптомный ИМ, атипичные приступы стенокардии (в виде приступов слабости, одышки, боли в плече и др.).
 - Пищеварительная система: “немые” язвы ЖКТ, стертая клиническая картина при перфорации и развитии перитонита, холецистита, панкреатита и др.
2. Более агрессивное течение ССЗ (атеросклероза, ИБС, ХСН) на фоне активного системного воспаления при аутоиммунных и иммуновоспалительных РЗ, при наличии ревматоидного фактора и антител к циклическому цитрулинированному пептиду.
3. Более быстрое прогрессирование ССЗ и развитие психических нарушений, связанных с хронической болью, тяжелыми нарушениями функции суставов и позвоночника и вынужденным малоподвижным образом жизни.
4. Возможность развития катастрофических осложнений коморбидных заболеваний на фоне противоревматической терапии (тромбоэмболические осложнения и ЖКТ-кровотечения на фоне приема НПВП, фульминантный вирусный гепатит на фоне ГИБП, острая почечная и печеночная недостаточность при использовании метотрексата, лефлуномида, циклофосфида и др.).
5. Быстрое прогрессирование метаболических и эндокринных нарушений на фоне приема глюкокортикоидов: метаболический синдром, гипергликемия, гиперхолестеринемия.

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, РЗ — ревматические заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Раздел 9. Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях

Хронические ревматические заболевания (РЗ) являются одной из основных причин инвалидизации пациентов различных возрастных групп в развитых странах, при этом их удельный вес в структуре заболеваемости постоянно возрастает. Наиболее часто встречаются остеоартрит (12-15% в популяции), подагрический артрит (0,8-1,0%), ревматоидный артрит (0,6%) и спондилоартриты (0,2%) [49].

Большинство пациентов с болезнями суставов и позвоночника имеют различные коморбидные состояния, которые оказывают существенное влияние на течение основного заболевания, возможности патогенетической терапии, развитие осложнений и жизненный прогноз в целом [50, 51].

Негативная роль коморбидных состояний при РЗ определяется следующими факторами:

1. Патогенетической связью между основным и коморбидным заболеванием, характеризующейся взаимным отягощением и способствующей более быстрому их прогрессированию (например, атеросклероз при ревматоидном артрите, МС при остеоартрите и подагре и т.д.) [52].

2. Значительным возрастанием риска развития нежелательных явлений (НЯ) при назначении противоревматических препаратов, что ограничивает возможности эффективного лечения как основного заболевания (например, ограничения при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом и спондилоартритом, инфицированных HBV и HCV), так и коморбидного (ограничения при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов при язвенной болезни, ССЗ и др.) [53, 54].

К основным коморбидным заболеваниям и состояниям, которые имеют наибольшее клиническое значение при РЗ, относятся: ССЗ, МС, дислипидемия, язвенная болезнь, заболевания печени — хронический вирусный гепатит (ХВГ) В и С, НАЖБП, ХБП, психические нарушения, такие как расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТС) и УКР [55].

Распространенность коморбидных состояний широко варьирует в зависимости от конкретного РЗ и возраста пациентов. Ниже приведены основные из них, а также их клиническое значение и особенности течения (таблицы 28 и 29).

Комплексный план ведения пациентов с РЗ, такими как ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартрит и подагрический артрит, включает обязательную оценку наличия коморбидных заболеваний и состояний, их профилактику и лечение (при необходимости). При этом профилактика и лечение коморбидных заболеваний при РЗ не отличаются от лечения этих заболеваний при отсутствии патологии суставов и позвоночника и проводятся в соответствии с национальными рекомендациями и порядками оказания медицинской помощи, утвержденными МЗ РФ.

Выбор противоревматической терапии во многом определяется наличием коморбидных состояний, которые могут быть факторами риска развития НЯ (таблицы 30-32, рисунки 4 и 5).

Раздел 10. Нежелательные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: профилактика и лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия — блокадой фермента циклооксигеназы

Таблица 30

План ведения больных РЗ с учетом наличия коморбидных заболеваний и состояний

Последовательность	Мероприятия
Шаг 1. Диагностика коморбидных заболеваний и состояний при первичном осмотре пациента с РЗ	- Уточнить наличие клинически выраженных коморбидных заболеваний при сборе анамнеза и изучении медицинской документации. - Оценить наличие симптомов коморбидных заболеваний, в частности ССЗ (жалобы на боли в области сердца, одышку, перемежающуюся хромоту, отеки, сердцебиение и др., повышение АД), заболевания пищеварительной системы (гастралгии, другие диспепсические симптомы, изжога и признаки рефлюкса, признаки поражения печени — иктеричность склер, увеличение печени и др.), внешние признаки МС (абдоминальное ожирение: ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин). - Оценить лабораторные тесты для скрининга коморбидных состояний: общий анализ крови, уровень ХС, гликемия натощак, мочевая кислота, креатинин, АЛТ и АСТ.
Шаг 2. Диагностика коморбидных заболеваний и состояний у пациента с РЗ на госпитальном этапе	- В случае подозрения на наличие коморбидных заболеваний и состояний провести дополнительное клиническое и инструментальное исследование для уточнения их характера и тяжести. Для ССЗ: ЭКГ, СМАД, УЗИ брахицефальных артерий, оценка липидного спектра; для МС: определение критериев ВНОК (абдоминальное ожирение, АГ, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня ЛНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л)); для пищеварительной системы — эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови; для почек — расчет СКФ; для выявления психических нарушений — использование стандартных опросников (HADS). - Оценить наличие стандартных факторов риска и риска осложнений коморбидных заболеваний с помощью стандартных индексов (для ССЗ — mSCORE, модифицированный индекс SCORE для ревматоидного артрита, умножать обычный показатель на 1,5). - При назначении иммуносупрессивной терапии (прежде всего, ГИБП и тофацитиниба) требуется обязательное обследование на наличие туберкулеза (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами или кожная проба с рекомбинантным туберкулезным антигеном), вирусов гепатита В и С (HBsAg, анти-HCV).
Шаг 3. Определить тактику в отношении коморбидных заболеваний	- При наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также расчетного высокого/очень высокого риска осложнений необходимы консультация специалиста (кардиолога, гастроэнтеролога, психиатра и др.) и решение вопроса о дальнейшем обследовании, назначении и коррекции терапии коморбидного заболевания. - При отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске осложнений консультация специалиста и дополнительная терапия не требуются.
Шаг 4. Определить тактику ведения пациента с РЗ с учетом выявленных коморбидных заболеваний	- При наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также расчетного высокого/очень высокого риска осложнений лечение РЗ проводится параллельно с лечением коморбидного заболевания и профилактикой осложнений, связанных с противоревматической терапией. Так, наличие АГ требует комплексной АГТ, высокий риск осложнений ССЗ является показанием для применения статинов, язвенная болезнь в анамнезе — ИПП, МС — комплексной программы коррекции веса и контроля гликемии и т.д. <i>Важно! Следует учитывать наличие коморбидных заболеваний как факторов риска и противопоказаний для назначения ряда противоревматических препаратов.</i> - При отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске связанных с ним осложнений специальная профилактика не требуется.
Шаг 5. Контроль коморбидной патологии при лечении РЗ	В процессе ведения больных РЗ необходимо регулярно оценивать наличие и тяжесть коморбидных заболеваний и состояний, их динамику в процессе противоревматической терапии, своевременно проводить коррекцию их лечения и профилактики.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИПП — ингибиторы протонной помпы, МС — метаболический синдром, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РЗ — ревматические заболевания, ОТ — окружность талии, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКГ — электрокардиография.

(ЦОГ) 2, которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие [58]. Они широко используются для купирования острой и контроля хрониче-

ской боли при различных заболеваниях и патологических состояниях, которые приведены ниже:

1. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, ревматоидный артрит, спондилоартриты, подагра и другие метаболические артропатии, локаль-

Таблица 31

Оценка риска осложнений ССЗ

Очень высокий	- Установленный диагноз ССЗ (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН). - Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий. - Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска). - ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). - SCORE ≥ 10%
Высокий	- Значимо повышенные факторы риска (ОХС ≥ 8 ммоль/л, или ЛНП > 6 ммоль/л, или АД ≥ 180/100 мм рт.ст.). - ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). - СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без факторов риска). - SCORE ≥ 5- < 10%
Умеренный	SCORE ≥ 1- < 5%
Низкий	SCORE < 1%

Примечание: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 32

Влияние наиболее широко используемых противоревматических препаратов на коморбидные заболевания и состояния

Препараты	Коморбидные заболевания и состояния					
	ССЗ	МС	Болезни ЖКТ	ХВГ В и С, НАЖБП	ХБП	РТДС, УКР
НПВП	- -	НД	- -	-	- -	НД
Глюкокортикоиды	- -	- -	-	- -	НД	-
Метотрексат	+	НД	-	- -	- -	НД
Лефлуномид	-	-	-	- -	- -	НД
Сульфасалазин	НД	НД	-	НД	-	НД
Гидроксихлорохин	+	+	НД	НД	НД	НД
Азатиоприн	НД	НД	- -	- -	- -	НД
Микофенолата мофетил	-	НД	- -	- -	- -	НД
Циклофосфамид	-	НД	- -	- -	- -	НД
Циклоспорин А	-	-	- -	- -	- -	НД
ГИБП	±*	±*	-**	- -	НД	НД
Тофацитиниб	±*	±*	-**	- -	НД	НД

Примечание: (-) — однозначно негативное, (- -) — риск опасных осложнений, (+) — положительное действие, (±) — неоднозначный эффект, НД — нет данных. * — ГИБП могут вызывать серьезные нежелательные явления со стороны ССЗ (в частности, нарушения ритма сердца и тромботические осложнения в момент введения), повышение уровня холестерина на фоне снижения активности ревматического заболевания ("липидный парадокс"). Тофацитиниб может вызывать артериальную гипертензию и повышение уровня холестерина. Однако при длительном использовании ГИБП и тофацитиниб оказывают благоприятное действие на течение ССЗ и снижают риск инфаркта миокарда и инсульта. ** — ГИБП могут повышать риск любых септических состояний, в т.ч. связанных с патологией брюшной полости. Для ингибиторов интерлейкина-6 и тофацитиниба повышен специфический риск развития перфорации кишки. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МС — метаболический синдром, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ХБП — хроническая болезнь почек, ХВГ — хронический вирусный гепатит.

ное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.

2. Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности при стоматологических заболеваниях.

3. Послеоперационная боль.

4. Почечная и билиарная колика.

5. Головная боль напряжения и мигрень.

6. Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).

7. Гинекологические заболевания, дисменорея.

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП, или коксибы, от аббревиатуры "COX-2 inhibitor") и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ-1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных

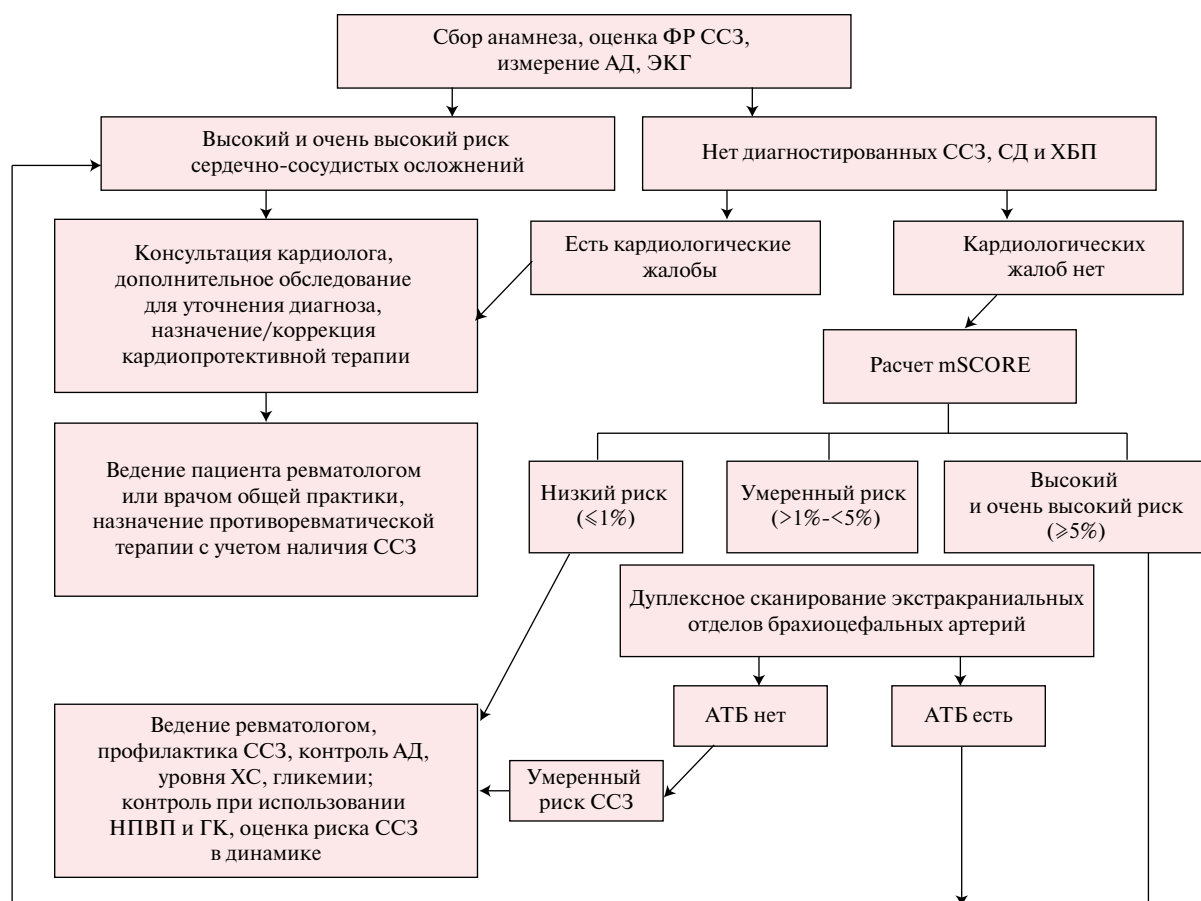


Рис. 4. Алгоритм ведения больных РЗ с коморбидными ССЗ.

Примечание: АД — артериальное давление, АТБ — атеросклеротическая бляшка, ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

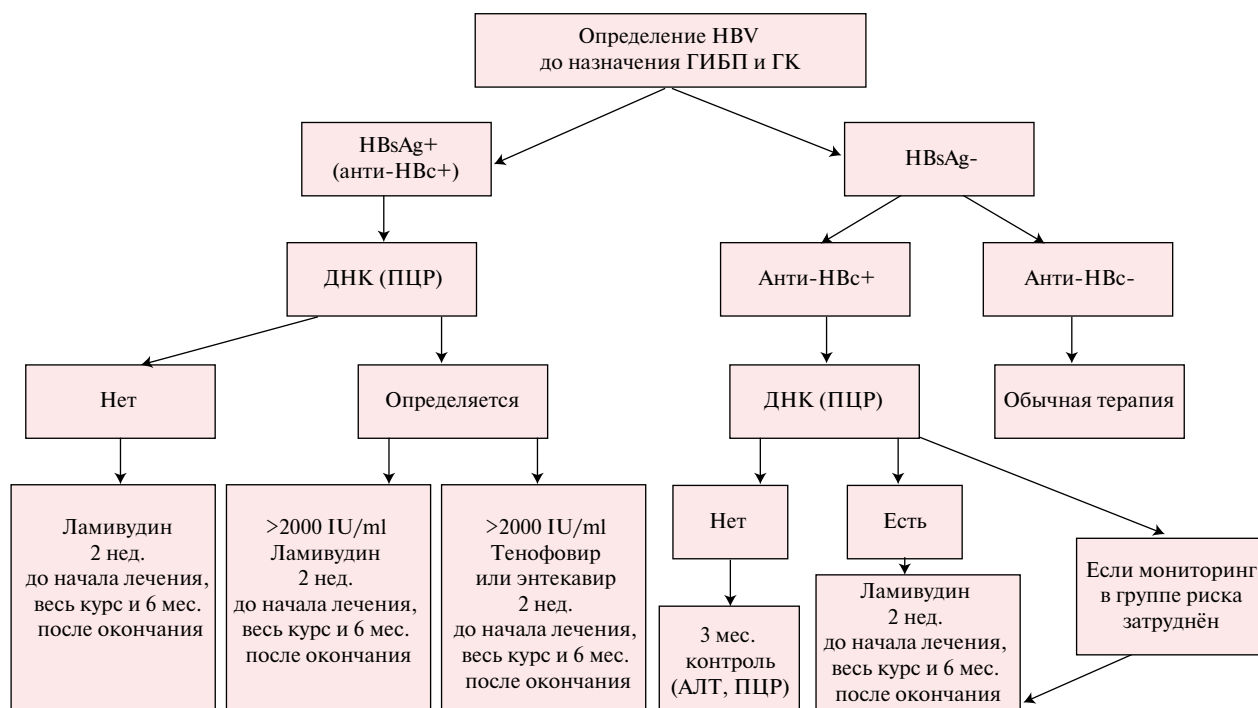


Рис. 5. Алгоритм проведения иммуносупрессивной терапии у больных РЗ, инфицированных HBV.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, HBV — вирус гепатита.

Таблица 33

НПВП, используемые в российской медицинской практике [59]

Международное непатентованное название	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственная форма	Макс. суточная доза, мг
Амтолметин гуацил	Найзилат	600	6-8	П/о	1800
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500-1000	4-6	П/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал	100-200	12	П/о, местные	200
Ацеметацин	Рантудил	60	6-8	П/о	180
Декскетопрофен	Дексалгин, фламадекс	12,5-25	4-6	П/о, в/м	75
Диклофенак	Вольгарен, диклонат, ортофен, раптен и др.	50-100	8-12	П/о, в/м, местные	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен, солпафлекс и др.	200-400	6-8	П/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, метиндол	25-100	6-12	П/о, свечи	200
Кетопрофен	Кетонал, аркетал, быструмкапс, фламакс, флексен и др.	50-100	6-12	П/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен	320	24	П/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10-30	4-6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8-16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др.	7,5-15	24	П/о, в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, баралгин	250-1000	4-6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000
Мефенамовая кислота	Мефенамовая кислота	250-500	6-8	П/о	3000
Набуметон	Релафен	500-750	12	П/о	2000
Напроксен	Налгезин, напросин	250-1000	12	П/о	1250
Нимесулид	Апонил, найз, нимесил, нимулид, немулес, нимика и др.	100-200	12	П/о, местные	200
Пироксикам	Пироксикам	10-20	24	П/о	40
Сулиндак	Клинорил	200	12	П/о	400
Теноксикам	Теноктил, теникам, тилкотил, тексамен и др.	20	24	П/о, в/м	40
Тиапрофеновая кислота	Сургам	300	12	П/о, свечи, в/м	600
Целекоксиб	Целебрекс	100-400	12-24	П/о	400
Фенилбутазон*	Бутадион	150	6-8	П/о	600
Флурбипрофен*	Стрепсилс	В данной форме 8,75 мг	2-3	П/о	До 5 таблеток
Этодолак	Нобедолак, эльдерин	400	12	П/о	1200
Эторикоксиб	Аркоксиа	30-120	24	П/о	120

Примечание: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, местные — препараты для кожного нанесения (мази, гели, спрей), п/о — пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора).

факторов. Этим определяется различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. НПВП, зарегистрированные в России, представлены в таблице 33.

Представителями с-НПВП являются два препарата — целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 —

мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Неблагоприятные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию

Таблица 34

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение защитного потенциала слизистой и ее повреждение кислотой желудочного сока	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10-40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов H^+	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии	Видеокапсульная эндоскопия; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2-10	Блокада ЦОГ-2 в почках, снижение синтеза ПГ и простагландинов	Повышение артериального давления, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (иАПФ и др.)	Суточное мониторирование артериального давления
Тромбоэмболические осложнения	0,5-1,0	Усиление тромбообразования из-за блокады ЦОГ-2 и снижения синтеза простагландинов	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная коронарная смерть	Ухудшение течения ишемической болезни сердца на фоне приема НПВП
НПВП-нефропатия	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие острой почечной недостаточности и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5-1,0	Блокада ЦОГ-1 и снижение синтеза тромбоксана A_2	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПГ — простагландины, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦОГ — циклооксигеназа, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

опасных НЯ (таблица 34). Это серьезная медицинская и социальная проблема, с учетом широкого использования НПВП и того факта, что большинство “потребителей” НПВП — люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания.

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы

Факторы риска

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований и рандомизированных контролируемых испытаний, подавляющее большинство эпизодов серьезных НЯ, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих четко обозначенные факторы риска [59]. Поэтому выявление факторов риска имеет принципиальное значение для планирования рациональной профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП (таблица 35).

Профилактика НПВП-ассоциированных осложнений

НПВП существенно отличаются по степени негативного действия на различные органы и системы человеческого организма, что дает возможность использовать более безопасные препараты при наличии факторов риска.

Выбор более безопасных НПВП в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы:

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в том числе у больных с факторами риска.

2. Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с н-НПВП.

3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (Ia) и бессимптомные язвы, чем н-НПВП. Риск развития желудочно-кишечных

Таблица 35

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ		Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией)	Очень высокий	Установленный диагноз ССЗ (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН)
	ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе		Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий
	Прием низких доз аспирина для профилактики атеротромбоза или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов		Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска)
			ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)
Умеренный	Пожилые возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>	Умеренный	SCORE ≥10%
			Значимо повышенные факторы риска (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт.ст.)
			ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²)
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	СД 2 типа без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без факторов риска)
			SCORE ≥5- <10%
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	SCORE ≥1- <5%
			SCORE <1%

Примечание: АД — артериальное давление, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других н-НПВП.

4. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ-2.

5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АД и СН.

6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности.

Медикаментозная профилактика осложнений, связанных с приемом НПВП:

1. Основной метод профилактики — учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности [56, 57, 60].

2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонного насоса, которые эффективно снижают риск развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ЖКТ-кровотечений из верхних отделов ЖКТ, проведение эрадикации *H. pylori* [61].

3. Эффективным методом профилактики развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида, что доказано в серии рандомизированных контролируемых испытаний.

4. Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний.

5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений		Сердечно-сосудистая система		
		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
ЖКТ	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут.)	По возможности избегать назначения любых НПВП**
	Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПП***	
	Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП***	Целекоксиб* + ИПП***	

Примечание: * — рекомендуемая доза для длительного применения целекоксиба 200 мг/сут., напроксена — 500 мг/сут. ** — возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. На сегодняшний день препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен. *** — для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ингибитор протонного насоса с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол. Для профилактики развития НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии может быть использован ребамипид по 100 мг 3 раза в сутки курсами по 2 мес. ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

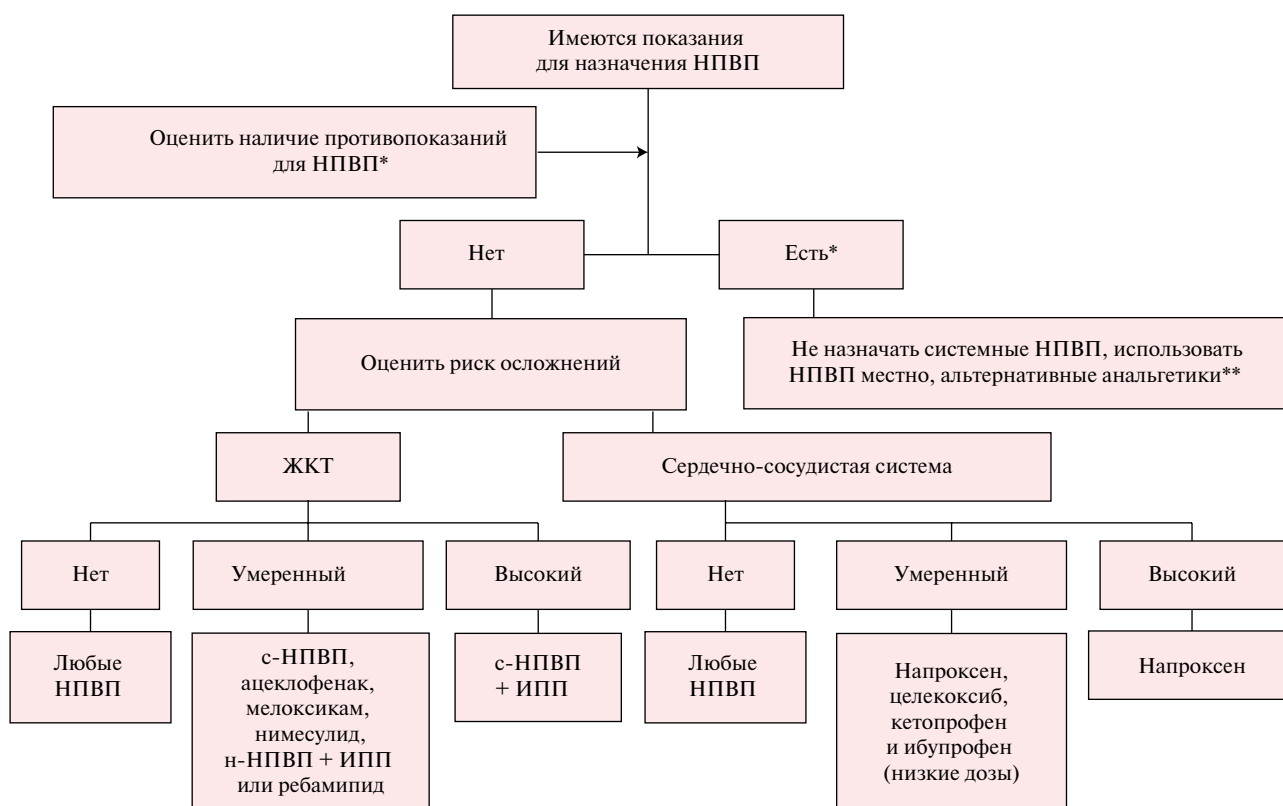


Рис. 6. Алгоритм выбора НПВП.

Примечание: * — противопоказания для назначения НПВП: ЖКТ-кровотечение, эрозии и язвы ЖКТ на момент назначения, воспалительные заболевания кишечника, инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность ≥ 2 NYHA, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/ч, аллергия на НПВП, тяжелое нарушение функции печени. ** — трамадол, тапентадол, парацетамол (может применяться не во всех случаях). ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Алгоритм назначения НПВП

Рациональное применение НПВП следует основывать на активном выявлении и тщательной оценке приведенных выше факторов риска. Необ-

ходимо учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики НЯ.

Могут быть представлены три основных сценария выбора НПВП, в зависимости от риска НЯ:

- Низкая вероятность развития осложнений: SCORE = 0 и отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ. Возможно назначение любых НПВП без медикаментозной профилактики.

- Умеренная вероятность развития осложнений: значение SCORE $>1 \leq 5$ и наличие умеренного риска ЖКТ-осложнений. Показано использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.

- Высокая вероятность осложнений: SCORE ≥ 5 и/или наличие диагностированного заболевания сердечно-сосудистой системы, наличие основных факторов риска ЖКТ-осложнений. Рекомендуется применение НПВП с наименьшим риском кардиоваскулярных осложнений и наиболее безопасных для ЖКТ препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой ЖКТ-осложнений.

В любом случае назначение НПВП должно быть персонализированным и определяться индивидуальными особенностями пациента и клинической ситуацией.

Учитывая вышеизложенное, выбор НПВП с учетом наличия или отсутствия факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы может быть представлен в виде алгоритма (таблица 36, рисунок 6).

Рекомендации по контролю нежелательных явлений при длительном применении НПВП

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся факторов риска.

Для снижения риска НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ рекомендуется:

Диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса эрадикационной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции показаны всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции также показаны больным, нуждающимся в длительном приеме ИПП, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.

Для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы рекомендуется:

- Соблюдение ЗОЖ (здоровое питание, регулярная физическая активность).

- Отказ от курения.

- Контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении ИМТ ≥ 30 кг/м².

- Диагностика АГ и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных $<140/90$ мм рт.ст., у больных СД $<140/85$ мм рт.ст.) и целевого уровня ХС ЛНП (риск сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный — ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, высокий сердечно-сосудистый риск — ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л, очень высокий сердечно-сосудистый риск — ХС ЛНП $>1,8$ ммоль/л).

Следует принимать во внимание, что использование НПВП может снижать гипотензивный эффект β -АБ, иАПФ и БРА, но не блокаторов медленных кальциевых каналов.

При выявлении повышенного риска кардиоваскулярных осложнений (SCORE $\geq 5\%$) или диагностированного заболевания сердечно-сосудистой системы показана консультация кардиолога, в т.ч. для решения вопроса о необходимом объеме обследования (дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение жесткости сосудистой стенки, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, нагрузочные тесты, мультиспиральная КТ сердца и сосудов, коронароангиография, МРТ сердца, исследование уровня биомаркера ХСН — NT-proBNP, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида). Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином и/или клопидогрелом ассоциируется с повышением риска осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и низких доз аспирина возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации низких доз аспирина и НПВП целесообразно назначение первых за 2 ч до приема НПВП [58]. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение целекоксиба, так как комбинация антикоагулянтов с н-НПВП ассоциируется с высоким риском ЖКТ-кровотечений.

Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуется:

- Тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными препаратами из-за повышения риска нефротоксических реакций на фоне приема НПВП.

Таблица 37

Контроль нежелательных явлений при длительном использовании НПВП

Нежелательные явления	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	Методы диагностики	Кратность	
НПВП-гастропатия	Эзофагогастродуоденоскопия	Каждые 12 мес. или по показаниям	Профилактический прием ИПП, ребамипида, эрадикация <i>H. pylori</i>
	Оценка жалоб, признаки ЖКТ-кровотечения (стул черного цвета, рвота кофейной гущей, тахикардия, гипотензия и др.)	Каждый визит (не реже 1 раза в 3 мес.)	
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина	Каждые 3 мес.	Профилактический прием ребамипида
	Видеокапсульная эндоскопия	По показаниям	
Сердечно-сосудистые	Оценка жалоб, измерение артериального давления	Через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес.	Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной)
	СМАД, ЭКГ	При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес. или по показаниям	
	СМАД, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, NT-proBNP	При наличии высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям	
	СКФ	Перед назначением НПВП, через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный цифре, полученной при делении значения СКФ на 10*	
НПВП-нефропатия	Микроальбуминурия, суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, УЗДГ почечных артерий, КТ почек	При подозрении на наличие патологии почек, по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП	Тщательный контроль АГ, гликемии (при наличии СД 2 типа)

Примечание: * — например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м² определение СКФ не реже чем 1 раз в 6 мес. АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КТ — компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, УЗИ — ультразвуковое исследование, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — натрийуретический гормон (В-типа) N-концевого пропептида.

- Тщательный контроль гликемии при наличии СД 2 типа.
- Ограничение приема поваренной соли.
- Не допускать развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни.
- Регулярный контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕРІ, Кокрофта-Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, а также у лиц с ожирением из-за неточной оценки функции почек), проба Реберга-Тареева.
- У больных с СКФ ≤ 60 мл/мин избегать регулярного применения высоких доз НПВП и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НЯ представлены в таблице 37.

Раздел 11. Коморбидные состояния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Коморбидность заболеваний пищеварительной системы является общепризнанным медицинским фактом, но в литературе имеется лишь ограниченное число эпидемиологических исследований, посвященных этой проблематике.

Можно выделить следующие варианты “гастро-энтерологической” коморбидности:

- **Коморбидные функциональные расстройства ЖКТ (*overlap syndrome*).** В отечественной литературе обычно используется термин “синдром перекреста”. Наиболее частыми вариантами коморбидных функциональных расстройств являются: функциональная диспепсия (ФД) + синдром раздраженного кишечника (СРК), ФД+БД, БД+СРК, ФД+БД+СРК. В таблице 38 суммированы литературные данные, характеризующие коморбидность

Таблица 38

Коморбидность функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

Публикация	Частота СРК у больных с ФД, %	Частота ФД у больных с СРК, %
Svedlund J. et al., 1985		87
Talley N.J. et al., 1992	29	29
Crean G.P. et al., 1994	13	23
Agreus L. et al., 1995	15	87
Whitehead W.E., 1996	28	
Perri F. et al., 1998	45	
Caballero-Plasencia A.M. et al., 1999	31	55
Koloski N.A. et al., 2002	30,5	
Tuteja A. et al., 2003	43	70
Охлобыстина О.З., 2007	71	
Kaji M. et al., 2010	47,6	

Примечание: СРК — синдром раздраженного кишечника, ФД — функциональная диспепсия.

Таблица 39

Комплекс плотных контактов

Компоненты	Функция	Примеры
Интегральные белки	Модулирование проницаемости	Окклюдин, клаудин, JAM-1
Бляшечные белки	Скрепление комплекса	Белки зоны окклюдина (ZO-1, ZO-2, ZO-3), трансмембранные ассоциированные белки (MAGI-1, MAGI-2, MAGI-3), мульти-PDZ-белки и др.
Цитозольные и нуклеарные белки	Координация межклеточной проницаемости для растворимых соединений, пролиферация клеток, поляриность клеток и супрессия опухоли	Регуляция белков, супрессия опухоли, факторы транскрипции и посттранскрипции

Примечание: JAM-1 — соединяющая молекула адгезии, ZO — зона окклюдина.

ФД и СРК. По данным проспективных наблюдений, наличие “синдрома перекреста” является отягощающим фактором, ухудшающим течение заболевания.

Высокая частота функциональной коморбидности связана с наличием при этих расстройствах общих патогенетических звеньев [62]. Основные из них следующие:

- Психологические нарушения.
- Висцеральная гиперчувствительность.
- Нарушение моторики.
- Изменение функции иммунной системы.
- Нарушение состава кишечной микробиоты.
- Нарушение проницаемости слизистой оболочки.

Все факторы, агрессивно влияющие на проницаемость слизистой, можно разделить на три группы: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные. К внутрипросветным экзогенным относятся: бактерии, в том числе *H. pylori*, этанол, лекарственные средства (НПВП, глюкокортикоиды, цитостатики), компоненты пищи (специи и др.). Основные эндогенные внутрипросветные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты. Среди внепросветных агрессив-

ных факторов следует назвать провоспалительные цитокины, продукты нарушенных метаболических процессов (мочевина и др.), токсины бактерий, соли тяжелых металлов [63-65].

Слизистая оболочка как желудка, так и кишечника обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов:

- **Презипителиальный уровень:** слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий.
- **Эпителиальный уровень:** плотные межклеточные контакты, высокая скорость регенерации эпителия.
- **Субэпителиальный или постэпителиальный уровень защиты:** нормальный кровоток для быстрой регенерации клеток.

Важнейшую роль в организации всех уровней защиты играют ПГ с цитопротективными свойствами. Они стимулируют и содействуют функционированию почти всех механизмов защиты слизистой оболочки ЖКТ. Непрерывная генерация ПГ клетками слизистой оболочки ЖКТ является необходимым условием для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. Установлено, что ПГ ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизи-бикарбонато-фосфоли-

Таблица 40

Коморбидность ФД и ГЭРБ

Частота перекрестных симптомов ГЭРБ и ФД	Тип исследования	Число больных	Год	Автор
16%	Одномоментное сравнительное	3318	2005	Guillemot F. et al.
25%	Одномоментное сравнительное	263	2007	De Vries D.R. et al.
46,9%	Кросс-секционное	2680	2010	Kaji M. et al.
41,9%	Проспективное эндоскопическое	2388	2010	Noh Y.W. et al.

Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД — функциональная диспепсия.

пидный барьер, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление язв и эрозий, восстанавливают нарушенные плотные контакты между эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ.

Как уже отмечалось, важнейшим механизмом эпителиальной защиты является комплекс плотных контактов. Его основные компоненты представлены в таблице 39.

Установление универсальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидности функциональных расстройств ЖКТ, привело к существенным изменениям в наших представлениях о механизмах их развития. К основным положениям новой концепции коморбидности функциональных расстройств пищеварительной системы, которую можно назвать **концепция универсальной многоуровневой защиты**, следует отнести:

- Функциональные расстройства ЖКТ развиваются на базе генетических (иммуногенетических) предпосылок при воздействии фенотипических факторов агрессии.

- Следствием воздействия внутри- и внепросветных факторов агрессии является повышение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, проникновение в нее бактерий и токсических веществ, в результате чего развивается субклиническое воспаление (низкоуровневое воспаление).

- Вследствие субклинического воспаления возникают нарушения на всех трех уровнях защиты (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном).

- Важнейшую роль при этом играют нарушения в системах плотных контактов и цитопротективных ПГ.

- Указанные нарушения вторично хронизируют ключевой патофизиологический механизм — синдром повышенной проницаемости слизистой.

- Развитие данного синдрома способствует персистенции субклинического воспаления.

- Указанные нарушения являются универсальными и возникают на всех “этажах” ЖКТ.

Следует отметить, что рассмотренная концепция базируется на ряде фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия. Вероятно, наиболее важное значение имела теория “Весы Шея”, предложенная еще в 1959г. В соответствии с данной концепцией, поражения ЖКТ — это



Рис. 7. Внесистемная коморбидность при функциональных расстройствах ЖКТ.

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

всегда дисбаланс между факторами агрессии и защиты. Можно констатировать, что концепция синдрома повышенной проницаемости слизистой полностью укладывается в теорию “Весы Шея”. Каковы же практические следствия разработки концепции универсальной многоуровневой защиты? Нам представляется, что она дает возможность пересмотреть стратегию терапии коморбидных функциональных расстройств с акцентом на усилении всех 3 уровней защиты. Возможности такой терапии, появившиеся в нашей стране в последние годы, будут рассмотрены ниже.

Ко второй группе коморбидных страданий пищеварительной системы можно отнести **функционально-органические коморбидные расстройства**. Примерами являются сочетания ФД с эрозивно-язвенными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни с СРК, ЖКБ с СРК. В таблице 40 суммированы некоторые литературные данные.

Третья группа объединяет заболевания, характеризующиеся органической коморбидностью, например ЖКБ и НАЖБП или язвенный колит и склерозирующий холангит.

Кроме того, по мнению профессора N. Talley, целесообразно выделять **внутриорганный, внутрисистемный, межсистемный и внесистемный коморбидность**. Примером анализа внесистемной коморбидности является рисунок 7.

В соответствии с рекомендациями РГА (Российской гастроэнтерологической ассоциации), диагностика коморбидных функциональных расстройств осуществляется на тех же принципах, что и изолированных функциональных расстройств. В отличие от разработчиков Римских критериев IV, являющихся сторонниками позитивной диагностики функциональных расстройств ЖКТ, РГА последовательно подчеркивает необходимость **диагностики исключения**. Другими словами, каждый пациент с подозрением на функциональную коморбидность нуждается в углубленной дифференциально-диагностической программе.

В рамках концепций мультитаргетной (многоцелевой) терапии при гастроинтестинальной функциональной коморбидности могут быть использованы следующие лекарственные средства:

- Итоприд — прокинетики с двойным механизмом действия.
- Тримебутин — неспецифический агонист 3 основных типов эндорфинных рецепторов.
- Колофорт — комбинированный препарат, содержащий релиз-активные антитела к гистамину, TNF- α , белку S-100.
- Пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии.
- STW5 (Иберогаст) — фитопрепарат, содержащий экстракт из девяти лекарственных растений.

Как уже отмечалось, ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ. Именно поэтому в основе лечения данной патологии должно быть восстановление целостности слизистой ЖКТ на всем его протяжении и на 3 структурных уровнях. Исследования последних лет показали, что к таким средствам относится прежде всего ребамипид (Ребагит). Являясь модулятором синтеза эндогенных цитопротективных ПГ, данное лекарственное средство демонстрирует свойства универсального гастроэнтеропротектора [66].

Ребамипид восстанавливает целостность слизистой на всех 3 уровнях защиты и на всем протяжении ЖКТ, обладает противовоспалительным действием, а также снижает адгезию бактерий к слизистой, включая *H. pylori* [67].

Рассмотрим, как ребамипид влияет на 3 основных уровня защиты слизистой ЖКТ [68, 69, 87].

Презэпителиальный уровень. Ребамипид повышает синтез гликопротеина слизи. Применение ребамипида стимулирует секрецию слизи во всех отделах ЖКТ как основного защитного фактора, что является важным терапевтическим фактором при НПВП- и аспириин-индуцированных поражениях слизистой ЖКТ.

Эпителиальный уровень действия ребамипида:

- Стимулирует выработку ПГ, вследствие чего активируется эпидермальный фактор роста.
- Повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз эпителия ЖКТ, проницаемость эпителиальных клеток.
- Усиливает плотные контакты эпителиоцитов путем поддержания экспрессии белка окклюдина.
- Стимулирует синтез гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам в ЖКТ.
- Усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, ингибирует функцию нейтрофилов.

Субэпителиальный уровень защиты. Ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста.

Хотя имеются литературные данные о возможности длительного применения ребамипида, однако, в соответствии с инструкцией по применению, обычно проводится курсовая двухмесячная терапия Ребагитом в суточной дозе 300 мг, приводящая к существенной позитивной динамике в течении коморбидной функциональной патологии ЖКТ.

Раздел 12. Коморбидные состояния у лиц пожилого и старческого возраста

Возраст является сильным фактором риска многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и особенно старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность которой достигает 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди лиц ≥ 85 лет [70, 71]. Общая система оказания медицинской помощи направлена преимущественно на лечение конкретного заболевания. Такой болезнь-ориентированный подход не оптимален, а иногда даже вреден, прежде всего потому, что клинические доказательства для рекомендаций по ведению конкретного состояния/заболевания базируются на данных исследований, полученных у пациентов с низким уровнем коморбидности, которые принимают значительно меньшее число лекарственных препаратов [72, 73].

Более оптимальным является пациент-ориентированный подход, который учитывает не сумму хронических заболеваний у пациента пожилого или старческого возраста, сколько его функциональную и когнитивную сохранность, зависимость от посторонней помощи, качество жизни. Такой подход при решении вопроса о назначении лечения учитывает предпочтения, приоритеты и жизненные ориентиры пациента.

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья определяются

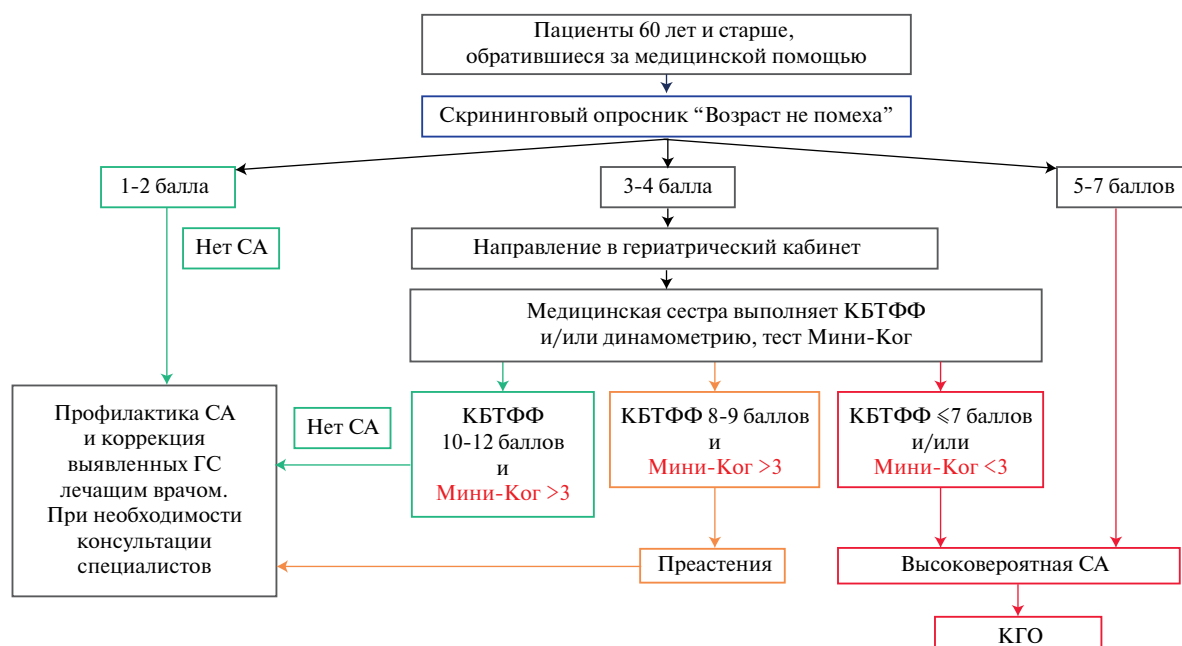


Рис. 8. Алгоритм диагностики старческой астении.

Примечание: ГС — гериатрические синдромы, КГО — комплексная гериатрическая оценка, КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования, СА — старческая астения.

не только и не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью гериатрических синдромов (ГС) [74].

Гериатрический синдром — многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (*смерть, зависимость от посторонней помощи, повторные госпитализации, потребность в долгосрочном уходе*) и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, ГС не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма. Возникновение одного ГС повышает риск развития других ГС.

Старческая астения (от англ. *frailty* — хрупкость, R54 по МКБ-10 — старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая: астения, слабость) — ключевой ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими ГС и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Коморбидность может ускорять развитие старческой астении и ее прогрессирование, но нельзя отождествлять большое количество сопутствующих

заболеваний с этим возраст-ассоциированным синдромом. Алгоритм диагностики старческой астении представлен на рисунке 8. Текст опросника “Возраст не помеха” приводится ниже.

У пациентов пожилого возраста (60 лет и старше) следует оценивать признаки и симптомы, указывающие на возможное наличие синдрома старческой астении (таблица 41).

Скрининг синдрома старческой астении проводится у пациентов 60 лет и старше с использованием опросника “Возраст не помеха”, результат которого оценивает врач (таблица 42) [75].

Постановка диагноза старческой астении не должна означать автоматический отказ от возможного диагностического поиска в отношении других, потенциально корригируемых заболеваний и синдромов, которые могут вносить свой вклад в клиническую картину и функциональное состояние пациента.

Пациентов, набравших 3 балла и более, направляют на консультацию в гериатрический кабинет/отделение. При результате 3-4 балла выполняется быстрая гериатрическая оценка (включает краткую батарею тестов физического функционирования и/или динамометрию и тест Мини-Ког), результаты которой служат основанием для выполнения комплексной гериатрической оценки (КГО).

Краткая батарея тестов физического функционирования активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB) включает три теста: оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук.

Таблица 41

Признаки и симптомы, указывающие на возможное наличие синдрома старческой астении или повышенный риск его формирования

Клинические признаки и симптомы	• непреднамеренная потеря веса* (особенно $\geq 4,5$ кг за прошедший год) • недержание мочи* • потеря аппетита • потеря мышечной массы/силы (саркопения) • остеопороз • снижение зрения/слуха • хроническая боль • повторные вызовы скорой медицинской помощи/госпитализации
Психоэмоциональные признаки и симптомы	• делирий* • когнитивные нарушения/деменция* • депрессия • поведенческие нарушения • нарушенный режим сон/бодрствование
Функциональные признаки и симптомы	• зависимость от посторонней помощи* • значительное ограничение мобильности* • недавнее(ие) падение(я)*, страх падений • нарушение равновесия • повышенная утомляемость • снижение физической активности/выносливости
Лекарства и алкоголь	• наличие у пациента факторов**, предрасполагающих к развитию нежелательных лекарственных реакций* • полипрагмазия • увеличение потребления алкоголя
Социальные факторы	• социальная изоляция • изменение жизненных обстоятельств • изменение в поддержке семьи/опекуна • пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса

Примечание: * — признаки, свидетельствующие о более высокой вероятности наличия у пациента синдрома старческой астении. ** — к факторам, предрасполагающим к развитию нежелательных реакций на лекарственные средства, относятся наличие ≥ 4 хронических заболеваний, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, полипрагмазия, анамнез нежелательных побочных реакций.

Таблица 42

Скрининговый опросник “Возраст не помеха” для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 мес.? (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м или подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание: за каждый ответ “Да” начисляется 1 балл.

Название опросника “ВоЗРАСТ Не ПоМеХа” подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба.

При выявлении у пациента без синдрома старческой астении отдельных ГС (например, нарушения зрения и/или слуха, недержания мочи и т.д.) разрабатывается план диагностических мероприятий и проводится коррекция выявленных ГС участковым врачом-терапевтом, врачом общей практики или лечащим врачом в условиях стационара. При необходимости пациент направляется на консультации к врачам-специалистам (офтальмологу, сурдологу, неврологу, ортопеду, урологу, гинекологу и т.д.).

Ведение пациентов со старческой астенией

Стандартом ведения пациентов с синдромом старческой астении является составление индивидуального плана на основании КГО. КГО — многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности.

После проведения КГО уточняется степень тяжести старческой астении и разрабатывается индивидуальный план ведения пациента, включающий рекомендации по следующим направлениям:

- физическая активность;
- питание;
- организация безопасного быта;
- оптимизация лекарственной терапии;
- необходимые лабораторные и инструментальные обследования, консультации специалистов;
- использование средств и методов, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и/или функциональные возможности пациента к окружающей среде (средства передвижения, протезирования и ортезирования, коррекции сенсорных дефицитов и др.);
- уровень потребности в посторонней помощи и в уходе, который может быть предоставлен медицинской и/или социальной службами.

Индивидуальный план ведения пациента с синдромом старческой астении осуществляется врачом терапевтом-участковым (или врачом общей практики, семейным врачом) совместно с врачом-гериатром.

Принципы лекарственной терапии у пожилых пациентов с коморбидностью

Наличие старческой астении следует считать важнейшим фактором, определяющим тактику ведения пациента пожилого и старческого возраста.

Отсутствие старческой астении предполагает ведение пациента в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями, учитывающими возраст пациента для большинства заболеваний. Примером того, как эффективное лечение “крепких” пациентов может отдалить развитие состояний, тесно связанных в дальнейшем со старческой астенией, можно считать результаты исследования Syst-Eur. По данным этого исследования, использование терапии, основанной на нитрендипине, для лечения изолированной систолической АГ у пациентов 60 лет и старше привело к значительному снижению риска инсульта на 42% (первичная конечная точка), снижению риска развития деменции (как сосудистой, так и болезни Альцгеймера) на 55%. Важно отметить, что особенно выраженным снижением рисков было у пациентов с СД — частой коморбидной патологией у пациентов пожилого возраста. Церебропротективные свойства нитрендипина связывают как с эффективным, безопасным и хорошо переносимым снижением АД, так и с независимыми от снижения давления эффектами, в частности с положительным эффектом в отношении метаболизма β -амилоида, являющегося субстратом развития болезни Альцгеймера. Вопросы церебропротекции особенно важны у пациентов с анамнезом инсульта

или ТИА. Исследование PROGRESS продемонстрировало, что у таких пациентов АГТ, основанная на иАПФ, значительно снижает риск повторных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий, при этом эффект становится значительно более выраженным при комбинировании с диуретиком индапамидом 2,5 мг (-42%, на фоне монотерапии иАПФ -5%). Такой терапевтический режим приводит к снижению частоты снижения когнитивных функций на 19% и снижает риск постинсультной деменции на 34%, а также ассоциирован с достоверно более высоким баллом по шкале MMSE. В контексте лечения АГ у пациентов пожилого возраста важно отметить метаболическую нейтральность индапамида и безопасность в отношении функции почек. Комбинация индапамида с дигидропиридиновыми АК представляется интересной с точки зрения того, что такой подход позволяет воздействовать на основные механизмы изолированной систолической АГ у пожилых [76, 77].

Приоритетом ведения пациентов с синдромом старческой астении является максимальное поддержание его функционального статуса, автономности и качества жизни. Выявление у пациента старческой астении подразумевает, с одной стороны, более низкую ожидаемую продолжительность жизни и увеличение бремени болезней, с другой стороны, именно эта группа пациентов может получить максимальную выгоду от проведения КГО и применения целостного гериатрического подхода.

Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и старческой астенией отличаются от стандартных подходов, и эти отличия подразумевают не только особенности дозирования лекарственных средств, связанные с возрастом и функцией почек и печени. Цель лекарственной терапии у таких пациентов — улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов и контроль заболевания в краткосрочной перспективе.

Практический подход к назначению препаратов таким пациентам подразумевает выделение приоритетного заболевания, лечение которого в данный момент времени позволит улучшить функциональный статус, качество жизни пациента и прогноз его здоровья. При этом следует убедиться, что назначенная терапия была эффективна в клинических исследованиях по данному заболеванию, в какой популяции ее эффективность изучена, в каких дозах и как долго использовались назначаемые препараты.

Необходима регулярная оценка режима лечения с целью уменьшения дозы или отмены препаратов, выявления возможных НЯ и ассоциированных с ними “фармакологических каскадов” (ситуация, когда НЯ, возникшее при приеме одного препарата, требует назначения дополни-

Ревизия лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста

- Назначаемые лекарственные средства не противопоказаны и совместимы.
- Назначая лечение по приоритетному заболеванию, убедитесь в доказанности эффективности в клинических исследованиях, какие популяции включались в исследования с применением данного вида лечения, в каких дозах и как долго использовались назначаемые препараты в клинических исследованиях. Не выходите за рамки режима, доказавшего эффективность и безопасность, в отношении дозы и длительности лечения.
- Назначаемая лекарственная форма препарата приемлема для пациента.
- Некоторые лекарственные препараты (антидепрессанты, анальгетики и др.) купируют симптомы у пациента, могут быть отменены только после совета со специалистом.
- Витальная гормональная терапия (например, тироксин) должна быть продолжена.
- Другая сопутствующая (безрецептурная) терапия должна быть оценена на эффективность и обоснованность.
- Каждый лекарственный препарат, остающийся в списке для приема, обсудите с пациентом/опекуном в отношении его значимости и эффективности для продолжения или отмены лечения.

тельного препарата, усугубляя полипрагмазию), усиления немедикаментозных методов лечения (таблица 43). Необходимо оценивать все препараты, включая безрецептурные формы, мази, капли и т.д. Проводя ревизию лекарственных назначений, следует помнить, что существуют как лекарственные средства, прием которых можно прекратить, так и препараты и немедикаментозные меры, назначение которых может быть возобновлено при изменении клинической ситуации и функционального статуса пациента. Для предотвращения необоснованного назначения или необоснованного назначения лекарственных средств пациентам 65 лет и старше следует пользоваться START/STOPP-критериями.

Следует мониторировать появление и прогрессирование ГС. Например, необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозы любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые две недели, что избыточное снижение АД и ортостатическая гипотония могут приводить к усугублению когнитивного дефицита и требуют ослабления АГТ [77, 78].

Для выбора тактики лечения пациентов с синдромом старческой астении также следует опираться на следующие отечественные документы:

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов.

Лечение АГ у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации.

Особенности диагностики и лечения ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таким образом, тактика ведения пожилого пациента с коморбидностью должна учитывать наличие старческой астении, жизненные приоритеты пациента и быть ориентированной на оптимальное качество жизни и поддержание независимости пациента от посторонней помощи.

Раздел 13. Полифармакотерапия при коморбидных состояниях

Разработка эффективных и безопасных схем фармакотерапии пациентов с несколькими коморбидными состояниями является актуальной задачей современного здравоохранения. Лекарственная терапия в таких случаях подбирается всегда индивидуально ввиду того, что крайне редко можно встретить пациентов со сходным набором заболеваний, но можно выделить ряд подходов, позволяющих оптимизировать фармакотерапию и снизить потенциальные риски развития осложнений [79].

В первую очередь у лиц с коморбидной патологией целесообразно оценить функцию печени и почек путем выполнения общего и биохимического анализа крови (определение креатинина сыворотки, альбумина, общего билирубина, АСТ, АЛТ и др.). На основании полученных данных возможно рассчитать СКФ и клиренс креатинина, а у пациентов с циррозом печени — оценить степень тяжести поражения по шкале Чайлд-Пью. В качестве альтернативы шкале Чайлд-Пью возможно использовать индекс печеночной экстракции. Подобный анализ позволяет обоснованно подойти к выбору лекарственных средств и режиму их дозирования. Например, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции и циррозом печени следует избегать применения лекарственных средств с узким терапевтическим окном, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (более 20% от общей элиминации) [80, 81]. В случае необходимости их применения стартовую дозу рекомендуется снижать на 50% с последующей медленной титрацией доз под тщательным контролем, но такая тактика не подходит для лечения инфекций. Наиболее значимые изменения режима дозирования (снижение как начальной, так и поддерживающих доз) требуются для лекарственных средств с высоким индексом печеночной экстракции и низкой биодоступностью. Максимальная коррекция дозы необходима для лекарственных средств с высоким индексом печеночной экстракции у паци-

Таблица 44

**Категоризация лекарственных средств и рекомендации
по их дозированию у пациентов с нарушениями функции печени**

Категория	E_n	F	PВ	Рекомендации
I	Высокий: $\geq 60-70\%$ ($\geq 0,6-0,7$)	$\leq 40\%$	Любая	Снижение НД и ПД в соответствии со следующей формулой: снижение дозы = $(ОД \times F)/100$
II	Умеренный: $40-70\%$ ($0,4-0,7$)	$40-70\%$	Любая	НД: стартовать с нижней границы ОД ПД: следует корректировать в соответствии с рекомендациями для лекарственных средств с низким E_n и низкой PВ
III	Низкий: $\leq 30\%$ ($\leq 0,3$)	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Мониторинг концентраций в крови ПД: СР А: 50% от ОД СР В: 25% от ОД СР С: мониторинг концентраций в крови
IV	Неизвестно			

Примечание: НД — начальная доза, ОД — обычная доза у пациентов без заболевания печени, ПД — поддерживающая доза, E_n — индекс печеночной экстракции, F — биодоступность, PВ — фракция, связываемая с белками, СР — индекс Чайлд-Пью.

Таблица 45

Примеры дозирования лекарственных средств в зависимости от функции почек

Препарат	Коррекция дозы в зависимости от степени снижения почечной функции
иАПФ	
Периндоприл	СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² : начинать терапию с 2 мг/сут.
Каптоприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Эналаприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Лизиноприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : 50-75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 25-50% обычной стартовой дозы
Рамиприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : 50-75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 25-50% обычной стартовой дозы
Трандолаприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : 50-100% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Зофеноприл	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : старт с 7,5 мг/сут.
Антибактериальные препараты	
Цефалоспорины	
Цефалексин	СКФ $10-50$ мл/мин/1,73 м ² : увеличить интервал введения до 1 раза каждые 12 ч СКФ $50-80$ мл/мин/1,73 м ² : 2 г каждые 6 ч
Цефалотин	СКФ $30-50$ мл/мин/1,73 м ² : 1,5 г каждые 6 ч СКФ $10-30$ мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 8 ч
Цефазолин	СКФ $50-80$ мл/мин/1,73 м ² : 1,25 г каждые 6 ч, при тяжелых инфекциях 1 г каждые 6 ч СКФ $30-50$ мл/мин/1,73 м ² : 500 мг каждые 12 ч СКФ $10-30$ мл/мин: 500 г каждые 24 ч
Цефуроксим (для парентерального введения)	СКФ $10-30$ мл/мин/1,73 м ² : стандартная доза каждые 12 ч
Цефтибутен	СКФ $30-50$ мл/мин/1,73 м ² : 200 мг каждые 24 ч СКФ $10-30$ мл/мин/1,73 м ² : 100 мг каждые 24 ч
Цефтазидим	СКФ $30-50$ мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 12 ч СКФ $10-30$ мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 24 ч
Фторхинолоны	
Ципрофлоксацин	СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Левофлоксацин	СКФ $20-50$ мл/мин/1,73 м ² : по 125-250 мг 1-2 раза в сутки СКФ $10-19$ мл/мин/1,73 м ² : 125 мг 1 раз в 12-48 ч СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 125 мг через 24 или 48 ч
Офлоксацин	СКФ $20-50$ мл/мин/1,73 м ² : первая доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 ч СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² : первая доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 48 ч
Норфлоксацин	СКФ $10-30$ мл/мин/1,73 м ² : увеличить интервал введения до 1 раза каждые 24 ч
Нитрофураны	
Нитрофурантоин	СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан риск невропатии
Макролиды	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : уменьшить дозу на 50%

Пенициллины	
Амоксициллин + клавулановая кислота	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : внутрь 250-500 мг/сут. каждые 12 ч; в/в 1 г, затем по 500 мг в/в СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 1 г, затем по 500 мг/сут. в/в или 250-500 мг/сут. внутрь в один прием На гемодиализе 250 или 500 мг внутрь в один прием или 500 мг в/в, дополнительно 1 доза во время диализа и еще 1 доза в конце сеанса диализа
Бензилпенициллин	СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² и при назначении высоких доз (максимально 6 г/сут.) нейротоксичность СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : максимально 12 г/сут. на 3-4 приема
Пиперациллин + тазобактам	СКФ 20-80 мл/мин/1,73 м ² : 12 г/1,5 г/сут. (по 4 г/0,5 г каждые 8 ч) СКФ <20 мл/мин/1,73 м ² : 8 г/1 г/сут. (по 4 г/0,5 г каждые 12 ч) На гемодиализе максимальная доза составляет 8 г пиперациллина и 1 г тазобактама. Необходимо назначение 1 дополнительной дозы 2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама после каждого сеанса диализа
Тетрациклины	
Тетрациклин	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : поддерживающая доза 250 мг ежедневно
Сахароснижающие	
Метформин	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Глибенкламид	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Гликлазид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется
Гликлазид (таблетки с замедленным высвобождением — МВ*)	СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы (старт с 50% дозы) СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Глимепирид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Гликовидон	Коррекция дозы не требуется
Глипизид	Коррекция дозы не требуется
Репаглинид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Натеглинид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Пиоглитазон	Коррекция дозы не требуется
Ситаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Вилдаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Саксаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Линаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Эксенатид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Лираглутид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется, применять с осторожностью СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Акарбоза	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : с осторожностью СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Инсулины	Коррекция дозы не требуется (при прогрессировании снижения СКФ снижается потребность в инсулине, что может привести к гипогликемии)
Антигистаминные препараты	
Цетиризин/ Левосетиризин/ Гидроксизин/ Фексофенадин/	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Противогрибковые	
Флуконазол	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : уменьшить поддерживающую дозу на 50%
Флуцитозин	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : кратность введения каждые 12 ч, далее оценивать плазменную концентрацию СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : кратность введения каждые 24 ч, далее оценивать плазменную концентрацию
Амфотерицин В	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : избегать назначения
Тербинафин	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Противопаркинсонические препараты	
Прамипексол	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 0,125 мг 2 раза в сутки, далее оценивать эффективность/побочные эффекты СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 0,125 мг 2 раза в сутки, далее оценивать эффективность/побочные эффекты

Клинические рекомендации

Антитромботические препараты	
Ацетилсалициловая кислота	Коррекция дозы не требуется
Клопидогрел	Коррекция дозы не требуется
Прасугрел	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Тикагрелор	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Эноксапарин натрия	Болюсная доза не требует коррекции. После тромболиза при клиренсе креатинина <30 мл/мин/1,73 м ² вводится обычная доза 1 раз в сутки
Гепарин натрия	Коррекция дозы не требуется
Фондапаринукс натрия	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Бивалирудин	СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² : начальная скорость введения 1,4 мг/кг/час. Болюсная доза без изменений СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан
Абиксимаб	Рекомендации отсутствуют. Тщательная оценка риска кровотечения
Эптифибатид	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : болюсная доза 180 мкг, затем непрерывная инфузия 1,0 мкг/кг/мин СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан
Противовирусные препараты	
Ацикловир (per os)	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 800 мг 3 раза в сутки (при лечении опоясывающего герпеса)
Валганцикловир	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы, увеличить интервал между введениями вдвое СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы 2 раза в неделю
Валацикловир	СКФ 10-80 мл/мин/1,73 м ² : доза, указанная производителем
Осельтамивир	СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Рибавирин	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : доза зависит от уровня гемоглобина крови
Ганцикловир	Стартовая доза: СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 12 ч СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 25% стандартной дозы каждые 24 ч Поддерживающая доза: СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 25% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 12,5% стандартной дозы каждые 24 ч
β-блокаторы	
Бисопролол	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Карведилол	Коррекция дозы не требуется
Метопролол — таблетки с модифицированным высвобождением (CR/XL)**	Коррекция дозы не требуется
Небиволол	СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Дигоксин	Не рекомендуется назначать лицам старше 65 лет в дозе, превышающей 125 мкг/сут.
Болезнь-модифицирующие антиревматоидные препараты	
Метотрексат	СКФ 40-70 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы СКФ <40 мл/мин/1,73 м ² : зависит от плазменной концентрации
Гипоурикемические препараты	
Аллопуринол	СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 300 мг/сут. СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 200 мг/сут. СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 100 мг/сут.
Снотворные, седативные, анксиолитические, антипсихотические препараты	
Рisperидон	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы, далее оценивать эффективность/побочное действие
Миорелаксанты	
Баклофен	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : старт с 5 мг 1 раз в сутки, далее оценивать эффективность/побочное действие
Тизанидин	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 2 мг 1 раз в сутки, затем возможно медленное увеличение дозы на основании оценки эффективности/побочного действия. Далее возможно увеличение кратности введения
НПВП	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Избегать назначения на фоне ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
Опиатные анальгетики	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² С осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²

Примечание: * — MB (модифицированное высвобождение) — таблетки с замедленным высвобождением, ** — CR (controlled release) — контролируемое высвобождение, XL (extra-long) — экстрадлительное высвобождение. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 46

Примеры “фармакологических каскадов” назначения лекарственных препаратов

- Ибупрофен → повышение АД → антигипертензивные препараты
- Метоклопрамид → паркинсонизм → леводопа/карбидопа
- Рисперидон → паркинсонизм → бензтропин (в настоящее время не зарегистрирован в РФ)
- Амлодипин → отеки → фуросемид
- Габапентин → отеки → фуросемид
- Ципрофлоксацин → делирий → рисперидон
- Препараты лития → тремор → пропранолол
- Бупропион → инсомния → снотворные
- Антихолинергические → недержание мочи → оксибутинин
- Амиодарон → тремор → препараты лития
- Венлафаксин → тремор → диазепам
- Меперидин (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) → делирий → рисперидон
- β-АБ → депрессия → антидепрессанты
- Амитриптилин → когнитивный дефицит → донепезил
- Опиоиды → запоры → слабительные
- Препараты сенны → диарея → лоперамид
- Лоразепам → сонливость по утрам → кофеин
- иАПФ → кашель → отмена лекарственных средств данной группы
- Фуросемид → гипокалиемия → препараты калия
- НПВП → изжога → блокаторы протонной помпы
- Омепразол → дефицит витамина B₁₂ → назначение витамина B₁₂

Примечание: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РФ — Российская Федерация.

Таблица 47

Гериатрические синдромы и потенциальные эффекты некоторых лекарственных средств

Гериатрические синдромы/ нежелательные реакции	Лекарственные средства/группы лекарственных средств, обладающие потенциальным негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, антидепрессанты, сахароснижающие, диуретики, лекарственные средства, угнетающие атриовентрикулярную проводимость (β-АБ, недигидропиридиновые БКК и др.), вазодилататоры (органические нитраты, α-АБ и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	α-блокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, противосудорожные, антигистаминные, ципрофлоксацин
Диарея	Антибиотики, ИПП, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, БРА II, психотропные препараты
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВП, пероральные антикоагулянты

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецептора к ангиотензину II, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, α-АБ — альфа-адреноблокаторы, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

ентов с уровнем альбумина <30 г/дл и МНО >1,2. Наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются лекарственные средства, выделяющиеся более чем на 90% в неизменном виде с мочой (таблица 44) [82-84].

Пациентам с нарушением функции почек предпочтительнее назначать лекарственные средства с преимущественно печеночным или смешанным путем элиминации, а также проводить коррекцию дозирования в зависимости от СКФ и клиренса креатинина в соответствии с инструкцией по их

применению [85]. Примеры изменения дозирования некоторых лекарственных средств в зависимости от степени нарушения функции их почек приведены в таблице 45.

У пациентов с коморбидными состояниями необходимо исключить и скорректировать “фармакологические каскады”, которые представляют собой назначение дополнительных лекарственных средств вследствие развития осложнений фармакотерапии (таблица 46).

Наиболее часто коморбидные состояния отмечаются у пациентов пожилого и старческого возраста. Данная категория пациентов имеет ряд осо-

Таблица 48

Шкала антихолинергической нагрузки АСВ

Уровень 1. Начисляется 1 балл за каждый препарат из списка	Уровень 2. Начисляются 2 балла за каждый препарат из списка	Уровень 3. Начисляются 3 балла за каждый препарат из списка
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты белладонны	Атропин
Атенолол	Карбамазепин	Клемастин
Бупропион		Кломипрамин
Каптоприл		Клозапин
Цетиризин		Доксиламин
Хлорталидон		Гидроксизин
Циметидин		Метоклопрамид
Кодеин		Оланзапин
Дезлоратадин		Пароксетин
Диазепам		Перфеназин
Дигоксин		Кветиапин
Дипиридамол		Тиоридазин
Фентанил		
Фуросемид		
Флувоксамин		
Галоперидол		
Гидралазин		
Гидрокортизон		
Изосорбид		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Ранитидин		
Рisperидон		
Теofilлин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

бенностей, отличающих ее от лиц среднего и молодого возраста. Так, специфическими целями фармакотерапии гериатрических пациентов является поддержание/улучшение функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых ГС (таблица 47).

Как и в других возрастных группах, у пациента пожилого/старческого возраста фармакотерапия должна обеспечивать надежный и безопасный контроль заболевания, по поводу которого она назначается. Ключевым принципом фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов пожилого/старческого возраста является “start low and go slow” — начало терапии с малых доз с последующим медленным увеличением дозы в случае недостаточного терапевтического эффекта [85, 86].

Важным аспектом рациональной и безопасной фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста

является минимизация антихолинергической нагрузки. Антихолинергическим потенциалом обладают как традиционные антихолинергические средства, так и препараты, не классифицируемые как антихолинергические, но обнаружившие такую активность в эксперименте или в клинических испытаниях. Важно понимать, что при применении одного лекарственного средства с антихолинергической активностью значительного негативного влияния может и не быть, но при сочетании нескольких препаратов это влияние становится клинически значимым, так как повышение антихолинергической нагрузки ведет к росту риска нежелательных реакций, таких как нарушение когнитивной функции, зрения (и как следствие — падений и травматизации), глотания пищи и медикаментов, запоров, нарушений сердечного ритма и др.

Оценить величину антихолинергической нагрузки возможно с помощью шкалы АСВ (таблица 48). В данной шкале лекарственные средства стратифицированы в зависимости от степени выраженности антихолинергической активности, что позволяет количественно оценить общую антихо-

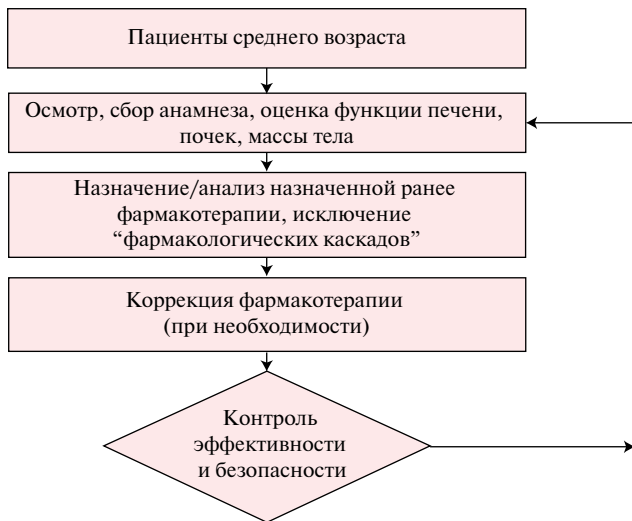


Рис. 9. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями среднего возраста.

линергическую нагрузку принимаемой пациентом фармакотерапии [68, 86].

Интерпретация рейтинга лекарственных средств, вошедших в шкалу антихолинергической нагрузки АСВ, производится в соответствии с их антихолинергической активностью:

Уровень 1 — имеются потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связы-

вания лекарственного средства с М-холинорецепторами.

Уровень 2 — антихолинергические нежелательные побочные реакции иногда отмечались при применении лекарственного средства, как правило, в высоких дозах (клинические исследования).

Уровень 3 — явные антихолинергические нежелательные побочные реакции (НПР) (клинические исследования), вплоть до делирия, при назначении препаратов в средних дозах.

Схематично алгоритмы подбора фармакотерапии у коморбидных пациентов представлены на рисунках 9-11.

Раздел 14. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в общеклинической практике. Алгоритм действий врача в случае развития неблагоприятных побочных реакций

Коморбидный пациент наблюдается разными специалистами, каждый из которых выпи-сывает несколько препаратов для лечения забо-левания по профилю обращения. В связи с этим особое внимание лечащий врач должен уделять контролю безопасности проводимой фармакоте-рапии.

В нашей стране на протяжении последних лет совершенствуется система фармаконадзора, о чем свидетельствует последовательное принятие зако-



Рис. 10. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями пожилого и старческого возраста без синдрома старческой астении.



Рис. 11. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями и синдромом старческой астении.

нов, введение законодательных актов, писем Росздравнадзора и пр., регламентирующих ее деятельность, таких как Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (ред. от 28.12.2017); Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (ред. от 29.12.2017); Приказ Минздрава от 14.09.2012 № 175н “Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий”; Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 “Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора”. Все работники здравоохранения обязаны знать законодательную базу фармаконадзора и неукоснительно ей следовать.

Для осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств на уровне лечебно-профилактических учреждений Росздравнадзор рекомендует:

1. Обеспечить возможность регистрации НПР и случаев терапевтической неэффективности лекарственных средств путем заполнения формы извещения о НПР, размещенной на сайте Росздравнадзора по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>.

2. При возникновении сложностей с выявлением НПР, установлением причинно-следственной связи, по профилактике и лечению НПР необходимо обратиться за консультацией в Региональный или Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, контакты которых можно найти на сайте Росздравнадзора по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/42074>.

3. Наиболее компетентным по вопросам безопасности лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях является клинический фармаколог.

4. В крупных лечебно-профилактических учреждениях назначить приказом главного врача ответственных лиц по фармаконадзору.

5. Для отправки извещений через Интернет ответственные сотрудники получают персонализированный доступ (логин и пароль).

В службу фармаконадзора следует сообщать о:

- НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ; препараты традиционной медицины; биологически активные добавки;
- воздействия лекарственных средств на плод во время беременности и новорожденных в период

лактации; о случаях спонтанных аборт на фоне приема лекарственных средств;

— НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к лекарственным средствам, и развивающихся вследствие этого осложнений;

— случаях терапевтической неэффективности лекарственных средств;

— изменениях лабораторных показателей;

— развитию резистентности к лекарственным средствам;

— последствиях передозировки (случайной или преднамеренной);

— неблагоприятных эффектах взаимодействия лекарственных средств;

— неожиданных (ранее не известных) терапевтических эффектах;

— последствиях ошибок применения лекарственных средств (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного лекарственного средства вследствие схожести упаковок или торговых наименований).

Обратить внимание! Регистрации подлежат не только достоверные, но и подозреваемые НПР!

Карта-извещение о неблагоприятной побочной реакции лекарственного средства

Карта-извещение о НПР — это документ, утвержденный Росздравнадзором в качестве учетной формы. Бланк Карты-извещения можно найти и распечатать с сайта Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития www.roszdravnadzor.ru (Приложение).

Карта-извещение заполняется лицом, выявившим НПР (врачом, провизором, медицинской сестрой, фармацевтом и т.д.), и позволяет провести ориентировочное определение степени достоверности причинно-следственной связи НПР с подозреваемым лекарственным средством.

Карта должна быть оформлена аккуратно, с использованием только общепринятых сокращений.

Вся информация, изложенная в сообщении, является конфиденциальной, не может быть предметом профессионального разбирательства.

При использовании сведений Карты-извещения в информационно-методических целях имени пациентов, сотрудников, заполнивших извещение, а также название медицинского учреждения не упоминаются.

Электронная версия Карты-извещения также размещена на сайте www.roszdravnadzor.ru, является аналогом карты в формате Word, создана для внесения информации в общую базу данных о НПР Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора.

Доступ к электронной версии Карты возможен только для лиц, уполномоченных по фармаконадзору в лечебно-профилактических учреждениях, региональных центрах мониторинга безопасности, компаниях-производителях, и сотрудников Отдела по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных средств Росздравнадзора.

Заключение

Сложность создания Алгоритмов была связана с тем, что на настоящий момент не существует их международных или отечественных аналогов. Именно поэтому авторский коллектив объединил специалистов различного профиля, со своим видением отдельных аспектов коморбидности. Естественно, что взгляды отдельных авторов нашего коллектива и членов экспертного совета не могли быть полностью идентичными. Например, как уже указывалось во введении, даже терминология являлась предметом дискуссий. Предлагалось в тексте Алгоритмов “развести” понятия мультиморбидность, полиморбидность и коморбидность. Вероятно, в теоретическом плане такое разделение вполне оправданно и в дальнейших работах авторскому коллективу предстоит более четко сформулировать свою позицию по проблемам терминологии. Однако формат данной работы не позволил нам детально обсудить эти вопросы.

Еще одним предметом дискуссий в авторском коллективе являлась полнота списка цитируемых источников. Первоначально авторы каждого раздела представили списки из 30-40 литературных источников отечественных и зарубежных авторов. В ходе обсуждения мы пришли к выводу о нецелесообразности столь большого списка литературы. Справочный, а не монографический характер данной работы, по нашему мнению, предусматривает приведение лишь основных (ключевых) источников. При этом приоритет отдавался отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, консенсусам и руководствам.

Говоря о методологии создания Алгоритмов, необходимо подчеркнуть значимость их экспертной оценки, осуществленной видными специалистами, такими как академик РАН А. И. Мартынов, И. Н. Денисов, профессор Л. Б. Лазебник. По нашему мнению, это позитивно повлияло на научно-практический уровень Алгоритмов.

Уважаемые коллеги! Поскольку это первый опыт создания “Алгоритмов диагностики и протоколов ведения пациентов с коморбидной патологией”, мы были бы чрезвычайно признательны вам за конструктивные критические замечания, которые помогут их дальнейшему совершенствованию.

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Первичное				Дополнительная информация к сообщению № _____ от _____			
Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____				Пол ☐ М ☐ Ж		Вес _____ кг	
Возраст _____		Беременность ☐ , срок _____		недель			
Аллергия ☐ Нет ☐ Есть, на _____							
Лечение ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение							
Лекарственные средства (ЛС), предположительно вызвавшие НПР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НПР: _____	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НПР:	
						☐ Смерть	
						☐ Угроза жизни	
						☐ Госпитализация или ее продление	
						☐ Инвалидность	
						☐ Врожденные аномалии	
Дата разрешения НПР _____						☐ Клинически значимое событие	
						☐ Не применимо	
Предпринятые меры							
☐ Без лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Снижение дозы ЛС							
☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
☐ Лекарственная терапия							
Исход							
☐ Выздоровление без последствий ☐ Улучшение состояния ☐ Состояние без изменений							
☐ Выздоровление с последствиями (указать) _____							
☐ Смерть ☐ Неизвестно ☐ Не применимо							
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?				☐ Нет ☐ Да ☐ ЛС не отменялось ☐ Не применимо			
Назначалось ли лекарство повторно? ☐ Нет ☐ Да				Результат _____ ☐ Не применимо			
Другие ЛС, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщаемого лица							
☐ Врач ☐ Другой специалист системы здравоохранения ☐ Пациент ☐ Иной							
Контактный телефон/е-mail:*							
Ф.И.О.							
Должность и место работы							
Дата сообщения							

* Поле, обязательное к заполнению.

Извещение направляется в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения РФ (Росздравнадзор) и может быть отправлено следующими способами:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7 (495) 698-15-73,
- онлайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru,
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Хочется еще раз подчеркнуть, что авторы стремились создать инструмент, который должен стать повседневным помощником в вашей многотрудной профессиональной деятельности. В этом принципиальное отличие Алгоритмов от ранее изданных Рекомендаций.

И последнее. При работе с Алгоритмами вы наверняка обратили внимание, что далеко не все аспекты многогранной проблемы сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней были в них представлены. Если авторскому коллективу хватит энтузиазма и возможностей, мы обязательно продолжим работу над созданием отечественных рекомендаций по проблемам полиморбидности, мультиморбидности и коморбидности в клинике внутренних болезней.

тиморбидности и коморбидности в клинике внутренних болезней.

Благодарности. Выражаем благодарность за помощь в научном редактировании доценту Зау-гольниковой Т.В. (Москва).

Финансирование. Рекомендации созданы при организационной поддержке Профессионального фонда содействия развитию медицины “ПРОФ-МЕДФОРУМ”.

Конфликт интересов: декларации об отсутствии конфликта интересов у членов рабочей группы, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте www.profmedforum.ru.

Литература/References

- Oganov RG, Denisov IN, Simanenko VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: professional medical approach (National leadership). М.: Eksmo, 2014. 320 p. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо, 2014. 320 с. ISBN 978-5-6996858-9-9.
- Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya. 2018;154(6):4-9. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6):4-9.
- Mahmood S, Levy D, Vasan R, Wang T. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2013;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Shalnova SA, Kontsevaya AM. Methodical recommendations "Monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in health care practice". М.: 2012. 27 p. (In Russ.) Шальнова С.А., Концевая А.М. Методические рекомендации "Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении". М.: 2012. 27 с. Доступно по: http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metodicheskie_rekomendacii_Monitoring_2012.pdf.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014 Aug;52(8):688-94. doi:10.1097/MLR.000000000000166.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>.
- Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Ed. Boytsov SA, Chuchalin AG. 2014. 112 p. (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>. ISBN 978-5-9905774-0-4.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39;33:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- National clinical guidelines. Ed. Oganov RG. 3rd edition. М.: Silicea-Polygraph. 2010. 592 p. (In Russ.) Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. М.: "Силицеа-Полиграф", 2010. 592 с. ISBN 978-5-9901860-3-3.
- Chazova IE, Mychka VB, Kislyak OA, et al. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6S2):1-29. (In Russ.) Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А., Кузнецова И.В., Литвин А.Ю., Шестакова М.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6S2):1-29.
- Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. (In Russ.) Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 42 с. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations.
- European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (2016 revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):7-68. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016 г.). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):7-68. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-7-68.
- Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Methodical recommendations. Ed. Ivashkin VT. М.: 2015. 38 p. (In Russ.) Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Под ред. академика РАН, профессора Ивашкина В.Т. М.: 2015. 38 с. <https://rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2016-01-03.pdf>.
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Clinical options of the metabolic syndrome. М.: МИА, 2011. 208 p. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2011. 208 с. ISBN 978-5-9986-0055-5.
- Drapkina OM, Fadeeva M. Atherosclerosis — liver disease? Polyclinic doctor's guide. 2013;10:4-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Фадеева М. Атеросклероз — болезнь печени? Справочник поликлинического врача. 2013;10:4-9.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RAKURS study. A RAKURS study group of investigators. Terapevticheskiy arkhiv. 2014;12:48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. Тер. архив. 2014;12:48-52. doi:10.17116/terarkh2014861248-52.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Medical Society for Arterial Hypertension VNOK. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, ВНОК. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5-26. <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. For the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006 Jan 11;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. Circ J. 2013;77(2):439-46. doi:10.1253/circj.CJ-11-1059.

25. Eikelboom J, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
26. Bonaca M, Bhatt D, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
27. Roffi M, Patrono C, Collet J-Ph, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv296.
29. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340(9):677-84. doi:10.1056/NEJM199903043400902.
30. Nimrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203-10. doi:10.1111/bph.12240.
31. Forette F, Seux M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347-51. PMID:9802273.
32. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of anti-arrhythmic devices VNOA. М.: МАКС Пресс. 2013:16-554. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению антиаритмических устройств ВНОА. 3-е издание. М.: МАКС Пресс. 2013:16-554.
33. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
35. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC recommendations for the treatment of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death 2015 Russian Journal of Cardiology. 2016;21(7):5-86. (In Russ.) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;21(7):5-86. doi:10.15829/1560-4071-2016-7-5-86.
36. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
37. Miller ON, Tarasov AV, Dick IS, et al. Antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation in chronic heart failure. Research "SPACE". *Practical Medicine.* 2013;3(71):145-52. (In Russ.) Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., и др. Антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. Исследование "ПРОСТОР". Практическая медицина. 2013;3(71):145-52.
38. Miller ON, Tarasov AV, Dick IS, Belyaeva IE. Relief of atrial fibrillation in the prehospital and inpatient stages from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum [Cardiology].* 2016;18(10):8-18. (In Russ.) Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum [Кардиология]. 2016;18(10):8-18.
39. Guide to cardiac arrhythmias. Ed. Chazov EI, Galitsyn SP. М.: GEOTAR-Media, 2010. 416 p. (In Russ.) Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 416 с. ISBN 978-5-9704164-3-3.
40. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
41. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1350-69. doi:10.1161/CIR.0000000000000019.
42. Vinokur VA, Grinevich VB, Ilyashevich IG, et al. Psychosomatic disorders in the practice of the therapist: a guide for doctors. SPb.: SpecLit, 2008. 335 p. (In Russ.) Винокур В.А., Гриневич В.Б., Ильяшевич И.Г., и др. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. Под ред. В.И. Симаненкова. СПб.: СпецЛит, 2008. 335 с. ISBN: 978-5-2990037-6-5.
43. Garganeva NP, Petrova MM, Evsyukov AA, et al. The influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life. 2014;92(12):30-7. (In Russ.) Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., Штарик С.Ю. и др. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. Клиническая медицина. 2014;92(12):30-7.
44. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Dementia. A guide for doctors. Third edition. М.: MEDpress-inform, 2011. 272 p. (In Russ.) Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция. Руководство для врачей. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. ISBN 978-5-98322-723-1.
45. Tkacheva ON, Cherdak MA, Mkhitarian EA. Acetylsalicylic acid in the prevention of ischemic stroke: ways to increase efficiency and safety. *Russian Medical Journal.* 2017;(25):1880-3. (In Russ.) Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности. Росс. мед. журнал. 2017;(25):1880-3.
46. Pase MP, Beiser A, Enserro D, et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. *Stroke.* 2016;47:1201-6. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012608.
47. Petrova MM, Shnayder NA, Eremina OV. Cognitive dysfunction in arterial hypertension patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):36-9. (In Russ.) Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(2):36-9.
48. Trubnikova OA, Kagan ES, Kupriyanova TV, et al. Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. Complex problems of cardiovascular diseases. 2017;1:112-21. (In Russ.) Трубникова О.А., Каган Е.С., Куприянова Т.В., Малеева О.В., Аргунова Ю.А., Кухарева И.Н. Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;1:112-21.
49. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. Nasonov EL. М.: GEOTAR-Media, 2017. 464 p. (In Russ.) Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6.
50. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
51. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:7242478. doi:10.1155/2016/724247813.
52. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3177-83. doi:10.1210/jc.2014-1043.
53. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract.* 2014 Jul 1;6(1):10-3.
54. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1459-66.
55. Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent Risk of Hospitalization for Neuropsychiatric Disorders in Patients With Rheumatic Diseases. A Nationwide Study From Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):501-7. doi:10.1001/archpsyc.65.5.501.
56. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47. PMID: 24393558.
57. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):669-81. doi:10.1517/14740330903311023.
58. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Scientific and practical rheumatology. 2018;56:1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
59. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(3):247-65. (In Russ.) Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265.
60. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Jan;50(1):5-10. doi:10.1097/MCG.0000000000000432.
61. Zakharova NV, Bakulin IG, Simanenkova VI, Maslygina AA. Review of the Maastricht V / Florence consensus recommendations on the diagnosis and treatment of

- Helicobacter pylori infection. Farmateka. Gastroenterology. Hepatology. 2016;S5-16:8-26. (In Russ.) Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. 2016;S5-16:8-26.
62. Shadi SY, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:351086. doi:10.1155/2013/351086.
63. Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov 8;9(1):55-9. doi:10.1038/nrgastro.2011.211.
64. Vanheel H, Vicario M, Vanuytse T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. Gut. 2015 Feb;64(2):357-8. doi:10.1136/gutjnl-2014-307325.
65. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. World J Gastroenterol. 2014; 20(10):2456-69. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2456.
66. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. Dig Dis Sci. 1998;43(9):5-13.
67. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;1:55-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2018;1:55-70. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
68. Tarnawski A, Chai J, Pai R, Chiou S. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004;49(2):202-9.
69. Gweon T, Park J, Kim BW, et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. Gut Liver. 2018 Jan 15;12(1):46-50. doi:10.5009/gnl17078.
70. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
71. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012;60(10):E1-E25. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
72. Salive ME. Multimorbidity in older adults. Epidemiol Rev. 2013;35:75-83.
73. NICE guideline. Multimorbidity: clinical assessment and management. Published: 21 September 2016. nice.org.uk/guidance/ng56.
74. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. Journal of Gerontology: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.
75. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. Successes of gerontology. 2017;2:236-42. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;2:236-42.
76. Tkacheva ON, Runikhina NK, Vorobiova NM, et al. Antithrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):4-33. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М., и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):4-33. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-4-33
77. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8-21. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
78. Ganelina IE, Lipovetsky BM, Churina SK, et al. Atherosclerosis of the coronary arteries and coronary heart disease. Ed. Ganelina IE. SPb.: 2012. 320 p. (In Russ.) Ганелина И.Е., Липовецкий Б.М., Чурина С.К. и др. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. Руководство (2-е издание, переработанное и дополненное). Под ред. И.Е. Ганелиной. СПб.: 2012. 320 с. ISBN: 5-02-026217-X.
79. Hajjar ER, Gray SL, Slatum PW, et al. Geriatrics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. McGraw-Hill Education. 2014;107-18.
80. Periañez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. Rev Esp Enferm Dig. 2012 Apr;104(4):165-84.
81. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, et al. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:71-6. doi:10.1007/s00228-003-0586-2.
82. Kostas T, Paquin A, Rudolph JL. Practical Geriatric Assessment. Aging Health. 2013;9(6):579-91.
83. Sloss A, Kluber P. Prescribing in liver disease. Aust Prescrib. 2009;32:32-5. doi:10.18773/austprescr.2009.018.
84. Hulisz D. Drug Therapy Management Series: Geriatric Disorders. <https://lms.rn.com/getpdf.php/2055.pdf> (August 20, 2014).
85. Kwan D, Farrell B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. CGS Journal of CME. 2014;4(1):21-7.
86. Naples JG, Handler SM, Maher RL, et al. Geriatric Pharmacotherapy and Polypharmacy. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. Elsevier. 2017:849-54.
87. Iijima K, Ichikawa T, Okada S. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. Dig Dis Sci. 2009 Jul;54(7): 1500-7. doi:10.1007/s10620-008-0507-4.

Патогенетическая роль автономной нервной системы в ремоделировании сердца при артериальной гипотензии у молодых женщин

Баев В. М., Агафонова Т. Ю.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера

Минздрава России. Пермь, Россия

Цель. Изучение особенностей ремоделирования сердца в зависимости от состояния автономной нервной системы (АНС) у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ параметров эхокардиографии у женщин с ИАГ в возрасте 18-25 лет с преобладанием симпатического (n=150) и парасимпатического (n=60) отделов АНС. Критерием ИАГ считали уровень систолического артериального давления ≤ 98 мм рт.ст. Активность АНС оценивали по индексу I. Kérdő.

Результаты. Показано, для женщин с ИАГ при симпатикотонии характерно достоверное уменьшение структурных параметров сердца: размеров всех камер и отверстия аорты, снижение сократительной функции и замедление релаксации левого желудочка (ЛЖ). Наблюдалось ускорение внутрисердечной гемодинамики: увеличение скоростей кровотока и градиентов давления на митральном, трикуспидальном клапанах и клапане легочной артерии, увеличение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ. Изменения в ранней диастоле ЛЖ ассоциированы с повышением давления в левом предсердии. У женщин с ИАГ при парасимпатикотонии выявили рестриктивный тип диастолической дисфункции.

Заключение. Симпатикотония и парасимпатикотония у молодых женщин с ИАГ ассоциируются с различными вариантами ремоделирования сердца. Гипотрофия сердца, снижение сократительной функции и нарушение релаксации ЛЖ при гипотензии ассоциируются со слабой симпатической активностью на фоне парасимпатикотонии. Рестриктивный тип диастолической дисфункции при гипотензии ассоциируется с парасимпатикотонией и отсутствием признаков активации симпатического отдела АНС. Перспективным направлением коррекции дисфункции АНС, регрессии ИАГ и ремоделирования сердца является использование холинолитиков и реактиваторов антихолинэстеразы.

Ключевые слова: идиопатическая артериальная гипотензия, ремоделирование сердца, автономная нервная система.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):67-72
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-67-72>

Поступила 25/05-2018

Принята к публикации 06/08-2018



Pathogenetic role of the autonomic nervous system in arterial hypotension cardiac remodeling in young women

Baev V. M., Agafonova T. Yu.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health. Perm, Russia

Aim. To study the features of cardiac remodeling on condition of the autonomic nervous system (ANS) in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

Material and methods. A comparative analysis of the echocardiography data in women with IAH aged 18-25 years with a predominance of sympathetic (n=150) and parasympathetic (n=60) parts of the ANS was performed. The level of systolic blood pressure ≤ 98 mm Hg worked as the criterion of IAH. The activity of the ANS was evaluated by the I. Kérdő index.

Results. It has been shown that women with IAH with sympathicotonia are characterized by a significant decrease in the structural parameters of the heart: the size of all chambers and the aortic ostium, contractile function decrease and a slower relaxation of the left ventricle (LV). Acceleration of intracardiac hemodynamics was observed: an increase in blood flow rates and pressure gradients on the mitral, tricuspid and pulmonary artery valves, an increase in the rates of early and late

diastolic LV filling. Changes in early LV diastole are associated with an increase of pressure in the left atrium. We identified a restrictive type of diastolic dysfunction in women with parasympathicotonia.

Conclusion. Sympathicotonia and parasympathicotonia in young women with IAH are associated with different heart remodeling variants. Cardiac hypotrophy, decrease of contractile function and impaired LV relaxation during hypotension are associated with low sympathetic activity against the background of parasympathicotonia. The restrictive type of diastolic dysfunction during hypotension is associated with parasympathicotonia. Use of cholinolytics and anticholinesterase reactivators are the potential way of correction of ANS dysfunction, IAH regression and cardiac remodeling.

Key words: idiopathic arterial hypotension, cardiac remodeling, autonomic nervous system.

Conflicts of interest: nothing to declare.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 882-83-88

e-mail: VMBaev@Hotmail.com

[Баев В. М.* — д.м.н., профессор, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФДПО, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0001-9935-0040].

АД — артериальное давление, АНС — автономная нервная система, АЦХ — ацетилхолина, ВИ — вегетативный индекс, ИАГ — идиопатическая артериальная гипотензия, ЛЖ — левый желудочек, ПАНС — парасимпатический отдел автономной нервной системы, САД — систолическое АД, САНС — симпатический отдел автономной нервной системы, ЧСС — частота сердечных сокращений, NO — оксид азота.

Введение

Изучение здоровья молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ) выявило признаки гипотрофии сердца и диастолической левожелудочковой дисфункции [1]. Учитывая важную роль вегетативной дисфункции в патогенезе артериальной гипотензии, была выдвинута гипотеза о вероятной зависимости структурно-функциональных изменений сердца от состояния автономной нервной системы (АНС). Всестороннее исследование такой взаимосвязи поможет решить вопрос об эффективной терапии артериальной гипотензии. Поэтому целью исследования было изучение особенностей ремоделирования сердца в зависимости от состояния АНС у молодых женщин с ИАГ.

Материал и методы

Тип исследования — одномоментный. Объект исследования — молодые женщины с ИАГ. Предмет исследования — структурно-функциональные параметры сердца и состояние АНС. Критерии включения: добровольцы женского пола в возрасте 18–35 лет с ИАГ. Критерием ИАГ считали уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 98 мм рт.ст. [2].

Критерии исключения: синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность. Первичный врачебный осмотр и исключение симптоматических гипотензий проведены на базе поликлиники ПГМУ в период профилактического медицинского осмотра для допуска

студентов к занятиям физкультурой. Добровольцы осмотрены терапевтом, неврологом, эндокринологом, гинекологом, хирургом, травматологом-ортопедом, офтальмологом. Выполнены лабораторно-инструментальные исследования: измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), веса, роста, индекса массы тела, анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография. Обследовано 210 женщин. В зависимости от преобладания симпатического или парасимпатического отделов АНС (САНС и ПАНС) у женщин с ИАГ, сформированы две группы: I — с преобладанием активности симпатического отдела ($n=150$), 71% включенных в исследование, и II — с преобладанием парасимпатического отдела ($n=60$), 29% включенных в исследование. Характеристика групп представлена в таблице 1.

АД измеряли после 5-минутного отдыха двукратно на правом плече в положении сидя (предплечье на уровне сердца) с интервалом в 3 мин, регистрировался средний результат. Использовался автоматический осциллометрический тонометр A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012). Преобладание САНС или ПАНС в состоянии покоя определяли по вегетативному индексу (ВИ) Kérdő I. [3]. Положительные значения индекса, включая нулевые, трактовались как преобладание симпатического отдела АНС, отрицательные — парасимпатического отдела. Эхокардиографию выполняли в горизонтальном положении после 15-минутного отдыха с помощью ультразвукового сканера SonoScape S6 (SONO SCAPE Co., Ltd. Китай, 2015г). Этические вопросы: лица, допущенные к обследованию, дали письменное согласие; план и дизайн исследования одобрены этическим комитетом ПГМУ (протокол № 13 от 25.11.2015г).

Статистический анализ проводился с помощью программы “Statistica 6.1” (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009). Распределение вариационных рядов

Таблица 1

Характеристика изучаемых групп

Параметры	Группа I, n=150	Группа II, n=60	p
		Медиана, (25-75%)	
Возраст, лет	19 (18-20)	19 (18-24)	0,11
Вес, кг	52 (48-56)	56 (52-60)	0,005
Рост, см	162 (158-168)	162 (158-167)	0,75
ИМТ	19 (18-21)	20 (19-22)	0,043
САД, мм рт.ст.	97 (93-98)	98 (95-98)	0,98
ДАД, мм рт.ст.	64 (60-70)	68 (64-72)	0,001
ЧСС, в мин	74 (70-80)	62 (58-65)	0,001
ВИ	14 (6-21)	-7 (-14 — -4)	0,11

Примечание: p — достоверность различия, ИМТ — индекс массы тела, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа эхокардиографических параметров между женщинами группы I и группы II

Параметр	Группа I, n=150	Группа II, n=60	p
	Медиана, (25-75%)		
КДР ПЖ, мм	20,4 (18,0-23,0)	21,7 (21,4-23,0)	0,001
Ао, мм	25,4 (24,5-26,7)	25,6 (24,2-26,7)	0,42
Раскрытие АК, мм	17,5 (17,5-17,6)	18,4 (18,4-18,6)	0,001
ЛП, мм	27,4 (26,0-29,0)	29,2 (27,8-31,0)	0,001
ПП, мм	35,0 (35,0-35,1)	35,7 (35,6-35,7)	0,001
ТМЖПд, мм	7,5 (7,1-7,6)	7,6 (7,1-8,0)	0,14
ТМЖПс, мм	9,4 (8,8-9,5)	10,0 (8,9-11,2)	0,016
ТЗСЛЖд, мм	7,0 (6,6-7,5)	6,8 (6,1-7,2)	0,061
ТЗСЛЖс, мм	9,5 (9,0-9,9)	9,5 (8,8-9,9)	0,22
КДР ЛЖ, мм	43,7 (42,4-44,9)	44,0 (42,0-46,1)	0,52
КСР ЛЖ, мм	27,9 (26,4-29,3)	28,7 (26,3-30,6)	0,10
Vmax ПК, см/сек	83,9 (77,4-91,4)	77,6 (70,3-81,0)	0,001
Pgmax ПК, мм рт.ст.	2,6 (2,4-2,7)	2,4 (1,9-2,6)	0,034
Vmax МК, см/сек	88,1 (84,9-90,0)	87,3 (83,1-87,3)	0,020
Pgmax МК, мм рт.ст.	3,1 (2,8-3,2)	3,0 (2,6-3,0)	0,008
Vmax АК, см/сек	114,5 (107,6-121,0)	113,3 (105,0-116,3)	0,15
Pg max АК, мм рт.ст.	5,3 (4,6-5,7)	5,4 (4,4-5,5)	0,83
Vmax ТрК, см/сек	55,0 (53,7-60,7)	59,4 (56,8-63,0)	0,004
Pg max ТрК, мм рт.ст.	1,3 (1,1-1,5)	1,3 (1,2-1,5)	0,73
Ve, (см/сек)	90,6 (85,5-94,0)	89,7 (84,7-89,7)	0,031
Va, (см/сек)	42,8 (36,3-48,9)	40,3 (30,7-40,3)	0,001
Ve/Va	2,1 (1,9-2,3)	2,5 (2,5-2,8)	0,001
DT, сек	0,14 (0,13-0,14)	0,13 (0,13-0,14)	0,003
IVRT, сек	0,14 (0,11-0,14)	0,12 (0,08-0,12)	0,001
IVCT, сек	0,11 (0,09-0,11)	0,16 (0,07-0,16)	0,001
ФВ, %	72,7 (71,5-74,0)	74,0 (71,0-78,0)	0,017
ФУ, %	40,7 (40,7-40,9)	42,0 (41,0-42,0)	0,001
СИ, л/мин/м ²	3,5 (3,4-3,5)	3,2 (3,1-3,2)	0,001

Примечание: p — достоверность различия, КДР ПЖ — переднезадний конечный диастолический размер правого желудочка, Ао — переднезадний конечный диастолический размер аорты, АК — размер раскрытия аортального клапана, ЛП — переднезадний конечный диастолический размер левого предсердия, ПП — правое предсердие, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс — толщина межжелудочковой перегородки в систолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗСЛЖс — толщина задней стенки ЛЖ в систолу, КДР ЛЖ — переднезадний конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ — переднезадний конечный систолический размер ЛЖ, Vmax ПК — максимальная скорость кровотока на уровне пульмонального клапана, Pgmax ПК — градиент давления крови при прохождении через пульмональный клапан, Vmax МК — максимальная скорость кровотока на уровне митрального клапана, Pgmax МК — градиент давления крови при прохождении через митральный клапан, Vmax АК — максимальная скорость кровотока на уровне аортального клапана, Pg max АК — градиент давления крови при прохождении через аортальный клапан, Vmax ТрК — максимальная скорость кровотока на уровне трикуспидального клапана, Pg max ТрК — градиент давления крови при прохождении через трикуспидальный клапан, Ve — максимальная скорость раннего пика Е трансмитрального кровотока, Va — максимальная скорость позднего пика А, Ve/Va — отношение максимальных скоростей потока через митральный клапан, DT — время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюметрического сокращения ЛЖ, IVCT — время изоволюметрического сокращения ЛЖ, ФВ — фракция выброса ЛЖ, ФУ ЛЖ — фракция систолического укорочения ЛЖ, СИ — сердечный индекс.

САД в тестовой группе было не симметричным (критерий Н. Lilliefors, $p < 0,05$), поэтому для сравнения групп использовался критерий Mann-Whitney U-test.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что симпатикотония и парасимпатикотония у молодых женщин с ИАГ ассоциируются с различными вариантами ремоделирования сердца (таблица 2).

Женщины с симпатикотонией (положительным ВИ) характеризовались достоверным уменьшением структурных параметров сердца: размеров всех камер и отверстия аорты; снижением сократительной функции (неэффективная систола); меньшими значениями толщины межжелудочковой перегородки в систолу, фракции укорочения, времени изоволюметрического сокращения левого желудочка (ЛЖ); замедлением релаксации ЛЖ: уве-

личением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ, которое отражает также повышение давления в аорте, времени замедления потока раннего наполнения. Наряду с этим наблюдалось ускорение внутрисердечной гемодинамики: увеличение скоростей кровотока и градиентов давления на митральном, трикуспидальном клапанах и клапане легочной артерии, скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ. Изменения в ранней диастоле ЛЖ ассоциированы с повышением давления в левом предсердии, что отражалось на параметрах максимальной скорости позднего пика А, времени изоволюметрического сокращения ЛЖ и времени замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ. В целом в данной группе наблюдался гиперкинетический тип кровообращения (увеличение сердечного индекса).

Женщины с парасимпатикотонией (отрицательным ВИ) имели рестриктивный тип диастолической дисфункции: нарушение релаксации и повышение жесткости ЛЖ, увеличение соотношения Е/А.

Тонус кровеносных сосудов и уровень АД в организме регулируются слаженной работой многих систем и механизмов, среди которых важную роль играет эндотелий сосудов. Секретция оксида азота (NO) — одна из ключевых функций эндотелиальных клеток, изменяющаяся при различных заболеваниях [4]. Известно, что высвобождение из эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей эндотелиального релаксирующего фактора NO происходит при стимуляции M1, M2 и M3-холинорецепторов благодаря прямому воздействию ацетилхолина (АЦХ), который является основным нейромедиатором парасимпатического отдела АНС. Высвобождению АЦХ непосредственно в желудочки сердца способствует ишемия миокарда, вызывающая активацию внутрисердечных мускариновых рецепторов [5].

В настоящее время в качестве ведущего патогенетического механизма ИАГ у молодых людей рассматривается склонность к гипероксидозотемии [6]. С этой точки зрения логично было бы предположить, что ИАГ у пациентов обусловлена гипероксидозотемией вследствие высокой активности парасимпатического отдела АНС, эффектом главного ее медиатора — АЦХ. Однако роль АНС в формировании ИАГ более сложна и включает различные механизмы снижения АД, которые, возможно, задействованы и в ремоделировании миокарда.

Результаты представленного исследования показали, что подавляющее большинство обследованных женщин имеют признаки симпатической активности: положительный ВИ, более высокие значения ЧСС и диастолического АД, более низкую массу тела. Известно, что АЦХ обладает стимулирующим влиянием на периферические Н-холинорецепторы, тем самым активируя симпатическую

активность (никотиноподобное действие) через возбуждение симпатических ганглиев, повышение выделения адреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников [7]. В результате появляется тахикардия, сужение сосудов и, как следствие, повышение АД. Тем не менее, у симпатического отдела АНС (САНС), активированной гипероксидозотемией под влиянием АЦХ, отсутствуют достаточные резервы: ЧСС не достигает выраженности тахикардии, повышается изолированно диастолическое АД. Аналогичные результаты по уменьшению резервных возможностей САНС подтверждены и другими исследованиями [8]. Быстрое истощение САНС в условиях хронической гипотонии было показано у детей с первичной артериальной гипотонией при исследовании параметров сердечно-сосудистой системы во время активной клиноортостатической пробы [9]. В литературе также имеются сведения о том, что даже прием вазопрессора Midodrine у женщин с гипотонией (среднее АД 96/61 мм рт.ст.) приводил к заметному снижению ЧСС [10]. Недостаточную реакцию САНС можно объяснить регулирующим влиянием NO: увеличение его концентрации ведет к усилению парасимпатического и торможению симпатического влияния на сократительную активность кардиомиоцитов [7]. Слабая активация САНС может быть также связана с АЦХ, который в малых концентрациях облегчает, а в больших — тормозит синооптическую передачу [7].

Теоретически симпатикотония не должна приводить к ИАГ. Но, как известно — пациенты с ИАГ неоднородны по состоянию баланса АНС, что было ранее подтверждено [11]. И среди пациентов с ИАГ есть пациенты как с парасимпатикотонией, так и симпатикотонией. Этого на первый взгляд, по стандартной логике не должно быть. Но факты свидетельствуют о другом. Поэтому было высказано предположение, что ИАГ состоит из двух групп, если их делить по активности отделов АНС. В одной группе в большей мере преобладает выраженная парасимпатическая активность с полным подавлением САНС. А в другой группе, на фоне не выраженной ПАНС, еще есть признаки существования САНС, которая была зафиксирована по положительному ВИ. Вероятно, это и есть сохранившаяся, еще не утраченная САНС, указывающая на ее слабую, но еще функционирующую у данной группы пациентов. В данном случае правильно думать об “относительной симпатикотонии”, чем об абсолютной.

Описанный патогенетический механизм вегетативной регуляции АД при ИАГ, характеризуется преобладающей ПАНС в сочетании со слабой адаптационной реакцией симпатoadреналового отдела АНС, который, как предполагают, может быть обусловленной высокой концентрацией АЦХ и NO. Выявленная симпатическая активность у женщин

I группы, согласно критериям Кердо, является “относительно” недостаточной на фоне высокой активности парасимпатического отдела АНС (ПАНС). Следовательно, ВИ при ИАГ указывает не на превалирование симпатикотонии, а лишь на признаки ее активации. II группа наблюдаемых женщин с ИАГ не имела заметных признаков САНС, и гемодинамика у них находилась под преобладающим влиянием ПАНС.

Преобладанием активности того или иного отдела АНС можно объяснить и разницу в структурно-функциональных показателях сердца между женщинами изучаемых групп. Вероятно, основные медиаторы АНС вызывают разные варианты ремоделирования сердца при ИАГ. Ранее было доказано, что медиаторы САНС, адреналин и норадреналин в низких и высоких концентрациях способствуют отеку внеклеточного матрикса и фиброзу миокарда, особенно в условиях постоянной САНС [12], которая играет негативную роль в развитии и прогрессировании нарушений кардиальной гемодинамики [13]. Причем экспериментальным путем показано, что адреналин и норадреналин приводят к ремоделированию различных отделов сердца [14]. Вполне вероятно, что уменьшение размеров камер сердца и аорты, наличие признаков систолической дисфункции на фоне гиперкинетического типа сердечной гемодинамики в I группе женщин связаны с влиянием медиаторов САНС. Известно также, что АЦХ и NO, медиаторы ПАНС, оказывают кардиопротекторное влияние: снижают ЧСС, улучшают релаксацию миокарда [15]. Однако при ИАГ высокие концентрации АЦХ и NO (превышающие таковые у людей с нормальным АД) обладают повреждающим, токсическим действием на кардиомиоциты [16]. У обследованных женщин с преобладанием ПАНС отсутствовали признаки структурно-функциональной перестройки сердца, выявленные в I группе, однако наблюдалась диастолическая дисфункция, которая может быть кардиальным проявлением избытка NO.

Следует констатировать, что варианты ремоделирования сердца зависят от степени активности САНС, что, вероятно, связано с имеющимся патофизиологическим фоном ИАГ — гипероксидазотемией и высокой активностью АЦХ. Были выделены два типа ремоделирования сердца при ИАГ у молодых женщин, которые ассоциируются с преобладанием различных отделов АНС в регуляции АД:

- сочетание низкого АД с признаками слабой активности САНС (ВИ положительный) характеризуется признаками гипотрофии сердца и систолической дисфункцией;
- сочетание низкого АД без признаков симпатической активности АНС (ВИ отрицательный или равен 0) проявляется рестриктивным типом диастолической дисфункции.

Понимание механизмов поддержания АД в условиях хронической гипотензии, позволяет перейти к обсуждению вопроса о коррекции ИАГ. Как показали исследования [10], попытки искусственного стимулирования САНС могут привести к негативной реакции сердечно-сосудистой системы. Очевидно, верным путем нормализации АД у молодых женщин с ИАГ является “освобождение” САНС от избыточного “давления” блуждающего нерва за счет уменьшения концентрации АЦХ и NO. Такой эффект возможен за счет снижения ПАНС при использовании холинолитиков (парасимпатических агонистов) — атропина и его аналога тригексифенидила (используется в лечении болезни Паркинсона [17], или реактиваторов антихолинэстеразы, и их комбинации. В качестве альтернативы можно рассматривать и Н-холинолиномиметики, которые стимулируют Н-холинорецепторы как парасимпатических, так и симпатических ганглиев, и мозговое вещество надпочечников (Н-холинорецепторы хромаффинных клеток).

Предполагаем, что использование указанных препаратов у молодых женщин с ИАГ будет способствовать формированию сбалансированной и эффективной регуляции АНС за счет повышения симпатической активности, что приведет к нормализации параметров гемодинамики: повышению тонуса артерий и вен; улучшению инотропной и хронотропной функций сердца; кардиопротекторному эффекту за счет торможения гибели кардиомиоцитов, вызываемой различными видами стресса; регрессии ремоделирования сердца; а также нивелирует субъективную симптоматику [18].

Заключение

При ИАГ у 71% молодых женщин преобладает САНС. Симпатикотония и парасимпатикотония при ИАГ ассоциируются с различными вариантами ремоделирования сердца.

Гипотрофия сердца (уменьшение полостей сердца и толщины стенок миокарда), снижение сократительной функции и нарушение релаксации ЛЖ у молодых женщин с ИАГ ассоциируются со слабой активацией САНС на фоне парасимпатикотонии.

Рестриктивный тип диастолической дисфункции у молодых женщин с ИАГ ассоциируется с парасимпатикотонией и отсутствием признаков активации САНС.

Перспективным направлением коррекции дисфункции АНС, регрессии ИАГ и ремоделирования сердца является использование холинолитиков и реактиваторов антихолинэстеразы.

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

Литература/References

1. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2014;6(1):1-6. http://www.biomedonline.com/Articles/Vol6_1_2014/BM-005-14_Baev_et_al.pdf.
2. Baev VM, Agafonova TYu, Samsonova OA, et al. Isolated diastolic dysfunction as a result of hypernitricoxidemia in arterial hypotension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;5:16-9. (In Russ.) Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А. и др. Изолированная диастолическая дисфункция как результат гипероксидантэмии при артериальной гипотензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;5:16-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-16-19.
3. Fajda OI, Hrinchenko BV, Snihur OV, et al. What Kerdoo's Vegetative Index really reflects? *J Educat, Health and Sport*. 2015;5(12):279-88. doi:10.5281/zenodo.35421.
4. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015;2(129):83-94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002.
5. Pickard JM, Burke N, Davidson SM, et al. Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(2):11. doi:10.1007/s00395-017-0601-x.
6. Sikorski AV. The role of endothelial vasoactive factors in the development of arterial hypotension in children. *Medicinskij zhurnal*. 2013;3(45):102-6. (In Russ.) Сикорский А.В. Роль вазоактивных факторов эндотелия в развитии артериальной гипотензии у детей. *Медицинский журнал*. 2013;3(45):102-6. URL: <https://sigma.info/ru/issues-archive/2017.html?download=365:2017-01-18> (дата обращения: 4.05.2018).
7. Pocock G, Richards Ch, Richards D. *Human physiology*. Oxford: Oxford University Press 2013;p.848. ISBN 978-019-957493-3.
8. Grunberg H. The Cardiovascular risk factor profile of Estonian school children. *JACC*. 1998;1(87):37-42. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01382.x.
9. Ryvkin AI, Teplova Yu, Kuznetsova OV. Primary arterial hypotension in children. Features of the clinic, general hemodynamics in children with arterial hypotension and signs of connective tissue dysplasia. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. 80 p. (In Russ.) Рывкин А.И., Теплова Ю.В., Кузнецова О.В. Первичная артериальная гипотензия у детей. Особенности клиники, общей гемодинамики у детей с артериальной гипотензией и признаками дисплазии соединительной ткани. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. 80 с. ISBN-13: 978-3-659-54210-7.
10. Duschek S, Hoffmann A, Reyes Del Paso GA. Autonomic Cardiovascular Control and Executive Function in Chronic Hypotension. *Ann Behav Med*. 2017;3(51):442-5. doi:10.1007/s12160-016-9868-7.
11. Baev VM, Kudryavtseva EN. Adaptation to physical load and the state of the autonomic nervous system in young women with low blood pressure. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naia terapija*. 2015;4:97-100. (In Russ.) Баев В.М., Кудрявцева Е.Н. Адаптация к физической нагрузке и состояние вегетативной нервной системы у молодых женщин с низким артериальным давлением. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;4:97-100. doi:10.25557/0031-2991.2015.04.97-100.
12. Veber VR, Zhmailova SV, Rubanova MP, et al. Effect of epinephrine administration on myocardial remodeling in experimental study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):378-82. (In Russ.) Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Рубанова М.П. и др. Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):378-82. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-378-382.
13. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiology*. 2012; 2(59):117-22. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.12.006.
14. Veber VR, Rubanova MP, Zhmailova SV, et al. Dopamine effect on cardiac remodeling in experiment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):73-6. (In Russ.) Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(1):73-6. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-73-76.
15. Bonnefont-Rousselot D, Mahmoudi A, Mougenot N, et al. Catecholamine effects on cardiac remodelling, oxidative stress and fibrosis in experimental heart failure. *Redox Rep* 2002;7(3):145-51. doi:10.1179/135100002125000389.
16. Abramochkin DV, Borodina AA, Nikolsky EE, et al. Nitric oxide modulates intensity of non-quantal acetylcholine release in myocardium of the right atrium of rat. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2012;6(4):288-93. doi:10.1134/S1990747812040022.
17. Hauser RA, Lyons KE, McClain TA, et al. *Parkinson Disease Treatment & Management*. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-treatment#d8> (дата обращения: 7.05.2018).
18. O'Connell TD, Jensen BC, Baker AJ, et al. Cardiac Alpha1-Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance. *Pharmacol Rev*. 2014;1(66):308-33. doi:10.1124/pr.112.007203.

Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)». Москва, Россия

Цель. Оценка эффективности телмисартана в качестве компонента тройной антигипертензивной терапии у пациентов, страдающих ожирением и резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов с ожирением и резистентной АГ. На момент включения в исследование все пациенты получали блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) или ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в адекватной дозировке в составе трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей также антагонист кальция и тиазидоподобный диуретик. Участники были случайным образом разделены на две равные группы. В основной группе вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ назначали телмисартан в дозировке 80 мг/сут. (Телсартан компании Др. Редди'с Лабораторис). В контрольной группе пациенты продолжали прием ранее назначенного БРА или ИАПФ. Первичной конечной точкой являлось снижение среднесуточного систолического и/или диастолического артериального давления (САД и ДАД) по данным суточного мониторирования артериального давления на ≥ 10 мм рт.ст. через 20 нед. после начала исследования. Вторичная точка — снижение концентрации маркеров воспаления и повышение уровня адипонектина на 15%. Дополнительно оценивали динамику толщины эпикардального жира.

Результаты. Через 20 нед. в группе телмисартана отмечено значимое снижение среднесуточного САД и ДАД: в основной группе со $145,9 \pm 5,4 / 95,6 \pm 4,8$ мм рт.ст. до $134,8 \pm 3,0 / 84,9 \pm 4,2$ мм рт.ст., в контрольной группе со $147,2 \pm 4,9 / 96,4 \pm 5,6$ мм рт.ст. до $142,4 \pm 4,3 / 96,9 \pm 6,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$ как САД, так и для ДАД). Также отмечено повышение концентрации адипонектина в сыворотке крови с $9,3 \pm 5,6$ мкг/мл до $13,4 \pm 6,6$ мкг/мл в основной группе и снижение с $8,8 \pm 5,2$ мкг/мл до $8,6 \pm 5,6$ мкг/мл в контрольной группе

($p < 0,05$), а также снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка: основная группа с $8,8 \pm 3,0$ до $6,0 \pm 2,8$ мг/л и контрольная группа с $7,4 \pm 3,8$ до $6,9 \pm 4,9$ мг/л ($p < 0,05$) и интерлейкина-6: основная группа с $16,2 \pm 6,1$ до $12,3 \pm 2,8$ пг/мл, контрольная группа с $22,5 \pm 4,2$ до $19,9 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении толщины эпикардального жира между основной и контрольной группами значимых различий выявлено не было, однако при анализе подгрупп с толщиной эпикардального жира > 7 мм в подгруппе телмисартана отмечено уменьшение жировой прослойки с $7,9 \pm 0,6$ мм до $6,2 \pm 0,5$ мм по сравнению с подгруппой из группы контроля с $7,6 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$).

Заключение. Телмисартан можно рассматривать в качестве препарата выбора в составе многокомпонентной терапии при лечении АГ у больных с ожирением и резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, телмисартан, 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. 2019;18(1):73–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-73-81>

Поступила 23/01-2019

Принята к публикации 08/02-2019

Рецензия получена 01/02-2019



The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity

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

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

Aim. To evaluate the effectiveness of telmisartan as a component of triple antihypertensive therapy in patients with obesity and refractory arterial hypertension.

Material and methods. The study included 30 patients with obesity and refractory arterial hypertension. All patients received an angiotensin II receptor blocker (ARB) or an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) in an adequate dosage as part of a triple antihypertensive therapy that also includes a calcium antagonist and thiazide diuretic. Participants were randomly divided into two equal groups. In the main group, telmisartan (Dr. Reddy's Laboratories) was prescribed at a dosage of 80 mg/day instead of the previously taken ARB or ACE inhibitor. In the control group, patients continued to receive a previously

prescribed ARB or an ACE inhibitor. The primary end point was a decrease in mean daily systolic and/or diastolic blood pressure (SBP and DBP) according to 24-hour blood pressure monitoring at 10 mm Hg and more than 20 weeks after the start of the study. The secondary end point was a decrease in the concentration of inflammatory markers and an increase in the level of adiponectin by 15%.

Results. After 20 weeks, in the telmisartan group, we noted a significant decrease in the average daily SBP and DBP: in the main group from $145,9 \pm 5,4 / 95,6 \pm 4,8$ mm Hg to $134,8 \pm 3,0 / 84,9 \pm 4,2$ mm Hg, in the control group with $147,2 \pm 4,9 / 96,4 \pm 5,6$ mm Hg to $142,4 \pm 4,3 / 96,9 \pm 6,2$ mm Hg. We also determined an increase in the serum adiponectin concentration from $9,3 \pm 5,6$ μ g/ml to $13,4 \pm 6,6$ μ g/ml

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 190-02-76

e-mail: denekairina@gmail.com

[Денека И. Э.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0001-9847-7349, Родионов А. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, 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].

in the main group and a decrease from $8,8 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ to $8,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ in the control group, as well as a decrease in the concentration of highly sensitive C-reactive protein (main group from $8,8 \pm 3,0$ to $6,0 \pm 2,8 \text{ mg/l}$ and the control group from $7,4 \pm 3,8$ to $6,9 \pm 4,9 \text{ mg/l}$) and interleukin-6 (main group from $16,2 \pm 6,1$ to $12,3 \pm 2,8 \text{ pg/ml}$, control group from $22,5 \pm 4,2$ to $19,9 \pm 5,2 \text{ pg/ml}$).

Conclusion. Telmisartan can be considered as a drug of choice as part of multi-component therapy in the treatment of patients with obesity and refractor arterial hypertension.

Key words: refractor arterial hypertension, internal obesity, telmisartan, adiponectin, PPAR γ .

Conflicts of Interest: the authors suspect a possible conflict of interest.

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

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):73–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-73-81>

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: 23/01-2019 **Revision Received:** 28/01-2019 **Accepted:** 01/02-2019

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое АД, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое АД, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточный мониторинг артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, NO — оксид азота, PPAR γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ .

Введение

Ожирение является глобальной медицинской и социальной проблемой в современном обществе. В экономически развитых странах 25-30% взрослого трудоспособного населения страдают этим заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016г число взрослых людей в мире, страдающих ожирением, достигло 650 млн [1]. В свою очередь, в РФ согласно результатам популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), в котором анализировалась случайная выборка мужчин и женщин 25-64 лет из 13 регионов РФ, распространенность ожирения среди населения страны — индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, составила 33,4%, в то время как доля лиц, страдающих абдоминальным ожирением — окружность талии (ОТ) $> 94 \text{ см}$, у женщин ОТ $> 80 \text{ см}$, составила 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин) [2]. Заболеваемость ожирением продолжает неуклонно расти [3-5].

У пациентов с ожирением значительно возрастает риск артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца, инсульта, желчекаменной болезни, остеоартрита, обструктивного апноэ сна, а также некоторых видов рака [6, 7].

Жировая ткань в организме человека накапливается подкожно, в виде метаболически нейтральной жировой клетчатки, а также в виде висцерального жира, который продуцирует большое количество биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции энергетического баланса, нарушении метаболизма жиров, развитии инсулинорезистентности, СД-2, микроальбуминурии, атеросклероза и хронического воспаления [2, 6]. Висцеральное ожирение рассматривают как один

из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и АГ.

В последние десятилетия в свете изучения проблемы висцерального ожирения и его связи с развитием ССЗ внимание ученых привлекает пептид адипонектин, относящийся к семейству адипокинов, специфических субстанций, вырабатываемых жировыми клетками. Адипонектин, обладая антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием, участвует в метаболизме углеводов и жировой ткани, а также нормализует функционирование эндотелия [8]. Низкий уровень адипонектина рассматривают как значимый фактор риска развития инсулинорезистентности, ожирения, АГ и ССЗ [9]. В свою очередь, высокий уровень адипонектина ассоциирован со снижением риска СД-2, дислипидемий и нормальными значениями артериального давления (АД). Экспрессия и секреция адипонектина стимулируется селективными модуляторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), в основном, их высокомолекулярными формами [10].

Частичные агонисты PPAR γ усиливают продукцию адипонектина, снижают уровень триглицеридов, повышают чувствительность клеток к инсулину, замедляют пролиферацию и улучшает функцию эндотелия, в т.ч. у пациентов с СД-2 и поражением почек [11].

У больных с висцеральным ожирением часто имеет место резистентность к антигипертензивной терапии (АГТ), что связано с нарушением метаболических процессов в жировой ткани. Для достижения целевого АД такие пациенты вынуждены принимать в среднем четыре антигипертензивных препарата (АГП) [12]. Для гипертоников с висцеральным ожирением характерно недостаточное снижение АД ночью, значительное увеличение скорости и величины утреннего подъема АД, что коррелирует

с повышением рисков развития сердечно-сосудистых катастроф в этой популяции [13].

В настоящий момент одними из самых эффективных и безопасных АГП являются препараты из класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) [14]. Эти препараты различаются по интенсивности и продолжительности снижения АД и дополнительным (плейотропным) эффектам [15].

Телмисартан — первый представитель БРА второго поколения, отличающийся высокой липофильностью и наибольшим периодом полураспада в плазме; препарат проявляет самую сильную среди сартанов способность к связыванию с рецепторами ангиотензина II 1 типа [16].

Помимо основного действия в качестве высокоэффективного АГП, телмисартан, являясь частичным агонистом рецепторов PPAR γ , обладает уникальными плейотропными эффектами, благотворно влияя на углеводный и жировой обмены при назначении препарата перорально в стандартных терапевтических дозировках, рекомендуемых для лечения АГ [17, 18].

В многочисленных рандомизированных исследованиях и мета-анализах показано, что телмисартан, воздействуя на рецепторы PPAR γ , увеличивает концентрацию адипонектина в сыворотке крови, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, способствует нормализации липидного профиля, участвует в перераспределении жировой ткани, уменьшая, таким образом, количество висцерального жира.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности телмисартана в качестве компонента тройной АГТ у пациентов, страдающих висцеральным ожирением и резистентной АГ.

Материал и методы

Работа представляет собой проспективное, открытое, рандомизированное, двухцентровое исследование продолжительностью 20 нед., которое было выполнено на базах лечебно-диагностического отделения (ЛДО) Университетской клинической больницы № 1 (УКБ № 1) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (г. Москва) и клинико-диагностического центра (КДЦ) Юсуповской больницы (г. Москва).

В исследовании приняли участие 30 пациентов с ИМТ >30 кг/м² и АГ, резистентной к медикаментозной терапии — АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., несмотря на прием ≥ 3 АГП, в т.ч. диуретика в адекватных дозировках.

Критериями исключения являлись возраст <18 лет, выявленные вторичные гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение 1 мес.; планируемое хирургическое лечение ожирения; онкологические заболевания, требующие химиотерапии; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; беременность и грудное вскармливание.

Участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациен-

ты на момент включения в исследование уже получали БРА или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в адекватной дозировке: валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут. Вторым и третьим компонентами схемы АГТ являлись недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов амлодипин в дозировке 10 мг/сут. и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг/сут. Все участники исследования принимали статины (аторвастатин либо розувастатин) в индивидуально подобранной оптимальной терапевтической дозировке.

После первичного обследования участники были произвольно разделены на 2 равные группы ($n=15$ в каждой). Метод рандомизации — фиксированный, простой. Больным в основной группе вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.) в дозировке 80 мг/сут. назначали дженерический телмисартан компании Др. Редди'с Лабораторис (Индия), Телсартан®, который имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному телмисартану. 12 пациентов (80% от основной группы) получили фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина (Телсартан® АМ), дополнительно принимая индапамид; 3 пациента (20% от основной группы) получали отдельно все три препарата, в т.ч. дженерический телмисартан Телсартан® производства компании Др. Редди'с Лабораторис (Индия). В контрольной группе пациенты продолжили прием ранее назначенного БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.), вторым и третьим компонентами терапии, как и в основной группе, были амлодипин 10 мг/сут. и индапамид 2,5 мг/сут.

Первичной конечной точкой настоящего исследования являлось снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на ≥ 10 мм рт.ст. через 20 нед. после начала исследования по сравнению с исходными значениями.

Вторичной точкой было снижение концентрации маркеров воспаления и повышение уровня адипонектина на 15% по сравнению с исходным уровнем.

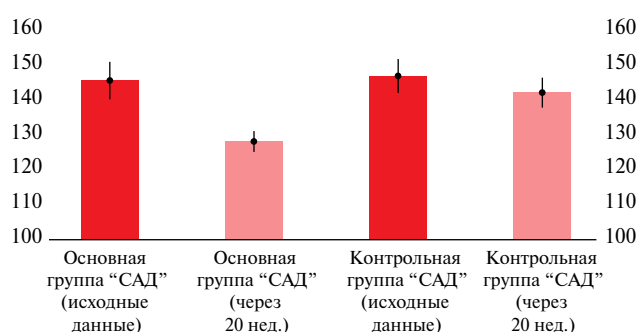
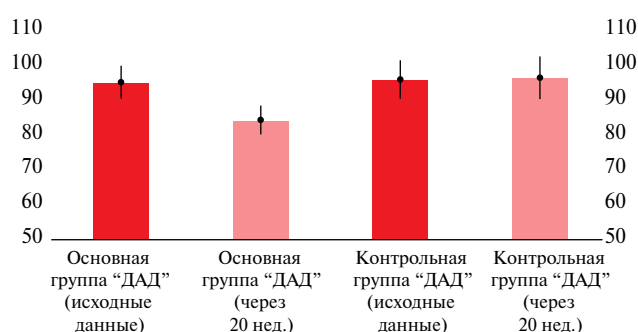
Дополнительно на фоне проводимой терапии исследователи оценивали динамику массы тела, ОТ, толщины эпикардияльного жира, уровня гликемии натощак, креатинина и показателей липидного профиля участников. При первом визите в рамках исследования у участников измеряли ИМТ и ОТ. Далее проводили СМАД, эхокардиографию с измерением толщины эпикардияльного жира, и исследовали такие лабораторные показатели как уровень глюкозы в венозной крови натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛНП), а также интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) в качестве маркеров воспаления, адипонектин и креатинин с целью подсчета СКФ по формуле CKD-EPI.

Величину АД определяли по результатам, полученным при СМАД. Оценивали среднесуточные показатели САД и ДАД. Для каждого пациента подбирали манжету подходящего диаметра, соответствующую окружности плеча.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические показатели пациентов на момент включения в исследование

	Основная группа (телмисартан)	Контрольная группа
Количество пациентов (n)	15	15
Возраст, лет	52,1±8,5	55±8
Пол	М 10 Ж 5	М 12 Ж 3
ИМТ, кг/м ²	41,1±4,9	39,4±7
ОТ, см	М 122,8±7,0 Ж 118,5±3,0	М 123,1±9,9 Ж 116,8±7,5
Толщина эпикардиального жира, мм	6,3±1,6	6,6±1,4
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	145,9±5,4	147,2±4,9
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	95,6±4,8	96,4±5,6
Адипонектин, мкг/мл	9,3±6,6	8,8±5,2
вчСРБ, мг/л	8,8±3,0	7,4±3,8
ИЛ-6, пг/мл	16,2±6,1	22,5±4,2
ОХС, ммоль/л	4,3±2,5	4,6±1,9
ЛНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,2±3,7
HbA _{1c} , %	6,9±1,3	6,1±1,8
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	55,4±3,1	53,7±2,4

Рис. 1 Динамика среднесуточных показателей САД по результатам СМАД в основной и контрольной группах: данные, полученные в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).Рис. 2 Динамика среднесуточных показателей ДАД по результатам СМАД в основной и контрольной группах: данные, полученные в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

Забор крови с целью определения концентрации ОХС и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) с последующим расчетом ЛНП, уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), ИЛ-6, вчСРБ, адипонектина и креатинина осуществляли через кубитальную вену утром после 12-часового голодания. Лабораторное исследование полученного материала проводили в лаборатории Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в сети лабораторий CMD (г. Москва) и лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".

При статистическом анализе использовали показатели всех пациентов (intent-to-treat analysis). Они представлены в виде средних значений $\pm$ стандартные отклонения. При сравнении показателей, полученных в начале исследования и при контрольном обследовании спустя 16 нед., использовали U-критерий Манна-Уитни. Корреляция между двумя параметрами оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая значимость была определена как $p < 0,05$. Все расчеты проводили при помощи программы SPSS Statistics.

Результаты

Демографические данные участников представлены в таблице 1.

В исследовании приняли участие 30 пациентов, 22 мужчины и 8 женщин в возрасте 45-62 лет с ИМТ > 30 кг/м² (средний ИМТ $40,2 \pm 6,2$ кг/м²) в сочетании с признаками висцерального ожирения: ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, толщина эпикардиального жира по данным эхокардиографии ≥ 5 мм. Среднесуточное АД при СМАД в начале исследования составляло $146,6 \pm 5,2 / 96,2 \pm 5,1$ мм рт.ст. При первичном обследовании выявлено, что все включенные пациенты имели ХБП 3А стадии (в исследование включали участников с уровнем СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ).

В группе пациентов, в течение 20 нед. принимавших телмисартан в составе комбинированной АГТ по результатам СМАД отмечено значимое снижение среднесуточного САД (в большей сте-

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

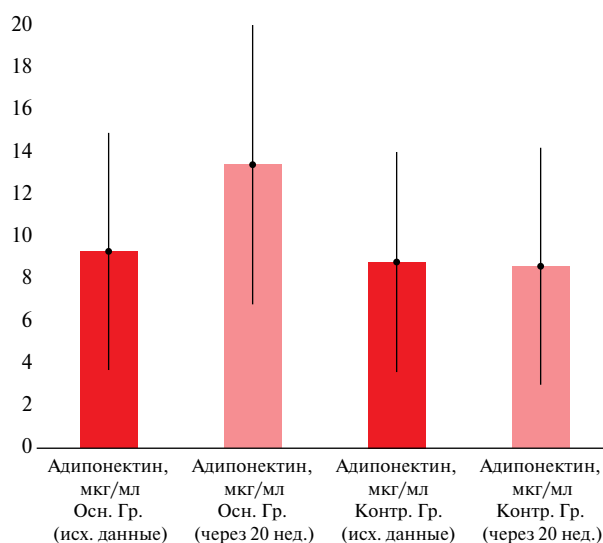


Рис. 3 Концентрация адипонектина в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

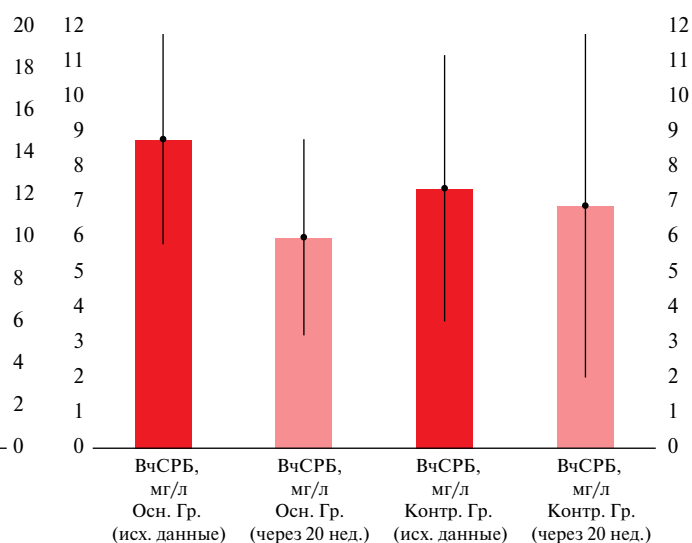


Рис. 4 Концентрация вЧСРБ в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

Таблица 2

Результаты исследования (исходные данные и спустя 20 нед. после начала терапии)

	Основная группа (исходные данные)	Основная группа (через 20 нед.)	Контрольная группа (исходные данные)	Контрольная группа (через 20 нед.)
Среднесуточное САД, мм рт.ст. (СМАД)	145,9±5,4	134,8±3,0 ($p < 0,05$)	147,2±4,9	142,4±4,3
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст. (СМАД)	95,6±4,8	84,9±4,2 ($p < 0,05$)	96,4±5,6	96,9±6,2
Адипонектин, мкг/мл	9,3±5,6	13,4±6,6 ($p < 0,05$)	8,8±5,2	8,6±5,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (CKD-EPI)	55,4±3,1	54,1±4,3	53,7±2,4	54,8±3,5
вЧСРБ, мг/л	8,8±3,0	6,0±2,8 ($p < 0,05$)	7,4±3,8	6,9±4,9
ИЛ-6, пг/мл	16,2±6,1	12,3±2,8 ($p < 0,05$)	22,5±4,2	19,9±5,2
ОХС, ммоль/л	4,3±2,5	4,4±2,0	4,6±1,9	4,5±2,1
ЛНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,6	2,5±0,8	2,3±1,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,7±2,7	6,2±3,7	6,5±3,0
HbA _{1c} , ммоль/л	6,9±1,3	6,5±1,8	6,1±1,8	6,1±2,5
ИМТ, кг/м ²	41,1±4,9	38,8±5,3	39,4±7,0	40,6±6,1
ОТ, см	М 122,8±7,0 Ж 118,5±3,0	М 120,5±7,5 Ж 120,1±2,7	М 123,1±9,9 Ж 116,8±7,5	М 125,0±6,3 Ж 117,2±4,8
Толщина эпикардиального жира, мм (основная и контрольная группы)	6,3±1,6	6,5±1,0	6,6±1,4	6,3±1,7
Толщина эпикардиального жира, мм (подгруппы с толщиной ≥ 7 мм)	7,9±0,6	6,2±0,5 ($p < 0,05$)	7,6±0,4	7,3±0,7

пени) и ДАД: 145,9±5,4/95,6±4,8 мм рт.ст. и 134,8±3,0/84,9±4,2 мм рт.ст. по сравнению с контрольной группой — 147,2±4,9/96,4±5,6 мм рт.ст. и 142,4±4,3/96,9±6,2 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$ для САД и ДАД). Таким образом, в основной группе среднесуточное САД снизилось в среднем на 11,1 мм рт.ст., снижение этого показателя на >10 мм рт.ст. зафиксировано у 73% пациентов; в контрольной группе САД снизилось в среднем только на 4,8 мм рт.ст. (рисунки 1 и 2). Снижение среднесуточного ДАД на >10 мм рт.ст. в группе больных, принимавших телмисартан, выявлено у 65% пациентов (в среднем на 10,7 мм рт.ст.); в свою очередь, в контрольной группе этот показатель повысился на 0,5 мм рт.ст.

При анализе лабораторных данных в основной группе отмечено статистически значимое повышение концентрации адипонектина в сыворотке крови: 9,3±5,6 мкг/мл в начале исследования и 13,4±6,6 мкг/мл через 20 нед. — повышение концентрации в среднем на 44%, по сравнению с контрольной группой: 8,8±5,2 мкг/мл и 8,6±5,6 мкг/мл соответственно — снижение на 2,3% ($p < 0,05$). Доля пациентов в основной группе, у которых отмечено повышение уровня адипонектина на >15%, составила 93%. Также в основной группе по сравнению с группой контроля обращало на себя внимание снижение маркеров воспаления — вЧСРБ и ИЛ-6, так уровень СРБ в основной группе снизился в среднем на 32% (8,8±3,0 и 6,0±2,8 мг/л), в конт-

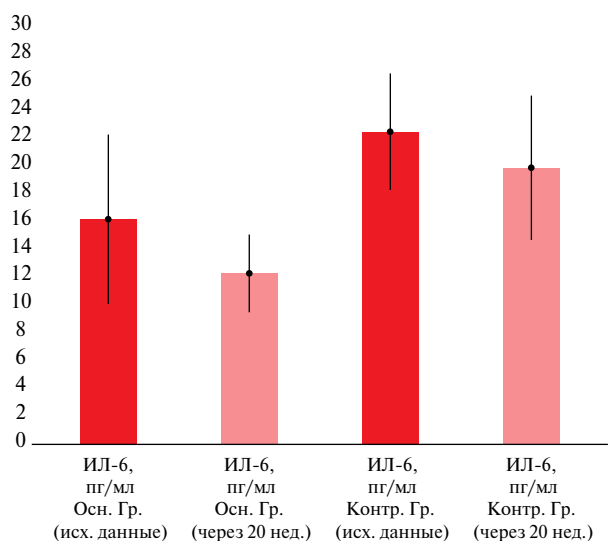


Рис. 5 Концентрация ИЛ-6 в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

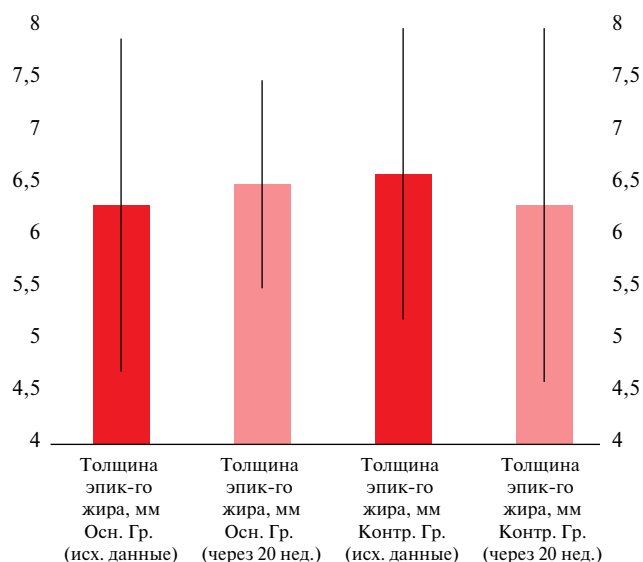


Рис. 6 Толщина эпикардиального жира в основной и контрольной группах в начале исследования и через 20 нед.

рольной группе — на 6,8% ($7,4 \pm 3,8$ и $6,9 \pm 4,9$ мг/л) ($p < 0,05$); при анализе изменений уровня ИЛ-6 в динамике в основной группе отмечено снижение концентрации ИЛ-6 в среднем на 24% ($16,2 \pm 6,1$ и $12,3 \pm 2,8$ пг/мл), в контрольной группе этот показатель снизился на 11,5% ($22,5 \pm 4,2$ и $19,9 \pm 5,2$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$) (таблица 2 и рисунки 3, 4 и 5). При оценке других исследуемых лабораторных показателей (уровня глюкозы натощак, HbA_{1c} , ОХС, ЛНП, а также СКФ) за 20 нед. лечения статистически значимые изменения между группами отсутствовали.

Анализируя динамику антропометрических показателей участников исследования, не было выявлено значимого изменения ИМТ, ОТ и толщины эпикардиального жира между основной и контрольной группами; однако, проводя дополнительный анализ среди пациентов с толщиной эпикардиального жира, >7 мм (4 пациента в основной группе и 5 пациентов в контрольной), в подгруппе пациентов, принимавших телмисартан, отмечено уменьшение толщины жировой прослойки с $7,9 \pm 0,6$ мм до $6,2 \pm 0,5$ мм на 1,7 мм, что составляет 21,5% от исходной толщины, по сравнению с такими же пациентами из группы контроля — $7,6 \pm 0,4$ и $7,3 \pm 0,6$ мм, соответственно, уменьшение толщины на 0,3 мм — 3,9% от исходной толщины эпикардиального жира ($p < 0,05$) (рисунки 6 и 7).

Обсуждение

Первичной конечной точкой настоящего исследования было преодоление резистентности к АГТ, что определялось, как снижение среднесуточного САД и/или ДАД по результатам СМАД на ≥ 10 мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями через 20 нед. после начала исследования. В итоге, по окон-

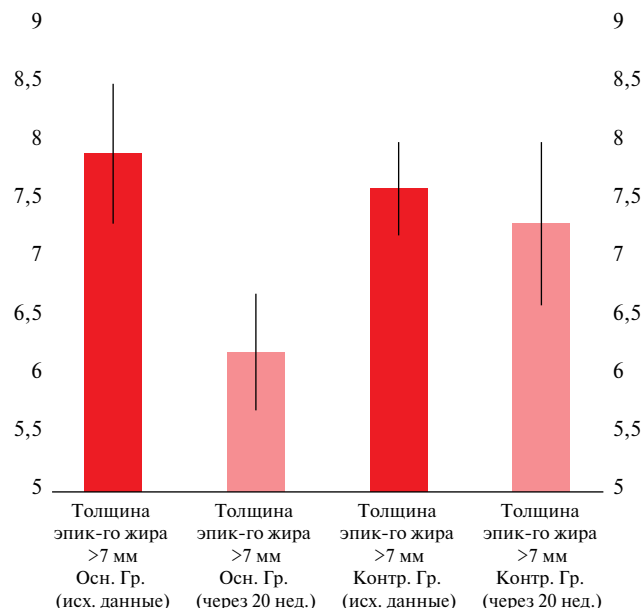


Рис. 7 Толщина эпикардиального жира в подгруппах с исходной толщиной эпикардиального жира >7 мм в начале исследования и через 20 нед. ($p < 0,05$).

чании исследования в группе пациентов, принимающих телмисартан в составе трехкомпонентной АГТ, статистически значимого снижения в среднем на 11,1 мм рт.ст. САД удалось добиться у 73% больных, и снижения ДАД — у 65% в среднем на 10,7 мм рт.ст. Таким образом, в основной группе достигли первичной конечной точки как для САД, так и для ДАД, что расценивается, как преодоление резистентности к терапии. Тем не менее, следует признать, что целевые значения САД и ДАД по данным среднесуточного СМАД, достигнуты не были; за нормальные значения САД и ДАД по данным

среднесуточных значений СМАД принимаются показатели <130 и 80 мм рт.ст., соответственно. Согласно результатам исследований, потеря каждых 10 кг лишнего веса ведет к снижению САД и ДАД в среднем на 6 и 4,6 мм рт.ст., соответственно. Таким образом, наряду с оптимизированной медикаментозной терапией с целью улучшения контроля АД подобным больным следует настоятельно рекомендовать мероприятия по снижению массы тела: изменение пищевого рациона под контролем диетолога и специалиста по расстройствам пищевого поведения, повышение физической активности под наблюдением врача-реабилитолога. Однако тот факт, что включение телмисартана в антигипертензивную схему у пациентов с ожирением и резистентной АГ значительно улучшает контроль АД не вызывает сомнений.

В 2000г было показано, что у больных, получавших комбинированную АГТ еще до начала похудения, при снижении веса отмечается более значимое снижение АД по сравнению с начавшими лечение АГ в процессе похудения [19]. Важнейшим результатом проведенного исследования также является достижение в основной группе вторичной конечной точки — достоверное повышение уровня адипонектина в сыворотке крови и снижение концентрации вЧСРБ и ИЛ-6 — маркеров воспаления, отражающих развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, что подтверждает снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф в данной популяции на фоне лечения телмисартаном в составе комбинированной АГТ.

При анализе других биохимических показателей: уровня глюкозы натощак, HbA_{1c}, показателей липидного профиля, а также СКФ, на первый взгляд разочаровывает отсутствие статистически значимой динамики исследуемых параметров, однако данный факт можно объяснить гетерогенностью исследуемой выборки: часть участников из обеих групп страдала нарушением толерантности к глюкозе либо СД-2, у всех больных анамнез был отягощен ХБП.

Отсутствие значимой динамики показателей липидного профиля можно объяснить тем фактом, что все участники на момент включения в исследование получали статины в оптимальных дозировках, таким образом, оценить влияние терапии телмисартаном на уровень ОХС и ЛНП представлялось затруднительным.

Как отмечено выше, спустя 20 нед. после начала исследования, значимые различия по ИМТ, ОТ и толщине эпикардального жира между основной и контрольной группами отсутствовали. Тем интереснее представляются результаты дополнительного анализа среди пациентов с максимальной толщиной эпикардального жира, который показал достоверное уменьшение толщины жировой ткани в эпикарде у больных, принимавших телмисартан. Данный факт дает основание предположить, что телмисартан может быть особенно эффективен для пациентов с максимально выраженным висцеральным ожирением.

Эффективность и доступность являются определяющими характеристиками лекарственных средств, и воспроизведенные препараты (дженерики), обладающие доказанной биоэквивалентностью оригинатору и более низкой стоимостью, позволяют достичь лучшего баланса по этим характеристикам [20, 21]. Использование дженерического телмисартана, например, препарата Телсартан®, в т.ч. в комбинации с гидрохлоротиазидом (Телсартан® Н) и с амлодипином (Телсартан® АМ), позволяет расширить возможности этого БРА в рутинной практике и повысить его доступность для пациентов.

В заключении статьи авторы выражают надежду, что в ближайшем будущем телмисартан будет рассматриваться как АГП выбора при лечении больных с морбидным ожирением и резистентностью к многокомпонентной АГТ.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют о возможном наличии конфликта интересов.

Литература/References

- Obesity and overweight. WHO Fact sheets. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (16 February 2018).
- Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. Therapeutic archive. 2018;90(10):14-22. (In Russ.). Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова, И. Е. Чазова, и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018;10:14-22. doi:10.26442/terarkh201890104-22.
- Romantsova TI. Epidemiology of obesity. Obvious and probable causes. Obesity and metabolism. 2011;1:5-9. (In Russ.). Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011;1:5-9.
- 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;(288):1-8.
- Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, et al. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Obesity (Silver Spring). 2014;22 Suppl 2:S5-39. doi:10.1002/oby.20821.
- Dombrovskiy VS, Khachatryan GR. Comparison of recommended screening programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016;9(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.

8. Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(6):103-13.
9. 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.
10. Lefils-Lacourtablaise J, Socorro M, Gélouin A, et al. The eicosapentaenoic acid metabolite 15-deoxy- δ (12,14)-prostaglandin J3 increases adiponectin secretion by adipocytes partly via a PPAR γ -dependent mechanism. *PLoS One*. 2013;8(5):e63997. doi:10.1371/journal.pone.0063997.
11. Chigurupati S, Dhanaraj SA, Balakumar P. A step ahead of PPAR γ full agonists to PPAR γ 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Takai S, Kimura 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.
17. Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(2):129-35.
18. Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):69-76. (In Russ). Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):69-76. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-69-76.
19. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD00048.
20. 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.
21. Tolкачева DG, Torgov AV, Margazova AS. International approaches to the government price control over generics and biosimilars: a review. *Pharmacoeconomics. 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 фармакоэпидемиология. 2017;10(4):15-24.

Оценка оптимального уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (по данным 30-летнего мониторинга статуса жизни пациентов)

Белов В. В.¹, Меньшиков А. А.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Челябинск;

²ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)». Челябинск, Россия

Цель. Установить связь между функциями 30-летней выживаемости и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) у мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и на основе полученных результатов определить оптимальный уровень ХС ЛВП для указанного контингента лиц.

Материал и методы. В исследование включены пациенты (n=141), перенесшие ИМ >6 мес. тому назад и наблюдавшиеся в поликлиниках Metallurgical district of the city of Chelyabinsk по III группе диспансерного учета. Перенесенный ИМ соответствовал типам 1, 2 Третьего универсального определения ИМ. Начальный этап исследования выборки мужчин, которые перенесли ИМ, продолжался с 03.06.1974 до 24.11.1975 г. Отрезными точками наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали в ходе ежегодного мониторинга статуса жизни. За период наблюдения скончались 130 чел. (92,2%). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера, на основе которой построена регрессионная модель Кокса с включением в нее последовательно повышающихся от минимального значения уровня ХС ЛВП, чтобы кривые выживаемости оказались достоверно различающимися. Определяли 95% доверительные интервалы. Доверительные полосы функции выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова.

Результаты. Анализ функции 30-летней выживаемости у мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, в зависимости от уровня ХС ЛВП показал наличие статистически значимой зависимости между выживаемостью и уровнями ХС ЛВП. Оптимальными концентрациями ХС ЛВП для выживаемости оказались значения ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л. Показаны статистически значимые периоды различий выживаемости на кривых дожития при различных уровнях ХС ЛВП. Установлена возможность прогнозирования дожития до определенных времен

каждого пациента в зависимости от уровня ХС ЛВП. Исходные уровни ХС ЛВП определяют начало, длительность, окончание периодов статистически значимых различий выживаемости на кривых дожития.

Заключение. Анализ 30-летнего мониторинга статуса жизни когорты мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, показал статистически значимую зависимость выживаемости от исходного уровня ХС ЛВП. Исходные концентрации ХС ЛВП являются оптимальными для выживаемости указанной когорты мужчин. Уровни ХС ЛВП 2,0-2,9 ммоль/л могут служить терапевтической целью для мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ. Функции 30-летней выживаемости в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, позволяют определять вероятность дожития до определенных времен пациентов при данном уровне ХС ЛВП.

Ключевые слова: целевые уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, 30-летнее когортное исследование, мужчины 40-59 лет с перенесенным инфарктом миокарда, выживаемость, мониторинг жизни.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013г), соглашение № 02.A03.21.0011.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):82-89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-82-89>

Поступила 17/01-2018

Принята к публикации 11/05-2018

Рецензия получена 23/01-2018



Evaluation of the optimal values of cholesterol of high density lipoproteins in a cohort of men aged 40-59 with myocardial infarction (according to 30-year monitoring of the status of life)

Belov V. V.¹, Menshchikov A. A.²

¹South-Ural State Medical University. Chelyabinsk; ²South-Ural State University (national research university). Chelyabinsk, Russia

Aim. To establish connection between the functions of 30-year survival rate and concentration of cholesterol high density lipoproteins (C-HDL) in men aged 40-59 years with a past history of a myocardial infarction (MI) and relying on the obtained data to determine the optimal level of C-HDL for the specified cohort.

Material and methods. The study includes 141 patients who have had MI more than 6 months ago and observed in clinics of Metallurgical district of the city of Chelyabinsk within the third group of dispensary register. Specified MI cases refer to types 1, 2 of the Third universal definition of MI. The initial stage of study of the target group of men who

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 472-29-28

e-mail: menshikow@bk.ru

[Белов В. В.] — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Меньшиков А. А. — к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры социально-культурного сервиса и туризма Института спорта, туризма и сервиса, ORCID: 0000-0002-5801-5083].

have a past history of MI lasted from 03.06.1974 to 24.11.1975. Observation points were 0 and 30 years. The endpoint was death. Information about the dead established during the annual monitoring of the status of life. During the observation period 130 persons/92,2% died. Evaluation of survival was carried out according to the method of Kaplan-Meier, based on which a Cox regression model was built with the inclusion of successively higher minimum level of C-HDL, so that survival curves were significantly different. 95% confidence intervals were determined. The confidence bands of survival functions were built on the basis of on non-parametric Kolmogorov-Smirnov test.

Results. The analysis of the function of 30-year survival in men aged 40-59 with past history of MI, depending on the level of HDL-C showed: the presence of statistically significant relationships between survival and levels of HDL-C. Optimal concentrations of HDL cholesterol for survival were the values of HDL-C $\geq 2,0$ mmol/l. Statistically significant periods of survival differences are shown on survival curves at different levels of HDL-C. The possibility of prediction of survival of each patient to a certain time depending on the level HDL-C is determined. Initial levels of HDL-C determine the beginning, duration, end of periods of statistically significant survival differences on survival curves.

Conclusion. The analysis of 30-year monitoring of the life status of cohort of men aged 40-59 with past history of MI showed a statistically

significant dependence of survival on the initial level of HDL-C. The initial concentration of HDL-C are optimal for survival of indicated cohorts of men. HDL-C levels of 2,0-2,9 mmol/l can serve as a therapeutic target for men aged 40-59 with a past history of MI. The functions of 30-year survival in the cohort of middle-aged men who underwent MI, allow to determine the probability of survival of patients with this level of HDL-C to certain time.

Key words: target C-HDL levels, 30-year cohort prospective study, men aged 40-59 with past history of MI, survival, life monitoring.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was supported by Act 211 of the Government of the Russian Federation, contract № 02.A03.21.0011.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):82-89

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-82-89>

[Belov V.V.], Menshchikov A.A. ORCID: 0000-0002-5801-5083.

Received: 17/01-2018 **Revision Received:** 23/01-2018 **Accepted:** 11/05-2018

ДИ — доверительный интервал, ДП — доверительные полосы функций выживаемости, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Контроль концентраций плазменного холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП — “плохого холестерина”) в пределах целевых уровней является обязательным в когортах лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Однако достижение целевых уровней ХС ЛНП среди лиц с ИБС, высоким риском ССЗ лишь на 30-50% снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Резидуальный риск в ряде случаев достигает 69% [2].

В последние годы возрос интерес исследователей к “ЛВП-концепции”, согласно которой резидуальный риск возможно снизить путем повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП — “хорошего холестерина”). Во многих рандомизированных клинических исследованиях показана связь между концентрацией ХС ЛВП и риском ССЗ [3]. В 2014г исследователи провели мета-анализ, включавший 305158 человек, который показал, что уровень ХС ЛВП является сильным предиктором сердечно-сосудистых событий, что подтверждает ЛВП-гипотезу и является аргументом в пользу признания ХС ЛВП в качестве возможной терапевтической цели [4]. Другие авторы считают, что до сих пор отсутствуют достаточно убедительные данные, которые бы оценили эффект повышения уровня ХС ЛВП при первичной или вторичной профилактике ССЗ. Эксперты NCEP (National Cholesterol Education Program), ACC/АНА (American College of Cardiology/American Heart

Association) не считают достаточно доказанным положение о протективном действии ЛВП и, по их мнению, ХС ЛВП не может служить терапевтической целью; будущим исследователям еще предстоит доказать правильность ЛВП-гипотезы. До сих пор нет однозначных критериев, разделяющих уровни ХС ЛВП на низкий, оптимальный, что чрезвычайно важно в оценке сердечно-сосудистого риска, а также при проведении лечебно-профилактических мероприятий [1].

На основании результатов обследования 2980 китайцев >18 лет установлен уровень ХС ЛВП равный 1,04 ммоль/л как разделяющий: <1,04 ммоль/л — низкий, $\geq 1,04$ ммоль/л — идеальный [5]. В рекомендациях NCEP уровень ХС ЛВП <1,04 ммоль/л также считается низким. При этом низкий уровень ХС ЛВП влияет на определение риска по Фремингемской шкале: для пациентов с уровнем ХС ЛВП <1,04 ммоль/л при расчете 10-летнего риска добавляется 2 балла; при уровне ХС ЛВП $\geq 1,56$ ммоль/л вычитается 1 балл из общей суммы баллов. Вопрос о пороговых уровнях, оптимальной концентрации ХС ЛВП недостаточно изучен: мало информации по указанному направлению в когортах лиц с гендерными, возрастными особенностями, с наличием ССЗ. При этом указано, что дальнейшее повышение уровня ХС ЛВП >1,57 ммоль/л нецелесообразно. Оптимальный уровень ХС ЛВП не ясен и требует уточнения [2].

Целью настоящего исследования является изучение взаимосвязи между выживаемостью в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших инфаркт

Таблица 1

Описательная статистика инструментально-лабораторных показателей
мужчин 40-59 лет в когорте ИМ (30-летнее наблюдение)

Показатель	M	SD	m	95% ДИ
Возраст на старте (n=141)	50,6	5,6	4,6	49,7-51,5
Длительность наблюдения (лет)	13,5	9,1	7,5	12,2-14,6
ИМТ, вес (кг)/рост (м ²)	26,1	3,2	2,5	25,6-26,6
САД, мм рт.ст.	117,3	11,9	9,4	115,3-119,3
ДАД, мм рт.ст.	76,3	8,2	6,8	74,9-77,7
ОХС, ммоль/л	6,7	1,4	1,2	6,50-6,90
ТГ, ммоль/л	1,47	0,57	0,40	1,36-1,56
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33	0,48	0,40	1,25-1,41
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7	1,3	1,1	4,50-5,90
Возраст умерших (n=130)	64,2	9,5	7,6	62,6-65,8
Возраст выживших (n=11)	77,1	4,0	2,8	75,1-79,9
Медиана наблюдения (лет)	13,0			

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды.

миокарда (ИМ), и уровнем ХС ЛВП; на основе полученных данных — определение оптимального уровня ХС ЛВП, связанного с наиболее высокой выживаемостью в течение 30-летнего периода наблюдения.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели случайным образом сформирована 50% выборка из 396 мужчин 40-59 лет, перенесших >6 мес. назад ИМ без сочетания с артериальной гипертензией, наблюдаемых и находящихся на диспансерном учете в поликлиниках Металлургического района г. Челябинска. Перенесенный ИМ соответствовал типам 1, 2 Четвертого универсального определения ИМ [6]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Выборка составила 198 чел., которым проведены дополнительные исследования: оценены жалобы, история болезни, факторы риска ССЗ: артериальная гипертензия, индекс Кетле, статус курения, потребление алкоголя, низкая физическая активность [7]. Оценка электрокардиограммы проводилась с использованием Миннесотского кода. Определение и анализ липидного спектра у мужчин 40-59 лет в данной когорте описаны авторами ранее [8]. Критериями исключения явились:

- хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс ≥ 2 (n=12),
- жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (n=8),
- постинфарктная стенокардия напряжения, функциональный класс ≥ 2 (n=17),
- клинически значимые хронические неинфекционные заболевания (n=8),
- лица, отказавшиеся участвовать в длительном наблюдении (n=11), всего — n=56.

Информированное согласие на длительный мониторинг получено у 141 человека, которые и составили ко-

горт наблюдения — 71,2% от намеченных к длительному мониторингу жизни. Начальный этап исследования выборки мужчин, перенесших ИМ, продолжался с 03.04.1974г до 24.11.1975г. Отрезными точками длины времени периода наблюдения были 0 и 30 лет. Конечной точкой в проспективном наблюдении являлся факт смерти. Сведения об умерших устанавливали путем ежегодного изучения врачебных свидетельств о смерти в районных отделах ЗАГС г. Челябинска до 2000г, в дальнейшем данные получали при непосредственном контакте с родственниками умерших, уточнялись по “Журналу выдачи свидетельств о смерти” в территориальной участковой терапевтической службе. В ходе исследования 5 человек выбыли в другие районы страны, но исследователи не потеряли контактов с ними и их родственниками, что позволило получить полные данные о дате и причинах смерти. Необходимая для анализа информация была получена обо всех включенных в исследование пациентах.

В ходе статистической обработки определяли 95% доверительные интервалы (95% ДИ). 95% доверительные полосы (95% ДП) функций выживаемости строились на основе непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. В анализ включали показатели первичного осмотра, лабораторно-инструментальных исследований, промежуточных ежегодных исследований, сведений из амбулаторных карт. Влияние ХС ЛВП на функции выживаемости оценивали во всей когорте с артериальной гипертензией по методу Каплана-Мейера, на основе которой построена регрессионная модель Кокса с включением в нее последовательно повышающихся от минимального уровня значений ХС ЛВП, чтобы кривые выживаемости оказались статистически значимо различающимися. Такowymi оказались уровни ХС ЛВП — 0,3; 0,7; 1,3; 1,7; 2,0 ммоль/л. При статической обработке использовали пакет прикладных программ Excel, STATISTICA 10, SSPS 17.0.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена общая характеристика когорты мужчин, включенных в длительное

Таблица 2
Ежегодная смертность от всех причин у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ в зависимости от уровня ХС ЛВП (30-летний мониторинг жизни)

Годы наблюдения (лет)	Уровни ХС ЛВП (ммоль/л); (n)																	
	0,3-0,69			0,7-1,29			1,30-1,69			1,70-1,99			2,00-2,99			0,3-2,99		
	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ	(n)	%	95% ДИ
1	0	0	0	2	4,4	1,23-14,83	2	3,8	1,10-13,46	1	4,5	1,19-29,82	0	0	0	5	3,5	1,52-8,03
2	1	6,2	1,11-28,33	2	4,7	1,28-15,46	3	6,0	2,06-16,22	1	4,8	0,85-22,67	0	0	0	7	5,1	2,52-10,24
3	0	0	0	1	2,4	0,43-12,60	5	10,6	3,45-24,83	2	10,0	2,79-30,10	0	0	0	8	6,2	3,18-11,76
4	4	26,7	10,90-51,95	1	2,5	0,44-12,88	1	2,4	0,42-12,32	0	0	0	1	16,7	13,01-56,31	7	5,8	2,83-11,46
5	1	9,1	1,62-37,74	3	7,7	2,65-20,32	2	4,9	1,35-16,14	1	5,6	0,99-25,76	0	0	0	7	6,1	3,01-12,13
6	3	30,0	10,78-60,32	0	0	0	2	5,1	1,42-16,89	0	0	0	0	0	0	5	4,7	2,61-10,90
7	1	14,3	2,57-51,31	3	8,3	2,87-21,83	1	2,7	0,48-13,82	0	0	0	0	0	0	5	4,9	2,11-10,97
8	2	33,3	9,68-70,00	2	9,1	1,68-19,61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4,1	1,62-10,13
9	1	25,0	4,56-69,94	2	6,4	1,79-20,72	1	2,8	0,49-14,17	1	5,9	1,05-26,98	0	0	0	5	5,4	2,32-11,97
10	0	0	0	0	0	0	1	2,9	0,51-14,53	0	0	0	0	0	0	1	1,1	0,20-6,16
11	0	0	0	1	3,4	0,61-17,18	1	2,9	0,52-14,92	0	0	0	0	0	0	2	2,3	0,63-8,00
12	0	0	0	7	25,0	12,68-43,36	1	3,0	0,54-15,32	0	0	0	0	0	0	8	9,4	4,86-17,49
13	0	0	0	5	23,8	10,63-45,09	2	6,2	1,79-20,72	1	6,2	1,11-28,33	1	20,0	3,62-62,45	9	11,7	6,27-20,75
14	2	66,7	20,77-93,85	2	12,5	3,50-36,02	2	6,7	1,85-21,32	1	6,7	1,19-29,82	2	50,0	15,00-85,00	9	13,2	7,12-23,28
15	0	0	0	1	7,1	0,39-11,57	2	7,1	1,98-22,65	2	14,3	4,01-39,94	0	0	0	5	8,5	3,67-18,35
16	0	0	0	3	23,1	8,18-50,26	1	3,9	0,68-18,89	0	0	0	0	0	0	4	7,1	2,92-17,55
17	0	0	0	3	30,0	10,78-60,32	3	12,0	4,17-29,96	0	0	0	0	0	0	6	12,0	5,62-23,80
18	0	0	0	1	14,3	2,57-51,31	2	9,1	2,53-27,81	0	0	0	0	0	0	3	6,8	2,35-18,23
19	0	0	0	1	16,7	3,01-56,35	2	10,0	2,79-30,10	0	0	0	0	0	0	3	2,3	2,35-18,23
20	1	100,0	20,65-100,00	2	40,0	11,76-76,93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2,7	2,72-20,80
21	0	0	0	1	33,3	6,15-79,23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,9	0,51-14,53
22	0	0	0	0	0	0	3	16,7	5,84-39,22	0	0	0	0	0	0	3	8,8	3,005-22,96
23	0	0	0	1	50,0	9,45-90,55	1	6,7	1,19-29,82	1	8,3	1,49-35,39	0	0	0	3	9,7	3,36-24,90
24	0	0	0	1	100,0	20,65-100,00	1	7,1	1,27-31,47	0	0	0	0	0	0	2	7,1	1,98-22,65
25	0	0	0	0	0	0	4	30,8	12,68-57,63	0	0	0	0	0	0	4	15,4	6,15-33,53
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,1	1,62-37,74	0	0	0	1	4,6	0,81-21,80
27	0	0	0	0	0	0	2	22,2	6,32-54,74	0	0	0	0	0	0	2	2,7	2,65-28,91
28	0	0	0	0	0	0	4	57,1	25,05-84,18	0	0	0	0	0	0	4	21,0	8,51-43,33
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	30,0	10,78-60,32	0	0	0	3	20,0	7,05-45,19
30	0	0	0	0	0	0	1	33,3	6,15-79,23	0	0	0	0	0	0	1	8,3	1,49-35,39
Всего	16	11,3	7,11-17,64	45	31,9	24,79-40,00	52	36,9	29,36-45,09	22	15,6	10,54-22,49	6	4,3	1,96-8,97	141	100,0	
Умерли	16	12,3	7,72-19,06	45	34,6	26,99-43,13	50	38,5	30,54-47,04	15	11,5	7,12-18,17	4	3,1	1,20-7,64	130	92,2	86,57-95,59
Выжили	0	0	0	0	0	0	2	18,2	5,15-47,70	7	63,6	35,19-85,02	2	18,2	0,42-5,44	11	7,8	4,41-13,43

Примечание: n — количество умерших.

Таблица 3

Оценки функций выживаемости 30-летнего мониторинга жизни в когорте ИМ при различных уровнях ХС ЛВП

Период наблюдения	Независимая переменная — концентрации ХС ЛВП (ммоль/л)														
	0,3	0,7	1,3	1,7	2,0	0,3	0,7	1,3	1,7	2,0					
	Функции выживаемости					95% ДП		95% ДП		95% ДП		95% ДП		95% ДП	
						Н	В	Н	В	Н	В	Н	В	Н	В
0	1	1	1	1	1	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114	0,885	1,114
1	0,948	0,973	0,982	0,988	0,990	0,833	1,062	0,858	1,087	0,874	1,099	0,873	1,102	0,875	1,104
2	0,877	0,935	0,979	0,97	0,977	0,762	0,991	0,820	1,049	0,837	1,051	0,855	1,084	0,862	1,091
3	0,795	0,888	0,922	0,948	0,959	0,680	0,909	0,773	1,002	0,801	1,006	0,833	1,062	0,844	1,073
4	0,727	0,848	0,877	0,928	0,944	0,612	0,841	0,733	0,962	0,777	0,984	0,813	1,042	0,829	1,058
5	0,655	0,804	0,864	0,905	0,927	0,540	0,769	0,689	0,918	0,753	0,917	0,790	1,019	0,812	1,041
6	0,604	0,770	0,855	0,888	0,913	0,489	0,718	0,655	0,884	0,722	0,892	0,773	1,002	0,798	1,027
7	0,551	0,734	0,832	0,869	0,898	0,436	0,665	0,619	0,848	0,681	0,875	0,754	0,983	0,783	1,012
8	0,505	0,702	0,816	0,852	0,884	0,390	0,619	0,587	0,816	0,614	0,856	0,737	0,966	0,769	0,998
9	0,449	0,661	0,796	0,828	0,865	0,334	0,563	0,546	0,775	0,594	0,802	0,713	0,942	0,750	0,979
10	0,438	0,652	0,769	0,824	0,862	0,323	0,552	0,537	0,766	0,573	0,793	0,709	0,938	0,747	0,976
11	0,417	0,636	0,735	0,814	0,854	0,302	0,531	0,521	0,750	0,532	0,771	0,699	0,928	0,739	0,968
12	0,337	0,569*	0,686	0,774	0,822	0,222	0,451	0,454	0,683	0,466	0,725	0,659	0,888	0,707	0,936
13	0,254	0,492*	0,647	0,725	0,781	0,139	0,368	0,377	0,606	0,422	0,709	0,610	0,839	0,666	0,895
14	0,185	0,417*	0,618 [†]	0,673	0,737	0,070	0,299	0,302	0,531	0,358	0,699	0,558	0,787	0,622	0,851
15	0,148	0,372*	0,576 [†]	0,639 [§]	0,709	0,033	0,262	0,257	0,486	0,301	0,655	0,524	0,753	0,594	0,823
16	0,122	0,337	0,536 [†]	0,610 [§]	0,684	0,007	0,236	0,222	0,451	0,288	0,596	0,495	0,724	0,569	0,798
17	0,087	0,283	0,477 [†]	0,564 [§]	0,644	-0,027	0,201	0,168	0,397	0,242	0,509	0,449	0,678	0,529	0,758
18	0,072	0,255	0,437 [†]	0,538 [§]	0,621	-0,042	0,186	0,140	0,369	0,216	0,482	0,423	0,652	0,506	0,735
19	0,058	0,228	0,408 [†]	0,511 [§]	0,597	-0,056	0,172	0,113	0,342	0,173	0,453	0,396	0,625	0,482	0,711
20	0,045	0,202	0,381 [†]	0,483	0,572	-0,069	0,159	0,087	0,316	0,125	0,405	0,368	0,597	0,457	0,686
21	0,041	0,192	0,368 [†]	0,473	0,563	-0,073	0,155	0,077	0,306	0,102	0,399	0,358	0,587	0,448	0,677
22	0,030	0,164	0,354 [†]	0,440	0,532	-0,084	0,144	0,049	0,278	0,098	0,379	0,325	0,554	0,417	0,646
23	0,021	0,136	0,335 [†]	0,405	0,499	-0,093	0,135	0,021	0,250	0,077	0,374	0,290	0,519	0,384	0,613
24	0,016	0,118	0,287 [†]	0,379	0,474	-0,098	0,130	0,003	0,232	0,067	0,317	0,264	0,493	0,359	0,588
25	0,008	0,082	0,263 [†]	0,322	0,418	-0,106	0,122	-0,032	0,196	0,032	0,296	0,207	0,436	0,303	0,532
26	0,007	0,074	0,229 [†]	0,307	0,404	-0,107	0,121	-0,040	0,183	0,016	0,233	0,192	0,421	0,289	0,518
27	0,004	0,060	0,201 [†]	0,278	0,374	-0,110	0,118	-0,054	0,174	0,001	0,218	0,163	0,392	0,259	0,488
28	0,001	0,033	0,153 [†]	0,212	0,303	-0,113	0,115	-0,081	0,147	-0,024	0,202	0,163	0,326	0,188	0,417
29	0	0,018	0,108 [†]	0,160	0,245	-0,114	0,114	-0,096	0,132	-0,033	0,168	0,168	0,274	0,130	0,359
30	0	0,014	0,075 [†]	0,146	0,227	-0,114	0,114	-0,100	0,126	-0,048	0,131	0,131	0,260	0,112	0,341

Примечание: * — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3-0,7 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 12-15 лет, [†] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7-1,3 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 14-30 лет, [§] — $p < 0,05$, сравнение функций выживаемости при уровнях ХС ЛВП 1,3-1,7 ммоль/л, различия статистически значимы во временных точках наблюдения 15-19 лет, Н — нижняя граница ДП функции выживаемости, В — верхняя граница ДП функции выживаемости.

наблюдение ($n=141$). Обращают на себя внимание повышенные средние показатели массы тела, общего холестерина, ХС ЛНП.

В течение 30-летнего периода среди мужчин 40-59 лет когорты ИМ умерли 130 чел. (92,2%).

В таблице 2 приведена ежегодная смертность от всех причин у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ в зависимости от уровня ХС ЛВП. Таблица 2 демонстрирует статистически значимое снижение 30-летней кумулятивной смертности от всех причин

у мужчин 40-59 лет в когорте ИМ при уровне ХС ЛВП 1,70-1,99 ммоль/л по сравнению с более низкими концентрациями.

Следует заметить, что группы мужчин, выделенные по уровню ХС ЛВП, не различались по исходному возрасту. Полученные результаты позволяют полагать, что оптимальными концентрациями ХС ЛВП для наиболее низкого уровня кумулятивной смертности от всех причин в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, являются значения 2,00-2,99 ммоль/л.

В таблице 3 представлена оценка функций выживаемости в когорте мужчин 40-59 лет, перенесших ИМ, при варьировании независимой переменной величины ХС ЛВП. Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,3 и 0,7 ммоль/л показало статистически значимое различие периодов выживаемости во всех временных точках в течение 4-х лет, начиная с 12 лет и до конца 15-летнего периода. Сравнение функций 30-летней выживаемости при уровнях ХС ЛВП 0,7 и 1,3 ммоль/л показало статистически значимое увеличение выживаемости при концентрации ХС ЛВП 1,3 ммоль/л во всех временных точках 17-летнего периода, начиная с 14-ти и до 30-ти лет наблюдения. При сравнении функций выживаемости в изучаемой когорте мужчин при исходных уровнях ХС ЛВП 1,3 и 1,7 ммоль/л отмечено статистически значимое увеличение периодов выживаемости при уровне ХС ЛВП 1,7 ммоль/л, по сравнению с 1,3 ммоль/л, во всех временных точках кривой дожития, начиная с 15-го до 20-го года наблюдения.

Рисунок 1 демонстрирует закономерный рост выживаемости с увеличением исходного уровня ХС ЛВП в указанной когорте мужчин. Кривая функции выживаемости при исходном уровне 1,7 ммоль/л на графике расположена выше, по сравнению с кривыми дожития при более низких значениях ХС ЛВП.

Сравнение функций выживаемости при исходных плазменных концентрациях ХС ЛВП 1,7 и 2,0 ммоль/л не выявило статистически значимых различий ни в одной из точек кривых дожития. Вместе с тем функция выживаемости в когорте мужчин 40-59 лет при уровне ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л демонстрирует тенденцию к увеличению выживаемости, не достигая статистической значимости. Представленные данные не дают возможности определить верхний порог концентрации ХС ЛВП, выше которого происходит ухудшение результатов, хотя по данным ряда исследователей высокий уровень ХС ЛВП не только обладает превентивным действием, но, наоборот, может способствовать ухудшению состояния ($>2,0$ ммоль/л). Близкие результаты получены японскими авторами, которые в течение 20 лет наблюдали 7019 чел., при этом уровень ХС ЛВП не был ассоциирован с общей смертностью, смертностью от мозгового инсульта; высокий уровень ХС ЛВП (1,7 ммоль/л) был ассоциирован с протекцией ИБС, однако очень высокий уровень ХС ЛВП ($\geq 2,0$ ммоль/л) не сопровождался снижением сердечно-сосудистых событий [9].

Результаты анализа функции 30-летней выживаемости у мужчин 40-59 лет перенесших ИМ, в зависимости от уровня ХС ЛВП показали: наличие статистически значимой зависимости между выживаемостью и уровнями ХС ЛВП; оптимальными концентрациями ХС ЛВП для выживаемости

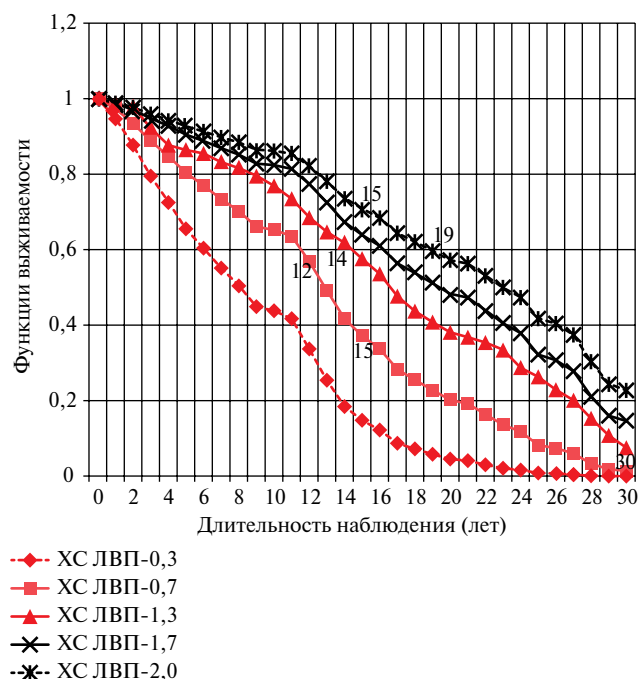


Рис. 1 Функции выживаемости 30-летнего мониторинга жизни в когорте мужчин 40-59 лет с перенесенным ИМ при различных уровнях ХС ЛВП (ммоль/л).

Примечание: цифры (годы) ограничивают периоды статистически значимых различий выживаемости.

оказались значения ХС ЛВП $\geq 2,0$ ммоль/л; выявлены статистически значимые периоды различий выживаемости на кривых дожития при разных уровнях ХС ЛВП; установлена возможность прогнозирования дожития до определенных времен каждого пациента в зависимости от уровня ХС ЛВП; исходные уровни ХС ЛВП определяют начало, длительность, окончание периодов статистически значимых различий выживаемости на кривых дожития.

Проведенные исследования: HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes), dal-OUTCOMES (Dalcetrapib Outcomes), ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), показали отсутствие повышения протекции ССЗ при медикаментозном повышении уровня ХС ЛВП. В дальнейшем было установлено, что содержание ХС в структуре комплекса ХС ЛВП не имеет существенного значения в превентивном действии — важное значение имеет функциональное состояние ЛВП (“здоровые ЛВП”), определяющие удаление избытка ХС из макрофагов сосудистой стенки, атеромы, активирование провоспалительных цитокинов, усиление синтеза оксида азота, простаглицлина, антикоагулянтов, снижение уровня системного воспаления. Дисфункция ЛВП является причиной

повышенного риска, а низкий уровень ХС ЛВП — одно из проявлений дисфункции ЛВП [10].

Крупнейшее зарегистрированное исследование с 22-летним периодом наблюдения, в котором проводилась вторичная профилактика ИМ безофибратом — VIP (Bezafibrate Infarction Prevention), и исследовалась связь между уровнями триглицеридов, ХС ЛВП и смертностью у 15355 пациентов с установленной ИБС, показало, что высокий уровень триглицеридов связан с повышенной долгосрочной смертностью у пациентов с установленной ИБС даже после полной подстройки факторов риска, включая низкий уровень ХС ЛВП ($<1,03$ ммоль/л) [11].

Существенный резидуальный риск у больных ССЗ, его исследование лежит в плоскости фармакомодуляции ЛВП-метаболизма — это руководящий принцип. В последние годы огромные ресурсы направляются на разработку новых фармакологических средств, чтобы увеличить уровень биосинтеза ЛВП, и модулировать их функции [12].

В США среди 6814 участников в возрасте 45–84 лет без клинических признаков ССЗ из 6 научно-исследовательских центров с первично низким уровнем ХС ЛВП ($<1,03$ ммоль/л) по сравнению с участниками с оптимальным уровнем ХС ЛВП ($>1,03$ ммоль/л) скорректированные соотношения рисков для смертности от всех причин, смертности от ИБС, ССЗ составили 2,25 (95% ДИ: 1,20–4,21 ($p=0,011$), 1,93 (95% ДИ: 1,11–3,34 ($p=0,020$)) и 1,11 (95% ДИ: 0,67–1,84 ($p=0,69$)), соответственно, но без различий в выживаемости (медиана периода наблюдения — 10,2 лет) [13].

В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные поиску оптимальных для выживаемости уровней ХС ЛВП в когорте мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ. Как правило, идет речь о нормальных уровнях этого показателя в популяциях или критериях низкого уровня ХС ЛВП, в последние годы определяют градации уровня ХС ЛВП. Уровни ХС ЛВП 1,03–1,53 ммоль/л считают идеальными для больных сахарным диабетом 2 типа. В рамках ранее проведенного авторами исследования показано, что в когорте практически здоровых мужчин 40–59 лет оптимальные для выживаемости оказались значения ХС ЛВП 1,7 ммоль/л [8].

Проведено исследование [14] с использованием “больших данных”. В анализ включены результаты проспективного когортного исследования с участием 631762 чел. (средний возраст когорты 57,2 года), которые наблюдались в течение $4,9 \pm 0,4$ лет. Было установлено, что люди с более низкими уровнями ХС ЛВП независимо были связаны с более высоким риском ССЗ, с риском онкологических заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний. Вместе с тем, авторы нашли, что мужчины с высоким уровнем ХС ЛВП ($>1,82$ ммоль/л) подвержены риску смерти от некардиальных болезней, “существуют сложные взаимоотношения между ХС ЛВП и уровнями социально-демографических характеристик; ... уровень ХС ЛВП вряд ли представляет собой кардиоваскулярный специфический фактор риска, учитывая сходство в своих ассоциациях с сердечно-сосудистыми исходами”.

Полученные данные сравнения кумулятивной 30-летней смертности от всех причин позволяют считать, что уровень ХС ЛВП 2,0–2,9 ммоль/л это оптимальный уровень для профилактики общей смертности среди мужчин среднего возраста, перенесших ИМ.

Заключение

Анализ 30-летнего мониторинга статуса жизни когорты мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ, показал статистически значимую зависимость выживаемости от исходного уровня ХС ЛВП. Исходные концентрации ХС ЛВП являются оптимальными для выживаемости указанной когорты мужчин.

Уровни ХС ЛВП 2,0–2,9 ммоль/л могут служить терапевтической целью для мужчин 40–59 лет, перенесших ИМ.

Функции 30-летней выживаемости в когорте мужчин среднего возраста, перенесших ИМ, позволяют определять вероятность дожития до определенных времен пациентов при данном уровне ХС ЛВП.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013г), соглашение № 02.A03.21.0011.

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

Литература/References

- Matthew N, Ramachandran SV. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison with International Guidelines. *Circulation*. 2016;133(18):1795–806. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407.
- Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:617–70. doi:10.2147/VHRM.S37119.
- Lin GM, Li YH, Lin CL, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol and low/normal body mass index are associated with increased mortality in coronary artery disease patients in Taiwan. *Circ J*. 2013;77(8):2079–87. doi:10.1253/circj.CJ-12-1511.
- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499–506. doi:10.1001/jama.2012.6571.
- Ge P, Dong C, Ren X, et al. The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144104. doi:10.1371/journal.pone.0144104.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/

- American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
7. Oganov RG, Boytsov SA. Editorial a. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Оганов Р.Г., Бойцов С.А. Редакционная с. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. Belov VV, Menshchikov AA. Survival of cohorts of cardiac patients and healthy men aged 40-59 years: the 30-year follow-up data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(2):74-9. (In Russ.) Белов В.В., Меньшиков А.А. Выживаемость когорт пациентов кардиологического профиля и здоровых мужчин в возрасте 40-59 лет (данные 30-летнего наблюдения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(2):74-9. doi: 10.15829/1728-8800-2013-2-74-79.
9. Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, et al. NIPPON DATA90 Research Group. The Relationship between Very High Levels of Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in a 20-Year Follow-Up Study of Japanese General Population. J Atheroscler Thromb. 2016;23(7):800-9. doi:10.5551/jat.33449.
10. Kingwell BA, Chapman MJ. Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease. Circulation. 2013;128(10):1112-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002683.
11. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, et al. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated With Increased All-Cause Mortality in Patients With Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9(2):100-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104.
12. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2013;7(5):484-525. doi:10.1016/j.jacl.2013.08.001.
13. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, et al. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2016;183(10): 875-83. doi:10.1093/aje/kwv305.
14. Sharif S, van der Graaf Y, Nathoe H M et al. SMART Study Group. HDL cholesterol as a residual risk factor for vascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016;39:1424-30. doi:10.2337/dc16-0155.

Сравнительная характеристика факторов риска как предикторов ишемической болезни сердца у женщин при эпидемиологическом и клиническом обследовании

Касумова Ф.Н., Фараджеева Н.А., Мамедова Р.Н., Султанова С.С.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева. Азербайджан, Баку

Цель. Провести сравнительный анализ основных факторов риска (ФР) по результатам эпидемиологического и клинического обследования и выявить предикторы развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин.

Материал и методы. В исследование были включены 200 женщин с ИБС, которые были разделены на 2 группы: I — эпидемиологическая и II — клиническая ($n=99$ и $n=101$, соответственно). Для верификации ИБС пациентам проводили полный комплекс эпидемиологических и клинично-инструментальных исследований. У всех обследованных изучались традиционные и дополнительные ФР, проводили лабораторные исследования — определяли липидный и гормональный спектры (гормоны эстрадиол, прогестерон, тестостерон). Для каждого из ФР дополнительно оценивали относительный риск (ОР).

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало, что при анализе традиционных ФР, с дальнейшей оценкой ОР, что средние значения его от 1 до 2 приходились на избыточную массу тела, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию и гипохолестерин липопротеидов высокой плотности и более высокие его значения — на гиперхолестеринемию (ОР=1,2), коэффициент атерогенности (ОР=1,4) и гиперхолестеринемию липопротеидов низкой плотности (RR=1,5). При

анализе дополнительных ФР у женщин с ИБС, а именно изменения гормонального статуса были получены следующие результаты: для эстрадиола ОР составил 1,2. Наиболее высоким ОР был для прогестерона, составив 3,5, и для тестостерона 2,8, что подчеркивают их высокую этиологическую долю для этих показателей.

Заключение. При анализе ОР традиционных и дополнительных ФР было отмечено, что если среди общепризнанных ФР не выявлено независимых предикторов ИБС, то среди дополнительных ФР у женщин таковыми могут служить прежде всего гормоны прогестерон и тестостерон.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женщины, половые гормоны, гормональный гомеостаз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-90-94>

Поступила 10/05-2017

Принята к публикации 01/11-2018

Рецензия получена 06/02-2018



Comparative characteristics of risk factors as predictors of coronary heart disease in women during an epidemiological and clinical examination

Kasumova F. N., Faradzheva N. A., Mamedova R. N., Sultanova S. S.

A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors. Baku, Azerbaijan

Aim. To analyze main risk factors (RF) according to the epidemiological and clinical study and to determine the predictors of the development of coronary artery disease (CAD) in women.

Material and methods. The study included 200 women with CAD who were divided into 2 groups: I-epidemiological and II-clinical (99 and 101 patients respectively). For verification of CAD, patients were provided with a full range of epidemiological and clinical-instrumental studies.

Results. It was shown that relative risk (RR) mean values (1-2) were in BMI, abdominal obesity, arterial hypertension, hypertriglyceridemia (HTG) and HDL-hypocholesterolemia. Its higher values are for hypercholesterolemia (RR=1,2), atherogenic index (RR=1,4) and LDL-hypercholesterolemia (RR=1,5). As for additional RF, the RR for estradiol was 1,2. The highest RR was for progesterone, reaching 3,5 and for testosterone — 2,8.

Conclusion. We determined that if among the traditional RF there are no independent predictors of CAD, specialists in clinical practice can primarily use hormones (progesterone and testosterone).

Key words: coronary artery disease, women, sexual hormones, hormonal homeostasis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):90–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-90-94>

Kasumova F. N. ORCID: 0000-0002-6393-3807, Faradzheva N. A. ORCID: 0000-0002-9227-5743, Mamedova R. N. ORCID: 0000-0002-9151-4538, Sultanova S. S. ORCID: 0000-0001-6497-8129.

Received: 10/05-2017 **Revision Received:** 06/02-2018 **Accepted:** 01/11-2018

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (99450) 321-24-80

e-mail: fidan_kasumova@hotmail.com

[Касумова Ф. Н. — доктор медицины по философии, к.м.н., ассистент кафедры терапии ORCID: 0000-0002-6393-3807, Фараджеева Н. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-9227-5743, Мамедова Р. Н. — доктор медицины по философии, к.м.н., ассистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-9151-4538, Султанова С. С. — доктор медицины по философии, к.м.н., ассистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-6497-8129].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, К — кортизол, КА — коэффициент атерогенности, НФА — низкая физическая активность, ОР — относительный риск (RR — relative risk), ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, П — прогестерон, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Т — тестостерон, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, Э — эстрадиол, EF — etiological fraction (этиологическая роль риска).

Несмотря на достижения современной кардиологии, во всем мире по-прежнему отмечается неуклонный тревожный рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Изучение проблемы возникновения и распространения ИБС представляется исключительно важным для поиска возможностей продления и улучшения качества жизни. Даже учитывая чрезвычайное разнообразие и кажущиеся противоречия в географическом распространении ИБС, ученые пришли к твердому убеждению о причастности определенных факторов, так называемых факторов риска (ФР), способствующих возникновению заболеваний, своевременное устранение которых может предотвратить ее развитие и прогрессирование. «Главные обвиняемые» — так прозорливо назвал французский клиницист Ленегр основные ФР ИБС, к которым отнесены: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), ожирение, курение, низкая физическая активность (НФА), которые ответственны за 67,2% всех потерь лет здоровой жизни [2, 3]. У женщин этот список мог быть продолжен дополнительными, специфическими ФР [4].

У человека, имеющего хотя бы один (любой) ФР, вероятность инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, инсульта, и смерти от них увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с его ровесником, у которого они отсутствуют. Массовыми клиническими обследованиями установлено, что при наличии трех таких значимых ФР, как ГХС, АГ и курение, ИМ возникает в 8 раз чаще, чем при их отсутствии. При сочетании ≥ 2 ФР прогноз прогрессивно ухудшался, вероятность осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивалась до 15 раз! [5].

Несмотря на то, что перечень ФР ССЗ для мужчин и женщин сходен, их прогностическая значимость в разные периоды жизни имеет гендерные особенности [6, 7]. Риск развития ИБС и инсульта у женщин часто недооценивают из-за ошибочного мнения, что женщины защищены от ССЗ [8]. Вклад различных ФР в развитие ИБС у женщин неоднородный и отличается от мужчин этого же возраста [9, 10]. Среди важных факторов в развитии ИБС у женщин молодого и среднего возрастов ряд исследователей на первый план выдвигают, кроме традиционных и другие ФР, которые вносят диссонанс в эндокринную систему и метаболизм организма [11, 12]. К ним относят патологическую менопаузу, применение оральных контрацептивов, гормонозаместительную терапию, культурный и социальный уровень [13]. Целесообразно проанализировать их воздействие

и оценить их роль в развитии ИБС именно у женщин всех возрастных категорий [14].

В различных регионах вклад основных и дополнительных ФР в становлении ИБС отличается, и немаловажное значение имеет детальное изучение этого вопроса в регионе, что даст возможность обосновать целенаправленные профилактические меры по борьбе с этой патологией в женской популяции.

Цель — провести сравнительный анализ основных ФР по данным эпидемиологического и клинического обследования и выявить предикторы развития ИБС у женщин.

Материал и методы

Представленное исследование состояло из двух этапов. На первом этапе было выполнено одномоментное, выборочное, эпидемиологическое исследование 952 женщин, проживающих в г. Сумгаит.

Анкетирование всех приглашенных лиц проводилось по опроснику ROSE для выявления хронических неинфекционных заболеваний, составленному согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

В опросники дополнительно включали пункты на выявление таких ФР, как курение, АГ, ожирение, физическая активность, а также вопросы для выявления болевого синдрома в грудной клетке по типу стенокардии или перенесенного ИМ.

При постановке диагноза ИБС учитывались положительные ответы по кардиологическому вопроснику, составленному по стандартной схеме на выявление стенокардии и ее эквивалентов, на основе анкеты Дж. Роуза (1984), а также регистрации электрокардиографии в 12 стандартных отведениях с последующей кодировкой по Миннесотскому коду.

На втором этапе из этой популяции у 228 (23,9%) женщин с диагностированной ИБС методом случайной выборки были отобраны 99 женщин, которым проводились дальнейшие исследования для выявления дополнительных ФР и сравнения с группой клинических больных. Группой сравнения являлась выборка 101 женщины с диагнозом ИБС, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении. Диагноз ИБС у этих пациенток был верифицирован при стационарном лечении и обследовании в Республиканской клинической больнице им. М.А. Мир-Касимова.

Таким образом, дальнейшее обследование прошли 200 женщин с ИБС, отобранные в результате эпидемиологического и клинического обследования. Все пациентки были разделены на 2 группы: I — выявленные при эпидемиологическом обследовании ($n=99$) и II — находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении ($n=101$).

Всем обследуемым измерялись артериальное давление (АД) и пульс. В качестве критериев АГ использовали значения, рекомендованные ВОЗ (1999г), при АД

Таблица 1

Оценка ОР развития ИБС у женщин

ФР		I группа	II группа	RR	EF
ИМТ		31,6±0,6	30,8±0,4	1,1	9,1
НФА		1,26±0,04	1,41±0,04	0,8	-25
АО		0,89±0,01	0,87±0,01	1,0	2
АГ	САД	138,8±2,7	139,4±2,4	1,1	9,1
	ДАД	85,5±1,2	84,9±1,2		
ГХС		5,5±0,1	5,8±0,1*	1,2	16,7
гипо-ХС ЛВП		1,22±0,03	1,17±0,02	1,2	16,7
ГХС ЛНП		3,83±0,1	4,2±0,1*	1,5	33,3
ГТГ		2,1±0,07	2,2±0,07	0,85	-17,7
КА		3,8±0,18	4,2±0,16*	1,4	28,5
Э		40,7±3,1	46,2±3,8*	1,2	16,7
П		0,52±0,08*	0,33±0,05	3,5	71,4
Т		0,71±0,07	0,44±0,03*	2,8	64,3

Примечание: р — показатель достоверности в группе у женщин I и II групп (* — $p < 0,05$), ИМТ — избыточная масса тела.

$\geq 140/90$ мм рт.ст. Обследуемым также определяли антропометрические показатели — рост и вес с точностью до 0,5 см и 0,5 кг. Для верификации ожирения определялся показатель индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост ($\text{м}^2/\text{м}^2$).

Для определения абдоминального ожирения (АО) измерялась окружность талии (ОТ) в см. АО устанавливалось при величине ОТ >80 см, согласно критериям IFD (International Diabetes Federation) 2005.

Всем обследованным также проводили лабораторные исследования — определяли липидный спектр: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и рассчитывался коэффициент атерогенности (КА).

ГХС диагностировали при уровне ОХС в крови $\geq 5,0$ ммоль/л, гипертриглицеридемии (ГТГ) при концентрации ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и гипо-ХС ЛВП, если уровень ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л (IFD, 2005).

Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) определялся по формуле: $\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2,2$, а $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ХС ЛОНП}$. КА рассчитывался по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$.

Всем пациенткам также определяли и гормональный профиль: эстрадиол (Э), тестостерон (Т), прогестерон (П) и кортизол (К). Кровь для определения половых гормонов забирали, как у женщин фертильного возраста, так и с менопаузой. У женщин с сохраненным циклом половые гормоны определялись на 6–8 сут. в фолликулиновую фазу цикла.

Для каждого из ФР дополнительно оценивали относительный риск (ОР) — relative risk (RR) по формуле $\text{RR} (\text{relative risk}) = \text{go/gk}$, где RR — показатель ОР, go — частота ФР в I группе, gk — частота ФР во II группе. ОР считается низким при $\text{RR} < 1$, средним при RR от 1–2, высоким при $\text{RR} > 2$. Вычисление этиологической роли риска для каждого фактора в развитии ИБС проводилось по формуле: $\text{EF} (\text{etiological fraction}) = (\text{RR} - 1) / \text{RR} \times 100$.

Степень обусловленности расценивалась как низкая при EF < 35 , средняя при EF 35–50, высокая при EF > 50 .

Одним из возможных подходов к выявлению факторов, которые могут предрасполагать к возникновению ИБС, является сравнительная характеристика клинических и эпидемиологических данных на основе стандартизованного набора признаков. Как отечественные, так и международные руководства подчеркивают ведущую роль стандартизированных ФР в диагностике ИБС и, соответственно, определении терапевтических подходов [15].

Важно сравнивать ФР в группах эпидемиологического и клинического обследования, которые могут существенно отличаться и послужить основой для определения относительных шансов возникновения ИБС, что можно использовать в профилактическом мониторинге с целью ранней диагностики коронарной болезни сердца.

При компьютерной обработке полученных результатов использовали электронную таблицу программ MS Excel.

Результаты

Статистическая оценка ФР между группами у женщин с ИБС представлена в таблице 1.

При сравнении средних значений обсуждаемых традиционных ФР между группами были выявлены различия по 3-м параметрам — по уровню ОХС, ХС ЛНП и КА ($p < 0,05$). В ходе исследования был проведен сравнительный анализ зависимости сочетанного воздействия изучаемых ФР с установлением приоритета каждого из них.

Анализ традиционных ФР, участвующих в формировании ИБС, с дальнейшей оценкой показателей RR показал, что в группах женщин большое значение имеют изменения липидного спектра сыворотки крови. Средние значения ОР (RR от 1 до 2) приходились на избыточную массу тела, АО, АГ, ГТГ и гипо-ХС ЛВП и более высокие его значения — на ГХС (RR=1,2), КА (RR=1,4) и ГХС ЛНП (RR=1,5). Еще во Framingham Heart Study висцеральное ожирение было выделено как независимый ФР сердечно-сосудистых событий [16].

В группах женщин с ИБС наиболее значимые средние данные ОР, выявленные для ГХС ЛНП и КА ($\text{RR}_{\text{ГХС ЛНП}} = 1,5$ и $\text{RR}_{\text{КА}} = 1,4$, соответственно), свидетельствуют об их высокой этиологической роли (EF) для этих показателей: $\text{EF}_{\text{ГХС ЛНП}} = 33,3$ и $\text{EF}_{\text{КА}} = 28,5$.

Таким образом, группа эпидемиологического обследования характеризуется меньшим значением дислипидемий в развитии ИБС, но более весомым вкладом таких ФР, как избыточная масса тела и АО. Однако в обеих группах средние значения ОР не достигали 2,0, что свидетельствовало о том, что ни один из общепризнанных ФР не являлся предиктором ИБС и для ее развития было необходимо сочетание нескольких ФР.

Поскольку ИБС является заболеванием, в патогенезе которого участвует множество механизмов, для построения достоверной шкалы его предикторов необходим анализ большого числа

показателей. Удобным методом анализа в этом случае является использование классических и выявление новых ФР ССЗ. В ходе работы сравнивали частоту всех выявленных ФР в обеих группах. В случае получения достоверных различий изучаемых параметров расценивали их как вероятный предиктор развития ИБС.

Отсутствие независимых предикторов ИБС среди изученных традиционных ФР по результатам эпидемиологического и клинического исследования натолкнуло на мысль о необходимости поисков дополнительных ФР, в частности, таковыми могли быть изменения гормонального профиля у женщин, которые подвержены существенным колебаниям в зависимости от физиологически детерминированных периодов жизни, характерных для женского организма.

И действительно, интересные данные были получены при анализе дополнительных ФР у женщин с ИБС, а именно изменения гормонального статуса.

Для Э RR составил 1,2. Наиболее высоким RR был для П, составив 3,5 и для Т — 2,8, что подчеркивают их высокую этиологическую долю для этих параметров ($EF_P=71,4$ и $EF_T=64,3$).

Анализ ОР традиционных и дополнительных ФР показал, что если среди общепризнанных ФР не выявлено независимых предикторов ИБС, то среди дополнительных ФР у женщин с коронарной болезнью сердца таковыми могут служить прежде всего гормоны П и Т.

Однако при анализе ОР у женщин в разные физиологические возрастные периоды были получены несколько другие данные (рисунок 1).

У фертильных женщин для П RR_P составил 2,7, в то время как у лиц в менопаузе RR_P был 0,7; наибольшее значение RR были для Т, составив 9,0, а затем для Э — $RR_E=3,2$ у фертильных женщин с ИБС. Полученные результаты подтверждают существующее мнение, что эстрогенный дефицит у молодых женщин существенно повышает риск ССЗ [17]. В климактерическом возрасте RR для Т был 1,2, а для П — 0,6. Таким образом, для молодых женщин фертильного возраста наибольшие значе-

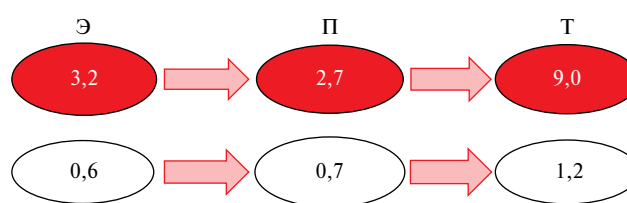


Рис. 1 Оценка ОР (RR) у женщин в разные физиологические возрастные периоды.

ния ОР характерны были для Т, далее для Э и П. Для лиц с ИБС в менопаузе только Т имел относительно повышенный показатель RR, равный 1,2.

Полученные результаты совпадают с результатами крупного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), которое продемонстрировало, что повышение уровня тестостерона у женщин в постменопаузе ассоциируется с повышением риска ССЗ и, в частности, ИБС [18]. Аналогичные данные были получены в исследовании Women's Health Study, где было установлено, что у женщин в ранней постменопаузе высокий уровень тестостерона повышал риск развития кардиоваскулярных событий в 2 раза [19].

Таким образом, независимыми предикторами ИБС у женщин могут служить такие дополнительные ФР, как изменения гормонального статуса, в частности содержание Т, П и Э, особенно у молодых женщин фертильного возраста, где более существенную роль играет Т, далее П и Э. Для женщин старших возрастных групп в период менопаузы предиктором ИБС выступает лишь Т.

Заключение

Помимо традиционных ФР ИБС у женщин важно контролировать уровень Т, П и Э.

Женщины с высоким уровнем Т, независимо от возраста, входят в группу высокого риска развития ИБС и требуют особого наблюдения и профилактики гормонального дисбаланса организма.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Oganov RG, Stag FG, Ford I. Coronary heart disease. Modern reality according to the world register CLARIFY. Kardiologiya. 2013;8:28-33. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;8:28-33.
- Popov DA. Risk factors for coronary heart disease. Russian Medical Journal. 2001;9(9). (In Russ.) Попов Д.А. Факторы риска ишемической болезни сердца. Русский медицинский журнал. 2001;9(9).
- Oganov RG, Maslennikova GYa, Shalnova SA, Deev AD. Importance of controlling risk factors for the prevention of chronic non-infectious diseases. Prevention of Disease and Health Promotion. 2005;6:23-5. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение контроля факторов риска для профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005;6:23-5.
- Petrov EE, Kazakov YuM, Chekalina NI. Some features of risk factors for coronary heart disease in women. Part 2. Bulletin of the problems of biology and medicine. 2014;1(1):23-30. (In Russ.) Петров Е.Е., Казаков Ю.М., Чекалина Н.И. Некоторые особенности факторов риска ишемической болезни сердца у женщин. часть 2. Вісник проблем біології і медицини. 2014;1(1):23-30.
- Klimov AN, Lipovetsky BM. To be or not to be a myocardial infarction? Moscow, 2012, 41 p. (In Russ.) Климов А.Н., Липовецкий Б.М. Быть или не быть инфаркту? Москва, 2012, 41 с.
- Kiselev AR, Neufeld IV, Balashov SV. Factors of cardiovascular risk in postmenopausal women. Clinician. 2014;8(1):9-14. (In Russ.) Киселёв А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. Клиницист. 2014;8(1):9-14.
- Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. Cardiology in Review. 2011;19(2):60-5. doi:10.1097/CRD.0b013e31820987b5.

8. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010;18(12):598-603.
9. Yureneva SV, Mychka VB, Ilina LM, Tolstov SN. Features of risk factors for cardiovascular disease in women and the role of sex hormones. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(4):128-35. (In Russ.) Юрeнeвa C.В., Мьчкa В.Б., Ильинa Л.М., Толстoв C.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(4):128-35.
10. Ratiani L, Parkosadze G, Cheishvili M, et al. Role of estrogens in pathogenesis of age-related disease in women of menopausal age. *Georgian Med News*. 2012;(203):6-11.
11. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):1. doi:10.1186/2251-6581-12-1.
12. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081-7. doi:10.1097/gme.0b013e3182517bd0.
13. Ciambone G, Kaski JC. The importance of gender differences in the diagnosis and management of cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(11):1079-81.
14. Tsygankova OV, Bondareva ZG, Fedorova EL, et al. Female face of coronary heart disease: the metabolic and psychological status of patients of different ages with acute myocardial infarction. *Fundamental Research*. 2010;11:133-7. (In Russ.) Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л. и др. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2010;11:133-7.
15. Gurevich MA. Diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. *Diseases of the heart and blood vessels*. 2007;3:38-46. (In Russ.) Гуревич М.А. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. *Болезни сердца и сосудов*. 2007;3:38-46.
16. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *JACC*. 2013;62(10):921-5.
17. Yureneva SV, Ilina LM, Mychka VB. Sex hormones and cardiovascular risk: critical periods in the life of women. *Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2011;2:32-7. (In Russ.) Юрeнeвa C.В., Ильинa Л.М., Мьчкa В.Б. Половые гормоны и сердечно-сосудистый риск: критические периоды в жизни женщин. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология*. 2011;2:32-7.
18. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *JACC*. 2018;71(22):2555-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.083.
19. Yureneva SV, Ilina LM. Predictors of cardio-vascular risk in women: a role for sexual hormones and lifestyle. *Effective Pharmacotherapy (Endocrinology)*. 2013;6:14-24. (In Russ.) Юрeнeвa C.В., Ильинa Л.М. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни. *Эффективная Фармакотерапия (Эндокринология)*. 2013;6:14-24.

Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением в осенний период

Бекетова Н. А.¹, Кошелева О. В.¹, Вржесинская О. А.¹, Коденцова В. М.¹,
Шарафетдинов Х. Х.^{1,2,3}, Плотникова О. А.¹, Пилипенко В. В.¹, Алексеева Р. И.¹,
Леоненко С. Н.¹, Сокольников А. А.¹

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. Москва;

²Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России.

Москва; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Москва, Россия

Цель. Оценка обеспеченности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и ожирением витаминами С, А, Е, D, B₂, B₆, ниацином и β-каротином.

Материал и методы. Изучен витаминный статус 40 пациентов с СД-2, 14 мужчин и 26 женщин, в возрасте 42-80 лет — 60,2±1,3 (Me=60,5) с сопутствующим ожирением и индексом массы тела от 31,2 до 57,4 кг/м² — 42,1±1,1 (Me=42,0), получающих пероральную сахароснижающую терапию. Длительность заболевания составила от полугода до 32 лет — 7,4±1,0 (Me=6,0), уровень гликированного гемоглобина от 5,20% до 7,70% — 6,27±0,11 (Me=6,05). Обеспеченность витаминами С, А, Е, D, B₂ и β-каротином оценивали по их концентрации в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены, витаминами B₆ и ниацином по экскреции их метаболитов с суточной мочой.

Результаты. На фоне хорошей обеспеченности пациентов витаминами А, Е, С и РР сниженная концентрация в сыворотке крови 25(OH)D была выявлена у большинства (83%) обследованных, β-каротина — ~55%, недостаточная обеспеченность витаминами B₆ и B₂ — 15-18%. У мужчин в 2,2 раза (p<0,05) чаще отмечена сниженная концентрация β-каротина. Сниженная концентрация в сыворотке крови 1-2 витаминов была обнаружена у 65% обследованных; сочетанный недостаток 3-4 витаминов (полигиповитаминоз) имели 25% пациентов. Всеми исследованными 7 витаминами и β-каротином были обеспечены лишь 10% обследованных.

Заключение. Наличие у пациентов с СД-2 дефицитов витаминов, которые являются фактором риска его возникновения

и развития осложнений, указывает на необходимость оптимизации витаминного статуса. Отрицательная ассоциация между уровнем базальной гликемии в венозной крови и глюкозурией и концентрацией γ-токоферола может указывать на определенные преимущества использования в питании пациентов с СД-2 пищевых масел с высоким содержанием этого витамина (кукурузное, соевое).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, витамины, дефицит витаминов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы поисковых научных исследований по теме "Разработка режимов и требований к персонализированной диетотерапии, в т.ч. с включением специализированных пищевых продуктов, для пациентов с ожирением, дефицитом массы тела, сахарным диабетом 2 типа и некоторыми другими метаболическими нарушениями".

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):95-101
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-95-101>

Поступила 25/05-2018

Принята к публикации 08/08-2018

Рецензия получена 04/06-2018



Supply of vitamins for patients with type 2 diabetes and obesity in the autumn

Beketova N. A.¹, Kosheleva O. V.¹, Vrzhesinskaya O. A.¹, Kodentsova V. M.¹, Sharafetdinov H. H.^{1,2,3}, Plotnikova O. A.¹, Pilipenko V. V.¹,
Alekseeva R. I.¹, Leonenko S. N.¹, Sokolnikov A. A.¹

¹Scientific Research Institute of Nutrition. Moscow; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the availability of patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2) and obesity with vitamins C, A, E, D, B₂, B₆, niacin and beta-carotene.

Material and methods. We assess vitamin status of 40 patients with DM-2 (14 men and 26 women) aged 42-80 years was 60,2±1,3 (Me=60,5) with concomitant obesity and a body mass index from 31,2 to 57,4 kg/m² —

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: beketova@ion.ru

Тел.: +7 (495) 698-53-30

[Бекетова Н. А. — к.х.н., с.н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ, ORCID: 0000-0003-2810-2351, Кошелева О. В. — н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ, ORCID: 0000-0003-2391-9880, Вржесинская О. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории витаминов и минеральных веществ, ORCID: 0000-0002-8973-8153, Коденцова В. М. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией витаминов и минеральных веществ, ORCID: 0000-0002-5288-1132, Шарафетдинов Х. Х. — д.м.н., зав. отделением болезней обмена веществ, ²профессор кафедры диетологии и нутрициологии, ³профессор кафедры гигиены питания и токсикологии, ORCID: 0000-0001-6061-0095, Плотникова О. А. — к.м.н., с.н.с. отделения болезней обмена веществ, ORCID: 0000-0001-8232-8437, Пилипенко В. В. — к.м.н., н.с. отделения болезней обмена веществ, ORCID: 0000-0002-0628-0854, Алексеева Р. И. — к.м.н., н.с. отделения болезней обмена веществ, ORCID: 0000-0003-4129-6971, Леоненко С. Н. — лаборант-исследователь лаборатории витаминов и минеральных веществ, ORCID: 0000-0003-0048-4220, Сокольников А. А. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0003-1808-652X].

42,1±1,1 (Me=42,0), receiving oral hypoglycemic therapy. The disease duration ranged from six months to 32 years — 7,4±1,0 (Me=6,0), the level of glycohemoglobin — from 5,20% to 7,70% — 6,27±0,11 (Me=6,05). The provision of C, A, E, D, B₂ vitamins and beta-carotene was assessed by their serum concentration, B₆ and niacin vitamins — by excretion of their metabolites with urine.

Results. Against the background of a good supply of patients with A, E, C and PP vitamins, a reduced serum concentration of 25-OH vitamin D was detected in the majority (83%) of the patients, beta carotene — in 55%, insufficient provision with vitamins B₆ and B₂ — 15-18%. A reduced serum concentration of 1-2 vitamins was detected in 65% of the patients. A combined deficiency of 3-4 vitamins had 25% of patients.

Conclusion. The presence of vitamin deficiencies in patients with DM-2, which are a risk factor for its occurrence and the development of complications, indicates the need to optimize vitamin status. The negative association between the level of basal glycemia in venous blood and glucosuria and the concentration of γ-tocopherol may indicate certain benefits of using dietary oils with a high level of vitamin.

Key words: type 2 diabetes, obesity, vitamins, vitamin deficiency.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The research work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of the state task in the framework of the Program of research on the subject "Development of regimes and requirements for personalized diet therapy, including with the inclusion of specialized foods for patients with obesity body weight, type 2 diabetes and some other metabolic disorders".

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):95–101
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-95-101

Beketova N.A. ORCID: 0000-0003-2810-2351, Kosheleva O.V. ORCID: 0000-0003-2391-9880, Vrzhesinskaya O.A. ORCID: 0000-0002-8973-8153, Kodentsova V.M. ORCID: 0000-0002-5288-1132, Shara-fetdinov H.H. ORCID: 0000-0001-6061-0095, Plotnikova O.A. ORCID: 0000-0001-8232-8437, Pilipenko V.V. ORCID: 0000-0002-0628-0854, Alekseeva R.I. ORCID: 0000-0003-4129-6971, Leonenko S.N. ORCID: 0000-0003-0048-4220, Sokolnikov A.A. ORCID: 0000-0003-1808-652X.

Received: 25/05-2018 **Revision Received:** 04/06-2018 **Accepted:** 08/08-2018

ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОХС — общий холестерин, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

Проблеме витаминной обеспеченности больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) посвящено большое число экспериментальных и клинических исследований. Известно, вследствие нарушений метаболизма глюкозы, у пациентов с СД при окислительном стрессе повышается потребность в витаминах-антиоксидантах А, С и Е [1]. Выявлена обратная зависимость между обеспеченностью токоферолами и каротиноидами и риском развития СД-2 [2, 3]. При длительном использовании метформина, который является препаратом первого выбора при неосложненном СД, значительно снижается всасывание фолиевой кислоты и витамина В₁₂, что может приводить к дефициту этих витаминов [1].

Дефицит витамина D в настоящее время рассматривается как фактор риска развития ожирения, инсулинорезистентности, лежащих в основе развития СД-2, а также развития поздних осложнений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Повышение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) на 10 нмоль/л соответствует снижению риска развития СД на 4% [4]. У пациентов с СД-2 отмечена очень высокая частота недостаточности витамина D [5]. У женщин с диагнозом СД-2 уровень витамина D в крови был достоверно ниже, чем у женщин того же возраста без СД [6]. Пациенты с СД-2 были хуже обеспечены витамином С, чем здоровые лица [7].

Страдающие СД-2 лица с дефицитом витамина D имеют более высокий уровень мочевой кислоты, тощакковой и постпрандиальной глюкозы в сыворотке крови и гликированного гемоглобина по сравнению с пациентами, оптимально обеспеченными этим витамином [8]. Обнаружена положительная корреляция между концентрацией 25(ОН)D и гор-

моном жировой ткани адипонектином, регулирующим метаболизм глюкозы и окисление жиров, что, по мнению авторов, подтверждает потенциальную роль адипоцитокинов в качестве связующего звена между уровнем 25(ОН)D и инсулинорезистентностью у пациентов с СД-2 [9]. Оптимальная обеспеченность этим витамином, высокая концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови, снижают риск развития СД и метаболического синдрома в 2 раза, риск возникновения ССЗ на 33% [10].

Недостаточная обеспеченность витаминами при СД-2 является неблагоприятным фоном, фактором, осложняющим течение этого заболевания и снижающим эффективность его лечения. Оценка витаминного статуса пациентов с СД-2 показала, что на фоне оптимальной обеспеченности витамином С, фолатом, витамином Е и удовлетворительной обеспеченности витамином А у 70% больных выявлялась недостаточность β-каротина, у 32% пациентов витамина В₆ [11, 12], однако в этих исследованиях не определяли статус витамина D.

Целью исследования была оценка обеспеченности пациентов с СД-2 витаминами D, А, Е, С, В₂, В₆, ниацином и β-каротином.

Материал и методы

Исследован витаминный статус 40 больных СД-2 с сопутствующим ожирением, 14 мужчин и 26 женщин, поступивших на лечение в октябре-ноябре 2017г клинику ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии". Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике "ФИЦ питания и биотехнологии".

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СД-2

Показатель	Группа	Показатель		
		M±m	Me	min-max
Возраст, годы	мужчины	56,1±1,9	57,0	42,0-65,0
	женщины	62,4±1,7*	62,0	42,0-80,0
Длительность заболевания, годы	мужчины	6,6±1,2	7,0	1,0-17,0
	женщины	7,8±1,5	5,0	0,5-32,0
Масса тела, кг	мужчины	132,7±7,0	128,4	86,4-174,2
	женщины	108,9±3,8*	108,3	78,5-148,3
ИМТ, кг/м ²	мужчины	43,1±1,9	44,5	31,2-53,6
	женщины	41,7±1,3	41,6	32,1-57,4
Окружность талии, см	мужчины	134,5±5,6	140,0	90,0-160,0
	женщины	120,9±3,3	122,0	80,0-152,0
Гликированный гемоглобин, %	мужчины	6,33±0,18	6,20	5,30-7,30
	женщины	6,23±0,14	5,95	5,20-7,70
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	мужчины	101,9±3,33	103,5	74-128
	женщины	93,3±2,96	97,0	54-118

Примечание: * — статистически значимые различия (p<0,05) между показателями мужчин и женщин.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных пациентов с СД-2

Показатель	Группы	Референсные значения	Концентрация в сыворотке крови		
			M±m	Me	min-max
Глюкоза, ммоль/л	мужчины	3,89–6,10	6,37±0,40	6,58	3,68-8,55
	женщины		6,23±0,29	6,05	3,69-11,50
ОХС, ммоль/л	мужчины	3,3-5,2	4,30±0,34	4,10	2,75-7,88
	женщины		4,68±0,27	4,70	2,55-8,09
ХС ЛНП, ммоль/л	мужчины	до 3,80	2,73±0,21	2,53	1,78-4,78
	женщины		2,86±0,19	2,69	1,37-5,19
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины	от 1,15	0,85±0,05	0,80	0,60-1,20
	женщины		1,02±0,05*	1,00	0,60-1,60
ТГ, ммоль/л	мужчины	до 1,70	2,09±0,26	1,62	0,97-3,88
	женщины		2,03±0,19	1,85	1,00-5,72
Креатинин, мкмоль/л	мужчины	44–80	64±3	64	42-93
	женщины		58±3	52	44-94
Мочевина, ммоль/л	мужчины	3,0–9,2	4,18±0,29	3,92	2,80-5,76
	женщины		4,53±0,24	4,11	2,98-7,83
Мочевая кислота, мкмоль/л	мужчины	200–340	399±20	393	277-548
	женщины		378±22	375	180-597

Примечание: * — статистически значимые различия (p<0,05) между показателями мужчин и женщин.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Клиническая характеристика обследованных больных СД-2 представлена в таблице 1. Длительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, уровень гликированного гемоглобина и скорость клубочковой фильтрации обследованных по гендерному признаку статистически значимо не различались.

Биохимические показатели сыворотки крови (таблица 2): концентрация глюкозы, общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП), триглицеридов (ТГ), мочевины, креатинина, мочевой кислоты, а также уровень гликированного гемоглобина — определяли на биохимическом анализаторе “KONELAB Prime 60i” (“Thermo Scientific”, Финляндия).

В исследование были включены пациенты с СД-2, имеющие абдоминальную форму ожирения, сопоставимые по продолжительности заболевания, целевым значениям гликемии и функциональному состоянию почек. Женщины были в среднем на 6,3 года старше мужчин и имели меньшие значения массы тела, при этом достоверных различий в биохимических показателях сыворотки крови у мужчин и женщин не выявлено.

92,5% пациентов получали комбинированную пероральную сахароснижающую терапию метформином, препаратом сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторами натрий-глюкозных контранспортеров, их них 54% находились на терапии метформином.

Таблица 3

Содержание витаминов в сыворотке крови обследованных пациентов

Витамин	Границы нормы [14]	Содержание			
		M±m	Me	min-max	
Аскорбиновая кислота, мг/дл	0,4-1,5	0,76±0,04	0,70	0,30-1,60	
25(OH)D, нг/мл	30-100	20,2±1,3	19,3	1,5-35,9	
Рибофлавин, нг/мл	5-20	8,13±0,68	7,65	1,20-19,8	
Ретинол, мкг/дл	30-80	48,3±1,5	49,1	29,0-77,2	
Токоферолы (сумма), мг/дл	0,8-1,5	1,38±0,07	1,29	0,79-2,51	
α-токоферол, мг/дл	-	1,35±0,07	1,26	0,77-2,2,47	
γ-токоферол, мг/дл	-	0,033±0,003	0,029	0,009-0,090	
Токоферолы/ОХС, мкмоль/ммоль	≥2,22 [15]	7,2±0,3	7,0	4,4-10,4	
Токоферолы/ТГ, мкмоль/ммоль	≥6,79 [15]	17,1±1,2	16,6	8,0-31,0	
Токоферолы/ОХС+ТГ, мкмоль/ммоль	≥1,59 [15]	5,0±0,2	4,9	3,0-7,1	
β-каротин, мкг/дл	мужчины (n=14)	10-40	9,5±1,5	8,1	3,2-22,7
	женщины (n=26)		20,6±3,3*	15,3	2,5-66,7

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями мужчин и женщин.

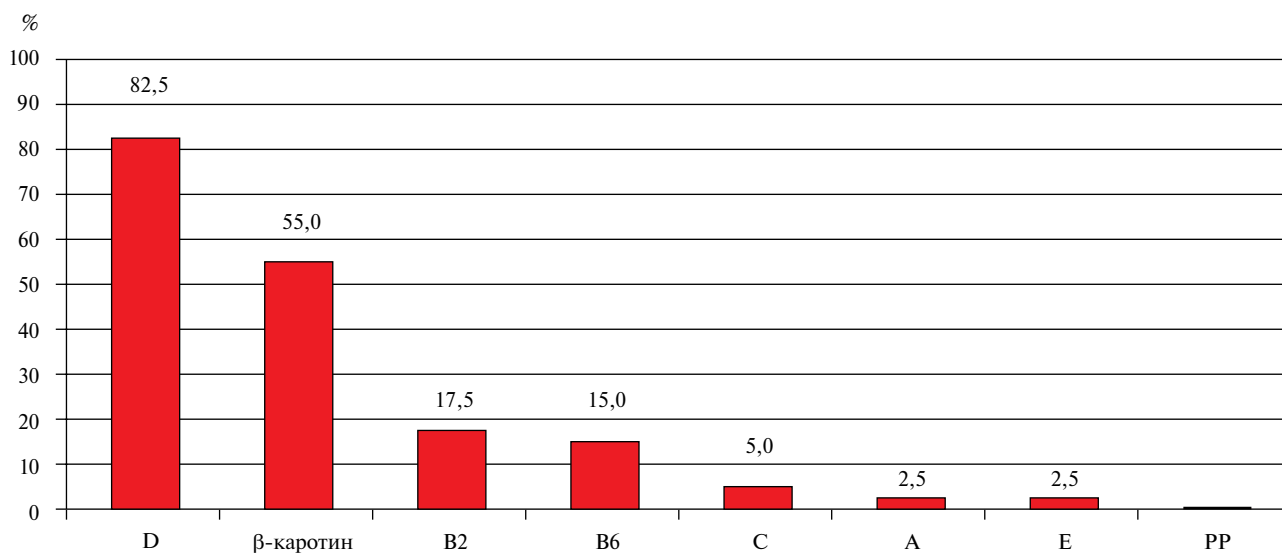


Рис. 1 Относительное количество (%) пациентов с недостаточной обеспеченностью витаминами.

Обеспеченность витаминами оценивали по их концентрации в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены, и по экскреции метаболитов витаминов с суточной мочой. Аскорбиновую кислоту определяли методом визуального титрования, ретинол (витамин А), α- и γ-токоферолы и β-каротин — с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, рибофлавин — флуориметрически [13], 25(OH)D — иммуноферментным методом с использованием тест-системы “ELECSYS Vitamin D Total” (“F. Hoffmann-La Roche Ltd.”, Швейцария). Лиц с показателями менее нижней границы нормы считали недостаточно обеспеченными витамином. В суточной моче флуориметрическими методами определяли основные метаболиты витамина B₆ и ниацина (витамина PP) — 4-пиридоксильную кислоту (4-ПК) и 1-метилникотинамид (1-МНА) [13].

Результаты обрабатывали с помощью программ IBM SPSS Statistics для Windows (версия 20.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M), медиану (Me), стан-

дартную ошибку среднего (m). Для выявления статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Различия между показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность различий между процентными долями двух выборок оценивали по критерию Фишера.

Результаты

Данные по обеспеченности витаминами по содержанию в крови представлены в таблице 3. У 53,8% женщин и у 50,0% мужчин концентрация витамина С в сыворотке крови находилась на уровне, характерном для оптимальной обеспеченности ($\geq 0,7$ мг/дл). Дефицит этого витамина определен у одного мужчины и у одной женщины.

Таблица 4

Корреляция Спирмена (ρ) показателей обеспеченности жирорастворимыми витаминами и β -каротином и липидного обмена пациентов с СД-2

Витаминной обеспеченности	Показатели				
	ОХС		Липидного обмена		
	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	ОХС+ТГ
α -токоферол	0,614***	0,583***	0,388*	0,488**	0,152
γ -токоферол	0,303	0,280	0,118	0,290	0,031
β -каротин	0,367*	0,334*	0,355*	0,072	-0,010
Ретинол	-0,025	-0,071	0,232	0,236	0,415**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Обеспеченность витамином D была недостаточной у $>80\%$ обследованных пациентов (рисунок 1). Обеспечены этим витамином были лишь $17,5\%$ обследованных — один мужчина и 6 женщин.

Дефицит витамина B₂ имел каждый шестой пациент, при этом концентрация рибофлавина ниже оптимального уровня (10 нг/мл) обнаружена у 70% лиц.

Недостаток витаминов А и Е практически не встречался; сниженная концентрация ретинола и токоферолов была выявлена лишь у одного мужчины. У 2 (14,3%) мужчин и 10 (38,5%) женщин содержание в сыворотке токоферолов превысило верхнюю границу нормы (1,5 мг/дл). Для адекватной оценки обеспеченности витамином Е уровень токоферолов соотносили с показателями липидного обмена, рассчитывая отношение концентрации токоферолов к ОХС, ТГ, а также к суммарному уровню ОХС и ТГ. Дефицит витамина Е, как по абсолютной концентрации токоферолов ($<0,5$ мг/дл), так и по соотношенной с концентрацией липидов у пациентов не обнаруживали (таблица 3). Количество γ -токоферола в сыворотке крови в среднем составило $2,4\%$ от суммы токоферолов.

Сниженная концентрация β -каротина отмечена примерно у половины обследованных (рисунок 1); оптимальная обеспеченность этим антиоксидантом (>20 мкг/дл) имела место у трети лиц. Мужчины были обеспечены β -каротином хуже: величина среднего и медиана концентрации в сыворотке крови были в 2,2 и в 1,9 ниже ($p=0,018$) (таблица 3), а частоту обнаружения его недостатка определяли в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$), чем у женщин (38,5%).

Все пациенты были адекватно обеспечены ниацином (рисунок 1), о чем свидетельствовала повышенная (>3020 мкг/сут.) суточная экскреция 1-метилникотинамида с мочой (данные не представлены). Лишь у 1 мужчины и 4 женщин экскреция 4-пиридоксильной кислоты не достигала нижней границы нормальной обеспеченности витамином B₆ — 549 мкг/сут. (данные не показаны).

Таблица 5

Корреляция Спирмена (ρ) показателей обеспеченности витаминами и биохимическими и антропометрическими показателями пациентов с СД-2

Показатель	Биомаркер витаминной обеспеченности	ρ
Глюкоза	α -токоферол	0,411**
	γ -токоферол/ТГ	-0,327*
Глюкозурия	γ -токоферол	-0,356*
ИМТ	ретинол	-0,375*
	25(ОН)D	-0,361*
Обхват талии	β -каротин/ОХС	-0,321*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

В целом обследованные были хорошо обеспечены витаминами С, А, Е и РР. Достоверные различия по обеспеченности мужчин и женщин витаминами отсутствовали. Только 10% обследованных были обеспечены всеми изученными витаминами; недостаток 1-2 витаминов имели 65% лиц, полигиповитаминоз (недостаток 3-4 витаминов) — 25% пациентов с СД-2.

Выявлена положительная корреляция между концентрацией в сыворотке крови ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, с одной стороны, и β -каротина и α -токоферола, с другой (таблица 4), между уровнем α -токоферола и ТГ, а также между концентрацией ретинола и суммы ОХС и ТГ.

Между концентрацией γ -токоферола и базальной гликемией в венозной крови, а также глюкозурией определена отрицательная ассоциативная связь, тогда как между концентрацией α -токоферола и гликемией — наоборот, положительная (таблица 5). Выявлена обратная корреляция между концентрацией в сыворотке крови ретинола, 25(ОН)D и ИМТ, а также между концентрацией β -каротина и окружностью талии.

Обсуждение

Частота обнаружения сниженной концентрации витаминов у обследованных пациентов согласуется с обычно диагностируемыми у боль-

ных алиментарно-зависимыми заболеваниями (СД-2, ССЗ) и у практически здоровых лиц [12, 14, 16].

Результаты настоящего исследования согласуются с другими работами по более высокой суточной экскреции витаминов у пациентов с СД-2 по сравнению с обычно измеряемой у здоровых лиц, вследствие значительно более высокого почечного клиренса витаминов В₆, С, ниацина и фолата, что приводит к снижению концентрации витаминов В₂, В₆, С, ниацина и фолата в плазме крови [17].

Относительная концентрация γ-токоферола в сыворотке крови обследованных оказалась меньше уровня у здоровых лиц, отмечаемого в европейских исследованиях (6-14%) [2, 18], что отражает его незначительное содержание в подсолнечном масле — основном источнике витамина Е в питании россиян, в то время, как в типичных для рациона жителей Европы и США кукурузном и соевом маслах содержание γ-токоферола значительно выше.

Положительная корреляция между показателями липидного обмена и концентрацией в сыворотке крови β-каротина, α-токоферола и ретинола, по-видимому, отражает участие липидов в усвоении этих микронутриентов. Отсутствие подобной связи с γ-токоферолом, по-видимому, объясняется меньшим сродством специфического α-токоферол-переносающего белка к γ-витамеру и установленным механизмом преимущественной деградации γ-токоферола с участием цитохрома P450 [19].

Наличие отрицательной корреляции между концентрацией γ-токоферола и базальной гликемией в венозной крови, а также глюкозурией, и положительная между концентрацией α-токоферола и гликемией может указывать на определенные преимущества использования в питании пациентов с СД-2 пищевых масел с высоким содержанием γ-токоферола (кукурузное, соевое).

Отрицательная статистически значимая взаимосвязь между антропометрическими показателями пациентов и концентрацией в сыворотке крови витаминами А, D и β-каротина, по всей видимости, является следствием депонирования этих микронутриентов в жировой ткани. Аналогичный характер взаимосвязи между β-каротином, витамином D и ИМТ отмечался как у здоровых лиц, так и у пациентов с ССЗ и ожирением [20].

Литература/References

- Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54-63. doi:10.2174/1871530314666141111103217.
- Wanek S, di Giuseppe R, Esatbeyoglu T, et al. Vitamin E (α- and γ-tocopherol) levels in the community: distribution, clinical and biochemical correlates, and association with dietary patterns. *Nutrients*. 2018;10(1):3. doi:10.3390/nu10010003.
- Savolainen O, Lind MV, Bergström G, et al. Biomarkers of food intake and nutrient status are associated with glucose tolerance status and development of type 2 diabetes in older Swedish women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(5):1302-10. doi:10.3945/ajcn.117.152850.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8. doi:10.2337/dc12-0962.
- Wang XF, Yu JJ, Wang XJ, et al. The associations between hypovitaminosis D, higher PTH levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in Chinese patients with T2DM. *Endocrine Practice*. 2018;24(4):334-41. doi:10.4158/EP-2017-0164.
- Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, et al. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):40-2.

Заключение

На фоне хорошей обеспеченности пациентов с СД-2 витаминами А, Е, С и РР сниженная концентрация в сыворотке крови 25(ОН)D была выявлена у 83% обследованных, β-каротина — у 55%, недостаточная обеспеченность витаминами В₆ и В₂ — у 15-18%. У мужчин в 2,2 раза чаще отмечали снижение концентрации β-каротина. Сниженная концентрация в сыворотке крови 1-2 витаминов была установлена у 65% обследованных; сочетанный недостаток 3-4 витаминов (полигиповитаминоз) имели 25% пациентов. Всеми изученными 7 витаминами и β-каротином были обеспечены лишь 10% обследованных.

Наличие у пациентов с СД дефицитов витаминов, которые являются фактором риска его возникновения и развития осложнений, указывают на необходимость оптимизации витаминного статуса. Приказом Минздрава России от 21 июня 2013г № 395н “Об утверждении норм лечебного питания” витаминно-минеральные комплексы в дозе 50-100% от физиологической потребности в микронутриентах включены в стандартные рационы лечебного питания. Согласно клиническим рекомендациям “Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии”, в качестве поддерживающих доз витамина D, т.е. профилактических относительно снижения концентрации 25(ОН)D в крови <30 нг/мл для лиц 18-50 лет, рекомендуются в 1,5-2 раза более высокие дозы (600-800 МЕ/сут.) витамина D.

Ограничением этого исследования явилось небольшое количество обследованных пациентов, а также разная продолжительность заболевания СД-2.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы поисковых научных исследований по теме “Разработка режимов и требований к персонализированной диетотерапии, в т.ч. с включением специализированных пищевых продуктов, для пациентов с ожирением, дефицитом массы тела, сахарным диабетом 2 типа и некоторыми другими метаболическими нарушениями”.

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

7. Knapik-Kordecka M, Piwowar A, Warwas M. Oxidative-antioxidative balance disturbance and risk factors as well as vascular complications in patients with diabetes type 2. *Wiad Lek.* 2007;60(7-8):329-34.
8. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, et al. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6(1): 28-31. doi:10.1016/j.dsx.2012.05.007.
9. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, et al. Hypovitaminosis D associations with adverse metabolic parameters are accentuated in patients with Type 2 diabetes mellitus: a body mass index-independent role of adiponectin? *J Endocrinol Invest.* 2013;36(1):1-6. doi:10.3275/8183.
10. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65(3):225-36.
11. Lapiк IA, Sokolnikov AA, Sharafetdinov KhKh, et al. Assessment of efficiency the dietotherapy with inclusion of a vitamin and mineral complex at patients with diabetes 2 types *Vopr pitan [Probl Nutrition]*. 2014;83(3):74-81. (In Russ.) Лapiк И.А., Сокольников А.А., Шарафетдинов Х.Х. и др. Оценка эффективности диетотерапии с включением витаминно-минерального комплекса у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вопросы питания.* 2014;83(3):74-81.
12. Zykina VV, Sharafetdinov KhKh, Kodentsova VM, et al. Vitamin and beta-carotene sufficiency of patients suffering from type 2 diabetes. *Vopr. Pitan. [Probl Nutrition]*. 2008; 77(5):33-6. (In Russ.) Зыкина В.В., Шарафетдинов Х.Х., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность витаминами и β-каротином больных сахарным диабетом типа 2. *Вопросы питания.* 2008;77(5):33-6.
13. Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, et al. Methods for evaluation of vitamin status. Training handbook. Moscow: PCC Altex. 2001. 68 p. (In Russ.) Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М.: ПКЦ Альтекс. 2001. 68 с.
14. Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Spirichev VB. The alteration of vitamin status of adult population of the Russian Federation in 1987-2009 (To the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins and minerals of Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences). *Vopr pitan [Probl Nutrition]*. 2010; 79(3):68-72. (In Russ.) Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987-2009гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН). *Вопросы питания.* 2010;79(3):68-72.
15. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, et al. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem.* 1986;23(Pt 5):514-20.
16. Beketova NA, Derbenyeva SA, Spirichev VB, et al. Serum levels of antioxidants and lipid metabolism in patients with cardiovascular disease. *Vopr. Pitan. [Probl Nutrition]*. 2007;76(3):11-8. (In Russ.) Бекетова Н.А., Спиричев В.Б., Дербенева С.А. и др. Обеспеченность антиоксидантами и показатели липидного спектра крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Вопросы питания.* 2007;76(3):11-8.
17. Iwakawa H, Nakamura Y, Fukui T, et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Insights.* 2016;9:85-92. doi:10.4137/NMI.S40595.
18. Jeurnink SM, Ros MM, Leenders M, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, retinol and tocopherols levels and pancreatic cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: A nested case-control study. *Int J Cancer.* 2015;136(6):E665-76. doi:10.1002/ijc.29175.
19. Schmölz L, Birringer M, Lorkowski S, et al. Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem.* 2016;7(1):14-43. doi:10.4331/wjbc.v7i1.14.
20. Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, et al. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problems of endocrinology.* 2012;58(6):19-23 (In Russ.) Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П. и др. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(6):19-23.

Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад

Жидкова Е. А.^{1,2}, Гутор Е. М.², Калинин М. Р.³, Найговзина Н. Б.¹, Гуревич К. Г.^{1,4}

¹ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; ²Центральная дирекция здравоохранения ОАО “РЖД”. Москва; ³НУЗ “ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко” ОАО “РЖД”. Москва; ⁴ГБУ “НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия

Цель. Анализ факторов, потенциально влияющих на заболеваемость работников локомотивных бригад (РЛБ).

Материал и методы. Методом анкетирования проведен опрос 10476 РЛБ, из которых в конечном итоге в анализ вошли 9309. Исследование проводилось на всех железных дорогах РФ, 63 субъектах РФ. Анкета включала: паспортную часть, результаты медицинских исследований (уровень артериального давления, холестерина и глюкозы крови), вопросы по профессиональным факторам риска, вопросы по факторам риска развития хронических неинфекционных заболеваний, вопросы, отражающие субъективное мнение РЛБ по проблеме.

Результаты. Заболеваемость РЛБ ассоциирована ($p < 0,05$) с местом работы, типом подвижного состава и видом движения. По виду движения наибольшая заболеваемость наблюдалась у РЛБ грузовых поездов; по типу составов наименьшая заболеваемость была у машинистов и их помощников, обслуживающих электропоезда. Число случаев заболеваний с временной утратой трудоспособности за последний год было ассоциировано с занимаемой

должностью. Для лиц, имевших случаи временной утраты трудоспособности, характерны: в 1,2 раз меньшее суточное потребление овощей и фруктов, в 1,1 раз большее значение ИМТ и окружности талии, а также в 1,03 раз большее содержание холестерина крови.

Заключение. Полученные результаты показывают, что проведение профилактических программ может быть эффективно для снижения заболеваемости РЛБ.

Ключевые слова: железные дороги, машинист, фактор риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):102–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-102-106>

Поступила 12/12-2018

Принята к публикации 11/01-2019

Рецензия получена 25/12-2018



Analysis of factors associated with the incidence of members of locomotive crews

Zhidkova E. A.^{1,2}, Gutor E. M.², Kalinin M. R.³, Naygovzina N. B.¹, Gurevich K. G.^{1,4}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²Central Healthcare Directorate, Russian Railways. Moscow; ³N. A. Semashko Central Clinical Hospital № 2. Moscow; ⁴Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow Department of Healthcare. Moscow, Russia

Aim. To analyze factors that potentially influencing the incidence of members of locomotive crews.

Material and methods. The survey method was used to survey 10476 members of locomotive crews. Overall 9309 individuals were included in the analysis. The study was conducted on all railways of the Russian Federation (63 subjects of the Russian Federation). The questionnaire included: the passport part, the results of medical research (blood pressure, cholesterol and blood glucose levels), questions on work-related risk factors, risk factors for chronic non-infectious diseases, questions reflecting the subjective opinion of member on the problem.

Results. The incidence of locomotive crews members is associated ($p < 0,05$) with the place of work, the types of rolling stock and traffic. By type of traffic, the highest incidence was observed in the members of goods trains; by type of rolling stock, the lowest incidence was among engine drivers and their assistants. The number of cases of diseases with temporary disability over the past year has been associated with rank held. Persons who have experienced temporary disability, are characterized by: 1,2 times lower daily consumption of fruits and

vegetables, 1,1 times higher value of BMI and waist circumference, and 1,03 higher blood cholesterol level.

Conclusion. The results show that preventive programs can be effective in reducing the incidence of locomotive crews members.

Key words: railways, engine driver, risk factor.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):102–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-102-106>

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Gutor E. M. ORCID: 0000-0001-5725-5918, Kalinin M. R. ORCID: 0000-0001-9605-9813, Naygovzina N. B. ORCID: 0000-0001-9497-9084, Gurevich K. G. ORCID: 0000-0002-7603-6064.

Received: 12/12-2018 **Revision Received:** 25/12-2018 **Accepted:** 11/01-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kgurevich@mail.ru

Тел.: +7 (926) 521-86-12, +7 (495) 681-88-31

[Жидкова Е. А. — ‘начальник дирекции, преподаватель кафедры ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Гутор Е. М. — 0000-0002-6831-9486, ORCID: 0000-0001-5725-5918, Калинин М. Р. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор, ORCID: 0000-0001-9605-9813, Найговзина Н. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0001-9497-9084, Гуревич К. Г. — ‘д.м.н., профессор, профессор РАН, зав. кафедрой ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-7603-6064].

Введение

ОАО “РЖД” является одним из крупнейших предприятий, осуществляющих разные виды перевозок не только на территории России, но и за рубежом [1]. Одним из элементов обеспечения безопасности движения является состояние здоровья работников локомотивных бригад (РЛБ). Заболевания с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) не только снижают производительность труда, но и повышают вероятность развития внештатных ситуаций по причине “человеческого фактора” [2-3].

На РЛБ воздействует совокупность производственных и непроизводственных факторов риска (ФР), суммарное влияние которых обуславливает развитие различных заболеваний [4]. Несмотря на постоянное совершенствование медицинского сопровождения РЛБ, многие аспекты охраны здоровья остаются до конца нерешенными [5]. В этой связи изучение факторов, ассоциированных с ЗВУТ, представляется актуальным.

Целью настоящего исследования явился анализ факторов, потенциально влияющих на заболеваемость РЛБ.

Материал и методы

Настоящее исследование одобрено решением межвузовского комитета по этике. Была разработана специальная анкета, учитывающая состояние здоровья машинистов и их помощников, производственные и непроизводственные ФР. Использованы следующие источники: Приказ Минздравсоцразвития от 12.04.2011г № 302н, Распоряжение ОАО “РЖД” от 21.12.2009 № 2631р; инструмент STEPS (The WHO STEPwise approach to Surveillance — поэтапный мониторинг ФР хронических

неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), разработанный Всемирной организацией здравоохранения) [6]; разработанные ранее анкеты для оценки профессиональных и поведенческих ФР среди водителей городского пассажирского транспорта [7]; результаты предварительного опроса РЛБ в фокус-группах [2].

Анкета для заполнения РЛБ включала: паспортную часть, результаты медицинских исследований — измерение артериального давления (АД), уровень холестерина и глюкозы крови, вопросы по профессиональным ФР — вид движения, стаж, график работы, переработки, наезды, ФР развития ХНИЗ — рост, вес, окружность талии и бедер, потребление овощей и фруктов, курение, употребление алкоголя, а также отражающие субъективное мнение РЛБ по проблеме. Данные лабораторных исследований и информацию о заболеваемости за предшествующий год РЛБ заполняли с помощью медицинских сотрудников. Проводилось однократное анкетирование на основании добровольного согласия. Всего было опрошено 7,6% РЛБ от их штатной численности. Было роздано 11000 анкет, собрано 10476 анкет, признаны годными для анализа — 10144. После анализа выбросов осталось 9309 анкет, которые использовались для дальнейших статистических расчетов. Обследованы работники всех (15) железных дорог России, проходящих через большинство субъектов России (таблица 1).

Расчеты выполнялись с помощью программ Statistica for Windows 10.0 и Excel 2010. Для анализа выбросов использовали критерий Шовене. Законы распределения параметров устанавливались на основании критерия Колмогорова. При не противоречии гипотезе о нормальности распределения результатов, дисперсии сравнивали критерием Фишера. При равенстве дисперсий для сравнения средних использовали критерий Стьюдента, иначе — Уэлча. Применяли метод обратных тригонометрических преобразований для величин, выраженных в процентах. Использовали критерий Краскела-Уоллиса для анализа многомерных зависимостей.

Таблица 1

Социальная характеристика РЛБ, включенных в исследование

Номер п/п	Железная дорога	Число собранных анкет, (n)	Число машинистов, % (n)	Возраст, лет	Стаж работы, лет
1.	Восточно-Сибирская	994	63,6% (636)	34,5±8,2	9,6±9,3
2.	Горьковская	594	58,6% (350)	37,8±12,1	13,3±12,5
3.	Дальневосточная	724	54,2% (384)	34,5±8,6	8,6±7,3
4.	Забайкальская	701	48,4% (339)	35,4±9,2	10,1±8,2
5.	Западно-Сибирская	769	57,5% (442)	36,6±9,7	11,7±10,5
6.	Красноярская	409	60,1% (246)	35,5±8,5	10,2±7,7
7.	Куйбышевская	632	58,3% (369)	36,0±9,6	11,7±9,0
8.	Московская	774	61,1% (473)	40,6±12,2	11,3±11,0
9.	Октябрьская	900	57,2% (515)	35,5±9,7	11,6±10,7
10.	Приволжская	599	62,2% (373)	36,3±9,1	11,6±8,6
11.	Свердловская	899	60,8% (547)	36,4±16,6	11,5±10,8
12.	Северная	633	54,0% (341)	35,7±8,6	10,8±8,0
13.	Северо-Кавказская	797	56,3% (449)	35,2±10,1	10,2±10,1
14.	Юго-Восточная	452	56,2% (254)	36,0±10,2	11,4±9,0
15.	Южно-Уральская	599	56,9% (340)	35,4±10,9	15,3±13,0

Таблица 2

Анализ заболеваемости РЛБ за последний год

Параметр	Общее число случаев; среднее значение, % (n)	Межгрупповые отличия			
		Должность	Место работы	Тип подвижного состава	Вид движения
Наличие случаев ЗВУТ	37,2% (3464)	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001
Наличие случаев госпитализации	9,7% (907)	>0,1	<0,001	<0,001	<0,01
Вызовы скорой помощи	3,5% (328)	>0,1	<0,001	<0,001	>0,1
Считает, что чаще стал обращаться к врачу	8,3% (778)	>0,1	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: сравнение групп — на основании критерия Краскела-Уоллиса.

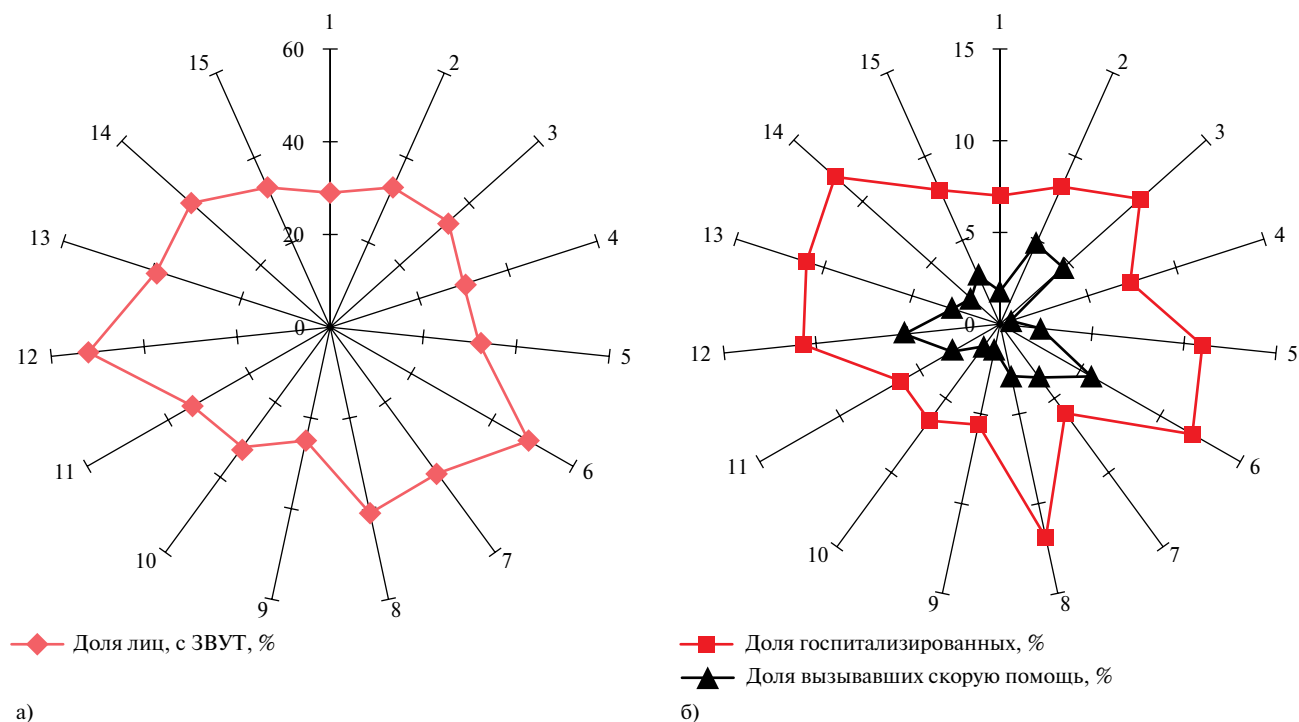


Рис. 1 (а, б) Анализ заболеваемости (а), госпитализации и вызов скорой (б) РЛБ.

Примечание: номера железных дорог соответствуют представленным в материалах и методах.

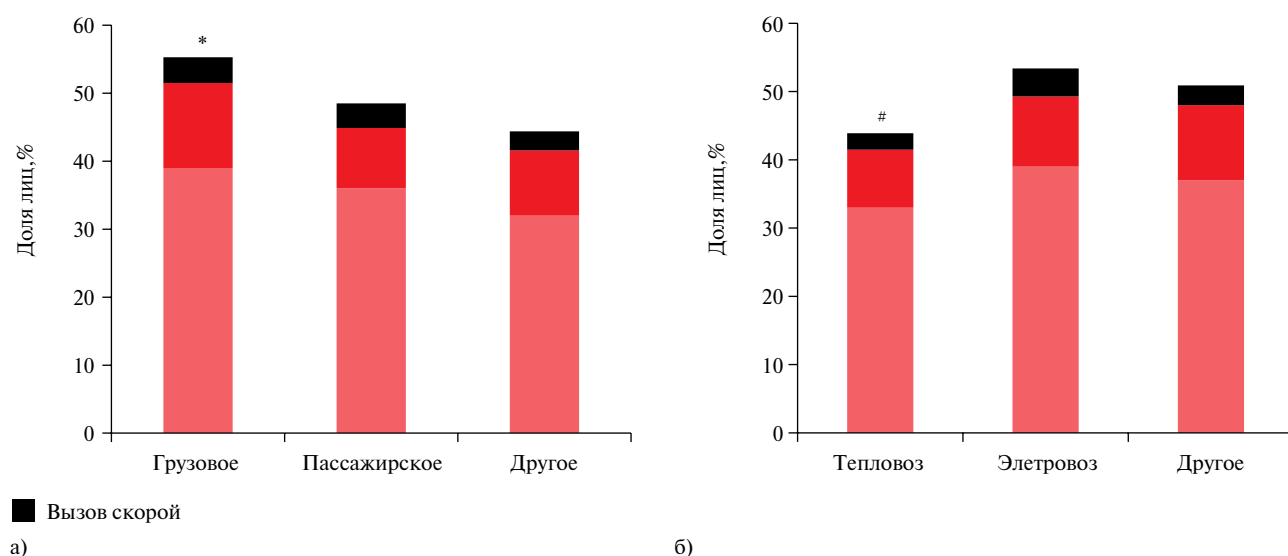


Рис. 2 (а, б) Анализ заболеваемости, госпитализации и вызов скорой РЛБ в зависимости от вида движения (а) и типа подвижного состава (б).

Примечание: *, # — $p < 0,017$ — отличия от других групп.

Таблица 3

Анализ показателей, ассоциированных с заболеваемостью РЛБ

Показатель	Наличие за последний год					
	ЗВУТ		Госпитализации		Вызовов скорой помощи	
	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да
РЛБ, из них машинисты	53,7%*	64,5%	59,3%*	66,3%	60,1	57,0
Возраст, лет	30,4±9,4*	41,5±9,0	34,5±9,1*	39,6±9,7	35,8±8,4	35,6±9,1
Сверхурочная работа (число случаев)	56,5%*	66,4%	59,9%	62,8%	60,1%	62,5%
Наезды (число случаев)	12,5%*	17,3%	13,5%*	21,5%	14,1%	19,5%
Суточное потребление овощей и фруктов, грамм	480±86*	401±87	458±55*	418±89*	457±60*	349±87
ИМТ, кг/м	25,1±3,5*	27,7±3,8*	25,2±3,5*	28,5±3,9	26,3±3,6	26,7±3,8
ОТ, см	86,1±12,1*	91,9±10,8	87,7±12,2	91,7±11,7	88,1±14,2	89,5±14,0
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75,1±6,2*	79,6±6,1	76,2±6,2*	78,2±5,8	77,3±6,1	77,0±6,0
Глюкоза крови, ммоль/л	4,79±0,65	4,82±0,64	4,61±0,44*	5,00±0,70	4,70±0,45*	5,01±0,48
Холестерин крови, ммоль/л	4,57±0,42*	4,97±0,49	4,49±0,43*	5,06±0,36	4,71±0,84	4,80±0,94

Примечание: * — $p < 0,05$. Критерий Стьюдента (при необходимости — Уэлча) для абсолютных величин; метод обратных тригонометрических преобразований для величин, выраженных в процентах. Представлены только значимые отличия.

Результаты и обсуждение

На основании результатов опроса анализировали заболеваемость РЛБ (таблица 2). Анализируемые параметры были ассоциированы с местом работы, типом подвижного состава и видом движения. Наименьшее число случаев ЗВУТ отмечено работниками на Октябрьской, Приволжской, Восточно-Сибирской и Забайкальской железных дорогах (рисунок 1). По виду движения наибольшая заболеваемость наблюдалась у РЛБ грузовых поездов; по типу составов наименьшая заболеваемость была у машинистов и их помощников, обслуживающих электровозы (рисунок 2).

Число случаев ЗВУТ за последний год было ассоциировано с характером работы (таблица 3). При этом следует отметить, что возраст машинистов выше, чем возраст помощников; поэтому нельзя исключить влияние возрастного фактора на число случаев ЗВУТ. Сверхурочная работа была ассоциирована с наличием за последний год: ЗВУТ, госпитализаций и вызовов скорой помощи.

Из поведенческих ФР значимым оказалось только суточное потребление овощей и фруктов. Следует отметить, что среди РЛБ, за последний год вызывавших скорую помощь, суточное потребление овощей и фруктов было меньше рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения. Среди лиц, имевших ЗВУТ за последний год, среднее суточное потребление овощей и фруктов соответствовало нижней границе рекомендованного.

Из биологических ФР значимыми были индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), но не отношение ОТ и окружности бедра, диастолическое (но не систолическое или пульсовое) АД, уровни глюкозы и холестерина крови. В целом указанные показатели были в пределах нормы, однако у тех работников, у которых

за последний год были случаи ЗВУТ, госпитализации или вызовы скорой помощи, значение $m + \sigma$ превосходило нормативные величины для ИМТ, ОТ и содержания холестерина, что свидетельствует о наличии среди них порядка 18% лиц с признаками ожирения, центрального ожирения и гиперхолестеринемии.

Подводя итоги, отметим, что для лиц, имевших случаи временной утраты трудоспособности, характерны: в 1,2 раза меньшее суточное потребление овощей и фруктов, в 1,1 раза большее значение ИМТ и ОТ, а также в 1,03 раза большее содержание холестерина крови. Это означает, что возможно проведение профилактических программ для снижения заболеваемости РЛБ.

Подобные профилактические программы, например, разработаны и эффективно внедрены на Забайкальской железной дороге [8]. Разработаны программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте, которые привели к стабильному снижению уровня ЗВУТ [9]. Установлено, что подобные программы также способствуют повышению безопасности движения [9-10]. Необходимо изучать имеющийся позитивный опыт и активнее адаптировать его для других железных дорог. Это позволит ОАО «РЖД», выполняя функцию работодателя, эффективно заботиться о здоровье своих сотрудников.

Заключение

Выявленные поведенческие ФР среди РЛБ дают основание для разработки программ профилактики ХНИЗ. Подобные программы будут способствовать улучшению состояния здоровья РЛБ.

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

Литература/References

1. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, Gurevich KG. Some aspects of delivery of health care to workers of locomotive crews in the system of the Russian Railway. The system analysis and management in biomedical systems. 2018;(2):433-9. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р., Гуревич К.Г. Некоторые аспекты оказания медицинской помощи работникам локомотивных бригад в системе РЖД. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018;(2):433-9.
2. Serikov VV, Zhidkova EA, Kolyagin VYa, et al. The social and psychological and organizational factors influencing professional activity of workers of locomotive crews. Medicine of work and industrial ecology. 2017;7:17-20. (In Russ.) Сериков В.В., Жидкова Е.А., Колягин В.Я. и др. Социально-психологические и организационные факторы, влияющие на профессиональную деятельность работников локомотивных бригад. Медицина труда и промышленная экология. 2017;7:17-20.
3. Koroleva AM, Ponomarev VM, Aksyonov VA, et al. Analysis of incidence of employees of passenger railway service. The 21st century: results of the past and problem of the present plus. 2018;7(1):44-9. (In Russ.) Королева А.М., Пономарев В.М., Аксёнов В.А. и др. Анализ заболеваемости работников пассажирской железнодорожной службы. XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. 2018;7(1):44-9.
4. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, Gurevich KG. Health protection of workers of locomotive crews. The system analysis and management in biomedical systems. 2018;(3):752-62. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р., Гуревич К.Г. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018;(3):752-62.
5. Rzaeva AD. Complex assessment of incidence, temporary and resistant disability, mortality of railroad workers. Kazan medical magazine. 2016;97(4):624-9. (In Russ.) Рзаева А.Д. Комплексная оценка заболеваемости, временной и стойкой нетрудоспособности, смертности железнодорожников. Казанский медицинский журнал. 2016;97(4):624-9. doi:10.17750/KMJ2015-624.
6. Boytsov SA (editor). Epidemiological monitoring of risk factors of chronic noninfectious diseases in practical health care at the regional level. M., 2016. Methodical recommendations. — 111 pages. (In Russ.) Бойцов С.А. (под ред.) Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. М., 2016. Методические рекомендации. 111 с. doi:10.17116/profmed2016metod01
7. Igonin EG, Katayeva VA, Trofimenko YuV, et al. State of health of professional drivers of city land transport. Medicine of critical conditions. 2008;(2):19-21. (In Russ.) Игонин Е.Г., Катаева В.А., Трофименко Ю.В. и др. Состояние здоровья профессиональных водителей городского наземного транспорта. Медицина критических состояний. 2008;(2):19-21.
8. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. Efficiency of school of health in a workplace and individual consultation at workers of locomotive crews. Preventive medicine. 2013;16(1):13-7. (In Russ.) Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. и др. Эффективность школы здоровья на рабочем месте и индивидуального консультирования у работников локомотивных бригад. Профилактическая медицина. 2013;16 (1):13-7.
9. Osipova IV, Antropova ON, Zaltzman AG, et al. Features of primary prevention of cardiovascular diseases at persons of stressful professions. Preventive medicine. 2011;14(3):7-10. (In Russ.) Осипова И.В., Антропова О.Н., Зальцман А.Г. и др. Особенности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц стрессовых профессий. Профилактическая медицина. 2011;14(3):7-10.
10. Pyrikova NV, Maev IV. Primary prevention of cardiovascular diseases in group of workers of railway transport: organization and kliniko-economic justification. Clinical medicine. 2017;95:287-8. (In Russ.) Пырикова Н.В., Маев И.В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе работников железнодорожного транспорта: организация и клинко-экономическое обоснование. Клиническая медицина. 2017;95:287-8.

Результаты работы сосудистых центров и образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсультов в Тюменской области

Лебедева Д. И.^{1,2}, Брынза Н. С.¹, Нямцу А. М.³, Решетникова Ю. С.¹, Княжева Н. Н.¹, Акарачкова Е. С.⁴, Орлова А. С.⁵

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тюмень; ²ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». Тюмень; ³ГАУ ТО «Медицинский информационно-аналитический центр». Тюмень; ⁴Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств. Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)». Москва, Россия

Цель. Оценить основные результаты работы сосудистых центров и отделений Тюменской области, а также образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсульта за период 2011-2017 гг.

Материал и методы. Эффективность работы сосудистых центров и отделений Тюменской области проведена по стандартным показателям: время госпитализации, соблюдение правил маршрутизации, своевременное выполнение диагностических мероприятий, частота проведения и эффективность тромболитической терапии. Результаты работы школ, организованных для пациентов с инсультом и их родственников, изучали с помощью анкетирования, которое проводится после завершения каждой образовательной программы.

Результаты. Продemonстрировано улучшение основных показателей работы сосудистых центров и отделений, большинство из которых достигли целевых показателей по РФ. Отмечена высокая посещаемость образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсульта (8254 человека за оцениваемый период). Проанализированы 2200 анкет слушателей, которые показали удовлетворенность респондентов результатами проведенных школ, а также качеством и организацией занятий.

Заключение. Организация специализированной помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Тюменской области позволила увеличить число выполнений системной тромболитической терапии, снизить показатели летальности у пациентов с ишемическим инсультом и улучшить функциональные исходы. Проведение образовательных мероприятий для пациентов с инсультом и их родственников существенно повысило информированность целевой группы населения.

Ключевые слова: инсульт, сосудистый центр, вторичная профилактика, информированность пациентов, Тюменская область.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):107-112
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-107-112>

Поступила 25/02-2018

Принята к публикации 06/07-2018

Рецензия получена 10/04-2018



The results of implementation of specialized stroke units and educational programs aimed at the secondary prevention of stroke in Tyumen district

Lebedeva D. I.^{1,2}, Brynza N. S.¹, Nyamtsu A. M.³, Reshetnikova Yu. S.¹, Kniazheva N. N.¹, Akarachkova E. S.⁴, Orlova A. S.⁵

¹Tyumen State Medical University. Tyumen; ²Regional Medical and Rehabilitation Center. Tyumen; ³Medical research and information center.

Tyumen; ⁴International society of stress "Stress under control". Moscow; ⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the main results of work of specialized stroke units and departments and implementation of educational campaigns on secondary stroke prevention in Tyumen district in 2011-2017.

Material and methods. Work efficacy of specialized stroke units and departments in Tyumen district was evaluated according to standard measures (length of hospital stay, compliance with patient routing rules, timely diagnostic measures, frequency and efficacy of thrombolysis). The results of work of schools for stroke patients and their caregivers were evaluated using questionnaires distributed after the end of each educational program.

Results. We demonstrated an improvement of main efficacy measures of stroke units and departments, with most of them reaching target values for Russian Federation. There was a high attendance of educational programs on secondary stroke prevention (8254 persons during the study period). A total of 2200 distributed questionnaires demonstrated a high level of satisfaction with the results of educational programs and the quality of education organization.

Conclusion. Implementation of specialized stroke units in Tyumen district enabled an increase of the number of patients receiving systemic thrombolytic therapy, a decrease of mortality and an improvement of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nevrorus@mail.ru

[Лебедева Д. И. — к.м.н., доцент кафедры профилактической и восстановительной медицины института НПР, ²главный врач, ORCID: 0000-0003-2478-9619, Брынза Н. С. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5985-1780, Нямцу А. М. — заместитель директора, ORCID: 0000-0003-4526-968X, Решетникова Ю. С. — к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0001-6726-7103, Княжева Н. Н. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-3139-5258, Акарачкова Е. С. — д.м.н., президент международного общества "Стресс под контролем", ORCID: 0000-0002-7629-3773, Орлова А. С. — к.м.н., доцент кафедры патологии человека лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9725-7491].

functional outcomes. Educational programs for stroke patients and their relatives increased the level of stroke awareness in the target population.

Key words: stroke, stroke unit, secondary prevention, patients awareness, the Tyumen Region.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):107–112
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-107-112>

Lebedeva D. I. ORCID: 0000-0003-2478-9619, Brynza N. S. ORCID: 0000-0001-5985-1780, Nyamtsu A. M. ORCID: 0000-0003-4526-968X, Reshetnikova Yu. S. ORCID: 0000-0001-6726-7103, Kniazheva N. N. ORCID: 0000-0002-3139-5258, Akarachkova E. S. ORCID: 0000-0002-7629-3773, Orlova A. S. ORCID: 0000-0001-9725-7491.

Received: 25/02-2018 **Revision Received:** 10/04-2018 **Accepted:** 06/07-2018

ГИ — геморрагический инсульт, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПСО — первичное сосудистое отделение, РСЦ — региональный сосудистый центр, ТЛТ — тромболитическая терапия.

Введение

По оценкам в 2015г 17,9 млн человек во всем мире умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, из них 6,3 млн — в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. За последние два десятилетия отмечается снижение стандартизированной по возрасту смертности от инсульта на 30% во всем мире [2]. В то же время абсолютные показатели ежегодного числа лиц, перенесших инсульт, увеличиваются. Это связано не только с общим старением популяции, но и со снижением смертности в результате инсульта [3, 4].

За последние несколько десятилетий достигнуто значительное улучшение в плане профилактики, лечения и реабилитации пациентов с инсультом [5, 6]. В результате, наблюдается смещение акцента клинических рекомендаций с пассивного мониторинга показателей у пациентов с ОНМК в сторону активных ранних вмешательств, которые позволяют улучшить функциональный исход и выживаемость. К такого рода вмешательствам относят госпитализацию в специализированные сосудистые отделения оказания интенсивной медицинской помощи мультидисциплинарными бригадами [7], тромболизис [8], раннее нейрохирургическое вмешательство [9], а также раннюю реабилитацию [10].

Для эффективного лечения и достижения оптимальных результатов создаются специализированные сосудистые отделения, являющиеся ключевым компонентом стационарного лечения пациентов с инсультом, которые позволяют обеспечить своевременную диагностику, лечение, мониторинг основных показателей, профилактику и лечение осложнений, а также уменьшение сроков стационарного лечения [11].

В ходе проведенного в 2013г Кохрановского обзора, включавшего 21 клиническое исследование и 3994 участника, сравнивали эффективность лечения, проводимого в специализированном сосудистом отделении и в обычном неврологическом отделении. В специализированном сосудистом отделении продемонстрирована более низкая вероятность смертности в течение года — 18% по сравнению с 23% в обычном неврологическом отделении; отно-

шение шансов (ОШ) 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,94; снижение вероятности смерти или необходимости в постоянном уходе — 35% в специализированном сосудистом отделении по сравнению с 40% в общем неврологическом отделении; ОШ 0,78, 95% ДИ 0,68–0,89. Указанные улучшения не сопровождались увеличением продолжительности стационарного лечения [7]. Таким образом, внедрение специализированных сосудистых отделений для лечения инсульта в клиническую практику связано со значительным улучшением исходов в сочетании с рентабельностью [12].

Кроме того, важным аспектом в оказании медицинской помощи пациентам с ОНМК является вторичная профилактика заболевания, которая помимо лечебных мероприятий, включает в себя и повышение информированности пациентов о симптомах, факторах риска и других аспектов инсульта [13]. Внедрение образовательных программ для пациентов с инсультом продемонстрировало свою эффективность в различных странах, в т.ч. и в РФ [14].

Цель исследования — оценить основные результаты работы сосудистых центров и отделений Тюменской области, а также образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсульта за период 2011–2017гг.

Материал и методы

С целью обеспечения своевременной и качественной медицинской помощи пациентам с ОНМК в Тюменской области в 2011г были открыты региональный сосудистый центр (РСЦ) на 90 коек в ГБУЗ ТО “Областная клиническая больница № 2” (г. Тюмень) и первичные сосудистые отделения (ПСО) на 30 коек каждый на базе ГБУЗ ТО “Областная больница № 3” (г. Тобольск), ГБУЗ ТО “Областная больница № 4” (г. Ишим) и ГБУЗ ТО “Областная больница № 23” (г. Ялуторовск) (Приказ Департамента здравоохранения Тюменской области № 580с от 10 марта 2011г).

Деятельность этих отделений регламентирована следующим перечнем приказов РФ: Приказ МЗ и СР РФ № 389н от 06 июля 2009г “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения”; Приказ МЗ и СР РФ № 331 от 11 июля 2008г “О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совер-

Таблица 1

Показатели деятельности РСЦ и ПСО Тюменской области в период 2011-2017гг

Показатели	Годы						
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число госпитализированных пациентов с ОНМК (G45; I60-I66.9), n	2751	3374	3670	3888	4099	4256	4402
Частота госпитализации больных с ОНМК в первые 24 ч	2141 (77,8%)	2455 (72,8%)	2549 (69,5%)	2926 (75,3%)	3059 (74,6%)	3175 (74,6%)	3358 (76,3%)
Пациенты с ИИ, госпитализированные в первые 3 ч	142 (7,8%)	545 (22,0%)	516 (19,0%)	716 (25,2%)	626 (20,6%)	590 (18,8%)	633 (20,0%)
Пациенты с ОНМК, госпитализированные минуя приемное отделение	180 (6,5%)	2408 (71,4%)	3485 (95,0%)	3677 (94,6%)	3802 (92,7%)	4038 (94,9%)	3077 (69,9%)
Пациенты, которым проведено нейровизуализационное исследование	2596 (94,4%)	3371 (99,9%)	3330 (90,7%)	3720 (95,7%)	3733 (91,1%)	4178 (98,2%)	4402 (100%)
Пациенты, которым проведено нейровизуализационное исследование в течение первых 40 мин от момента поступления	1542 (56,0%)	3199 (94,8%)	3250 (88,6%)	3567 (91,7%)	3544 (86,5%)	3967 (93,2%)	4326 (98,3%)
Частота выполнения системной ТЛТ у больных с ИИ	16 (0,9%)	32 (1,3%)	36 (1,3%)	61 (2,1%)	76 (2,5%)	141 (4,5%)	194 (6,1%)
Пациенты с клиническим улучшением после ТЛТ	10 (62,5%)	20 (62,5%)	30 (83,3%)	46 (75,4%)	57 (75,0%)	105 (74,5%)	172 (88,7%)
Пациенты с осложнениями после ТЛТ, %	1 (6,25%)	3 (9,4%)	-	2 (3,3%)	2 (2,6%)	6 (4,3%)	6 (3,1%)
Пациенты, независимые в повседневной жизни к концу стационарного лечения	978 (35,6%)	1522 (45,1%)	1817 (49,5%)	1987 (51,1%)	2126 (51,9%)	2138 (50,2%)	2446 (55,6%)
Летальность от ОНМК	383 (13,9%)	586 (17,4%)	605 (16,5%)	687 (17,7%)	677 (16,5%)	662 (15,6%)	634 (14,4%)

шенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями”; Приказ МЗ и СР РФ № 930 от 30 ноября 2009г “О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 11 июля 2008г № 331 “О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями”; Приказ МЗ и СР РФ № 1044н от 30.12.2009г “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими диагностики или лечения с применением хирургических и/или рентгенэндоваскулярных методов”; Приказ МЗ и СР РФ № 44н от 02 февраля 2010г “О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 06 июля 2009г № 389н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения”; Приказ МЗ и СР РФ № 357н от 27 апреля 2011г “О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 15 ноября 2012г № 928н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения”.

Оснащение оборудованием к открытию РСЦ и ПСО было проведено в соответствии с приложением “Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения”. За шестилетний период госпитализировано 26440 пациентов с ОНМК.

Для оценки эффективности работы сосудистых центров и отделений анализировали следующие показатели — число госпитализированных пациентов с ОНМК; частоту

госпитализации больных с ОНМК в первые 24 ч; процент пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), госпитализированных в первые 3 ч; процент пациентов с ОНМК, госпитализированных минуя приемное отделение; процент пациентов, которым проведено нейровизуализационное исследование, в т.ч. в течение первых 40 мин от момента поступления; частоту выполнения системной тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ИИ; процент пациентов с клиническим улучшением и осложнениями после ТЛТ; процент пациентов, независимых в повседневной жизни к концу стационарного лечения; летальность от ОНМК.

Кроме того, проанализированы результаты работы школ для пациентов с ОНМК и их родственников с помощью специально разработанной анкеты, которую респонденты заполняли после прохождения обучения в школах.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel и SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Эпидемиологические показатели рассчитывались как в абсолютных единицах измерения, простым суммированием числа заболевших больных, так и в относительных, в расчете на единицу численности населения. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

За оцениваемый период выявлено увеличение числа пациентов, поступивших в первые 3 ч от

Таблица 2

Летальность от ОНМК в РСЦ и ПСО Тюменской области в период 2011–2017гг

		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	n	451	545	571	649	576	605	673
ГИ (4070)	Всего	136 (30,1%)	217 (39,8%)	225 (39,4%)	281 (43,3%)	257 (44,6%)	271 (44,8%)	274 (40,7%)
	В первые 24 ч	15 (3,3%)	34 (6,2%)	41 (7,2%)	40 (6,2%)	26 (4,5%)	36 (6,0%)	32 (4,8%)
	В первые 7 сут.	73 (16,2%)	122 (22,4%)	138 (24,2%)	145 (22,3%)	139 (24,1%)	161 (22,6%)	97 (14,4%)
	n	1831	2477	2719	2846	3035	3142	3163
ИИ (19267)	Всего	247 (13,5%)	369 (14,9%)	380 (14,0%)	406 (14,3%)	420 (13,8%)	391 (12,4%)	360 (11,4%)
	В первые 24 ч	20 (1,1%)	19 (0,8%)	20 (0,7%)	33 (1,2%)	26 (0,9%)	15 (0,5%)	16 (0,5%)
	В первые 7 сут.	140 (7,6%)	188 (7,6%)	199 (7,3%)	184 (6,5%)	202 (6,7%)	173 (5,5%)	120 (3,8%)
	После ТЛТ	3 (0,2%)	9 (0,4%)	3 (0,1%)	6 (0,2%)	7 (0,2%)	9 (0,3%)	16 (0,5%)

начала заболевания с 7,8% в 2011г до 20,0% в 2017г, что в 2,6 раза чаще ($p < 0,05$). Госпитализация в срок > 24 ч была на стабильном уровне, и была обусловлена как поздней обращаемостью пациентов и их родственников за медицинской помощью в связи с недостаточным распознаванием симптомов инсульта и непониманием необходимости в неотложном оказании медицинской помощи, так и транспортировкой больных из центральных районных больниц санитарной авиацией.

Госпитализация больных с ОНМК, минуя приемное отделение, также стала проводиться значимо чаще: с 6,5% в 2011г до 69,9% в 2017г — в 10,8 раза чаще ($p < 0,05$), что позволило сократить сроки обследования, при этом в период 2013–2016гг этот показатель был самым высоким — от 92,7% до 95,0%.

Нейровизуализационное исследование в течение первых 40 мин от момента поступления в РСЦ и ПСО выполнялось практически всем пациентам, начиная с 2012г.

Ежегодно наблюдалось увеличение числа пациентов, которым была выполнена ТЛТ с 0,9% от общего количества ИИ в 2011г до 6,1% в 2017г. Целевым показателем доли ТЛТ, проводимой при ИИ, является 5%, таким образом, к 2017г РСЦ и ПСО Тюменской области достигли этих значений.

Одним из основных компонентов в организации РСЦ и ПСО является ранняя реабилитация, которая в значительной степени определяет исход лечения. Реабилитация пациентов с ОНМК подразумевает работу мультидисциплинарной команды, целью которой является оптимизация функциональных возможностей пациентов для обеспечения успешной реинтеграции в семью, социум, возвращения на работу. Хорошо организованные мультидисциплинарные реабилитационные команды обеспечивают снижение заболеваемости, смертности и зависимости пациентов от окружающих. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения среди выживших пациентов с ОНМК 70% должны быть полностью независимыми в повседневной жизни через 3 мес. после развития

заболевания. В ПСО и РСЦ Тюменской области пациенты получают раннее реабилитационное лечение с первых сут. пребывания в течение всего периода пребывания в стационаре. Благодаря эффективному внедрению методов ранней реабилитации, доля пациентов, независимых в повседневной жизни к концу стационарного лечения (не > 2 -х баллов по шкале Рэнкин), в период 2011–2017гг увеличилась в 1,6 раза ($p < 0,05$) и составила 55,6% в 2017г (таблица 1).

Летальность от ИИ в 2017г снизилась на 2,1% по сравнению с 2011г, и составила 11,4% (по РФ этот показатель составил 15,7–16,8% в 2015–2016гг), тогда как летальность от геморрагического инсульта (ГИ) повысилась, составив 40,7% (по РФ этот показатель составил 38,7% в 2015 и 2016гг) (таблица 2).

Для оптимизации последующего наблюдения и лечения пациентов с ОНМК возникла необходимость повышения уровня самообразования пациентов и родственников или лиц, осуществляющих уход. Исследования демонстрируют низкую осведомленность общества о симптомах инсульта и факторах риска его возникновения.

В связи с этим в ПСО и РСЦ Тюменской области с 2012г для пациентов с ОНМК и их родственников во всех сосудистых центрах Тюменской области были организованы школы, направленные на повышение медицинской грамотности населения в отношении инсульта, целью которых явились:

- оптимизация, совершенствование, повышение доступности и качества медицинской профилактической помощи населению, в частности пациентам с ОНМК;
- повышение информированности пациентов с ОНМК о заболевании и факторах риска его развития;
- повышение ответственности за сохранение своего здоровья;
- формирование у пациентов рационального и активного отношения к заболеванию;
- формирование мотивации к оздоровлению, приверженности лечению и выполнению рекомендаций врача.

Таблица 3

Результаты анкетирования по проведенным школам для пациентов, перенесших инсульт, и их родственников в РСЦ и ПСО Тюменской области

Варианты ответов	Пациенты		Родственники	
	Мужчины (n=560)	Женщины (n=1040)	Мужчины (n=168)	Женщины (n=432)
Достаточна ли полученная Вами информация на занятии?				
Да	512 (91,4%)	969 (93,2%)	150 (89,3%)	385 (89,1%)
Нет	8 (1,5%)	10 (0,9%)	4 (2,4%)	16 (3,7%)
Затрудняюсь ответить	40 (7,1%)	61 (5,9%)	14 (8,3%)	31 (7,2%)
Доступно ли Вам была донесена информация?				
Да	551 (98,4%)	1014 (97,5%)	163 (97,0%)	412 (95,4%)
Нет	1 (0,1%)	9 (0,9%)	-	6 (1,4%)
Затрудняюсь ответить	8 (1,5%)	17 (1,6%)	5 (3,0%)	14 (3,2%)
Получили Вы практические навыки по уходу за больным?				
Да	484 (86,4%)	984 (94,6%)	139 (82,7%)	387 (89,6%)
Нет	8 (1,5%)	11 (1,1%)	7 (4,2%)	8 (1,8%)
Затрудняюсь ответить	68 (12,1%)	45 (4,3%)	22 (13,1%)	37 (8,6%)
Можете ли Вы оказать помощь человеку, у которого внезапно возник инсульт?				
Да	550 (98,2%)	1032 (99,2%)	166 (98,8%)	426 (98,6%)
Нет	-	1 (0,1%)	-	1 (0,2%)
Затрудняюсь ответить	10 (1,8%)	7 (0,7%)	2 (1,2%)	5 (1,2%)
Достаточно ли Вам раздаточного материала (буклеты, листовки, методические рекомендации)?				
Да	475 (84,8%)	952 (91,5%)	130 (77,4%)	366 (84,7%)
Нет	45 (8,0%)	49 (4,7%)	17 (10,1%)	54 (12,5%)
Затрудняюсь ответить	40 (7,2%)	39 (3,8%)	21 (12,5%)	12 (2,8%)
Удовлетворены Вы проведенной "Школой для пациентов, перенесших инсульт, и их родственников"				
Да	507 (90,5%)	990 (95,2%)	145 (86,3%)	387 (89,6%)
Нет	11 (2,0%)	16 (1,5%)	8 (4,8%)	24 (5,6%)
Затрудняюсь ответить	42 (7,5%)	34 (3,3%)	15 (8,9%)	21 (4,8%)

Каждая школа курирует 10 следующих тем:

- артериальная гипертензия и инсульт;
- ожирение как фактор риска инсульта. Здоровое питание;
- курение и здоровье;
- физическая активность и здоровье;
- стресс и здоровье;
- первичная профилактика сосудистых заболеваний;
- вторичная профилактика сосудистых заболеваний;
- позиционирование в реабилитации;
- место логопеда в обучении родственников, перенесших ОНМК (коммуникативные стратегии);
- жизнь после инсульта.

Групповые занятия проводят специально обученные врачи неврологи, кардиологи, эндокринологи, диетологи и медицинские сестры. Для закрепления информации слушателям выдают специально подготовленные памятки и брошюры.

Всего за период 2012–2017гг обучение в школах прошли 8254 человека, из которых 5243 (63,5%) являлись пациентами сосудистых центров, перенесшими инсульт, и 3011 (36,5%) — их родственники или лица, осуществляющие уход.

Для оценки эффективности проводимых мероприятий, а также получения обратной связи от слушателей, после завершения каждой из школ слушатели заполняли специально разработанную анкету. Были проанализированы 2200 анкет, из которых 1600 (72,7%) заполнили пациенты и 600 (27,3%) — родственники. Результаты проведенного анкетирования представлены в таблице 3.

Абсолютно все респонденты дали утвердительный ответ на вопрос "Как Вы считаете, нужно ли проводить подобные школы для пациентов с инсультом и их родственников?". 2016 (91,6%) респондентов — 1481 (92,6%) пациентов и 535 (89,2%) родственников, сообщили, что получили достаточно информации на проводимых занятиях; 2140 (97,3%) — 1565 (97,8%) пациентов и 575 (95,8%) родственников, указали, что информация на занятиях была донесена доступно. Важным аспектом является получение практических навыков по уходу за пациентами и 1994 (90,6%) человек: 1468 (91,8%) пациентов и 526 (87,7%) родственников, сообщили, что одним из результатов посещения школ стало получение знаний и навыков по уходу за пациентами с ОНМК. 2174 (98,8%) респондента: 1582 (98,9%) пациента и 592 (98,7%) родственника, сооб-

щили, что могут оказать помощь человеку, у которого внезапно возник инсульт. Большинство респондентов (1923; 87,4%) указали, что им достаточно дополнительного материала, который раздавали на занятиях в школах и практически все (2029; 92,2%) были удовлетворены проведенными образовательными мероприятиями.

Заключение

В последние годы на основании доказательной медицины были внесены существенные изменения в оказание помощи пациентам с ОНМК как в России, так и за рубежом. Лечение инсульта требует комплексного подхода, включая обеспечение маршрутизации, возможность раннего проведения диагностики и реабилитации, что позволяет существенно уменьшить последствия заболевания.

За шестилетний период работы РСЦ и ПСО в Тюменской области внедрены новые методы орга-

низации помощи больным инсультом, современные технологии диагностики и лечения, мультидисциплинарный подход к ранней нейрореабилитации, что позволило увеличить число выполнений системной ТЛТ, снизить показатели летальности у пациентов с ИИ и улучшить функциональные исходы.

Внедрение школ для пациентов с инсультом и их родственников существенно повысило информированность целевой группы населения об основных симптомах, факторах риска, а также методов первичной и вторичной профилактики инсульта.

Таким образом, с внедрением РСЦ и ПСО специализированная помощь больным с ОНМК в Тюменской области значительно улучшилась.

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

Литература/References

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *JACC*. 2017;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2015;16(11):877-97. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
3. Stakhovskaia LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009-2010). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*. 2013;113(5-1):4-10. (In Russ.) Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013;113(5-1):4-10.
4. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76. doi:10.1159/000441085.
5. Suslina ZA, Varakin JuJa. Clinical guidance on early diagnostics, treatment and prevention of cerebrovascular diseases. M.: MEDpress-inform 2015; 438 p. (In Russ.) Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ 2015; 438 с. ISBN 978-5-00030-459-4.
6. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE 3rd, et al. American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. *Stroke*. 2005;36(3):690-703. doi:10.1161/01.cir.0000154252.62394.1e.
7. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):Cd000197. doi:10.1002/14651858.CD000197.pub3.
8. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):Cd000213. doi:10.1002/14651858.CD000213.pub3.
9. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(17):1832-43. doi:10.1001/jama.2015.13767.
10. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):Cd001920. doi:10.1002/14651858.CD001920.pub3.
11. Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):341-8. doi:10.1016/S1474-4422(12)70024-8.
12. Zhai S, Gardiner F, Neeman T, et al. The cost-effectiveness of a stroke unit in providing enhanced patient outcomes in an Australian teaching hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(10):2362-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.025.
13. Baklushina EK, Bursikova DV, Nuzhenkova MV, et al. Health awareness of patients undergoing stroke and its condition and performance in the second phase rehabilitation. *Kurortnaja medicina*. 2016;2:98-101. (In Russ.) Баклушина Е.К., Бурсикова Д.В., Нуженкова М.В. и др. Медицинская информированность пациентов, перенесших инсульт, ее состояние и динамика в условиях второго этапа реабилитации. *Курортная медицина*. 2016;2:98-101.
14. Parfenov VA, Verbickaja SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2014;2:4-10. (In Russ.) Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014;2:4-10. doi:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.

Клинический случай ятрогенного ускоренного атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования при многососудистом поражении коронарных артерий

Молохоев Е. Б., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

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

Оценка доли ятрогенного поражения интимы коронарной артерии в структуре рецидива коронарного синдрома после ангиопластики и стентирования недостаточно изученный вопрос. Учитывая непрерывно возрастающее количество процедур чрескожного коронарного вмешательства, увеличение степени технической сложности, особенно при многососудистом поражении коронарных артерий с вовлечением в атеросклеротический процесс проксимальных сегментов, изучение этой темы представляется актуальным и практически значимым. В клинической практике агрессивные приемы проведения эндоваскулярной процедуры: глубокая интубация проводникового катетера, использование удлинителя проводникового катетера и др., все чаще приводят к ускорению развития атеросклероза в проксимальных сег-

ментах коронарных артерий, особенно при наличии их начального поражения.

Ключевые слова: ятрогенное поражение интимы коронарной артерии, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, рецидив стенокардии, прогрессия атеросклероза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):113–119
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-113-119>

Поступила 06/08-2018

Принята к публикации 16/10-2018



Clinical case of iatrogenic accelerated atherosclerosis as a cause of relapse of angina pectoris in a patient with ischemic heart disease in the first year after angioplasty and stenting of multi-vessels lesions coronary arteries

Molokhoyev E. B., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Assessment of the proportion of iatrogenic intima lesion of the coronary artery in the structure of recurrence of coronary syndrome after angioplasty and stenting is an insufficiently studied issue. Considering the continuously increasing number of percutaneous coronary intervention procedures, an increase in the degree of technical complexity (especially in multivessel coronary artery disease involving proximal segments in the atherosclerotic process), the study of this topic seems topical and practically meaningful. In clinical practice, aggressive methods of carrying out the endovascular procedure (deep intubation of the conductor catheter, the use of an extension of the conductor catheter, etc.) increasingly lead to the progression of atherosclerosis in the proximal segments of the coronary arteries, especially in the presence of their initial lesion.

Key words: iatrogenous intima lesion of the coronary artery, angioplasty and stenting of the coronary arteries, recurrence of angina, progression of atherosclerosis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):113–119
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-113-119>

Molokhoyev E. B. ORCID: 0000-0003-3753-4834, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-1927-7942, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received: 06/08-2018 **Accepted:** 16/10-2018

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 582-08-77

e-mail: dr.molokhoyev@mail.ru

[Молохоев Е. Б. — аспирант отделения рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-1927-7942, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Введение

Совершенствование технологии чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) определяет постоянный рост числа этих процедур во всем мире. В течение последнего десятилетия наблюдается неуклонный рост числа пациентов, у которых после вмешательства развился рецидив стенокардии, что потребовало повторной реваскуляризации [1]. Прогрессирование атеросклероза с возвратом симптомов стенокардии может быть связано с ятрогенным повреждением интимы коронарной артерии эндovasкулярным инструментарием [2-4].

Механизмы и патогенез повреждения стенки коронарных артерий изучаются на основе имеющейся информации и путем проведения экспериментов [5]. Эндотелиальное повреждение является критическим иницирующим событием в патогенезе как спонтанного, так и ускоренного (ятрогенного) атеросклероза. При спонтанном атеросклерозе наблюдается хроническое повреждение артериального эндотелия, что в конечном итоге приводит к образованию типичной атеросклеротической бляшки. В отличие от спонтанного атеросклероза, ускоренный атеросклероз иницируется

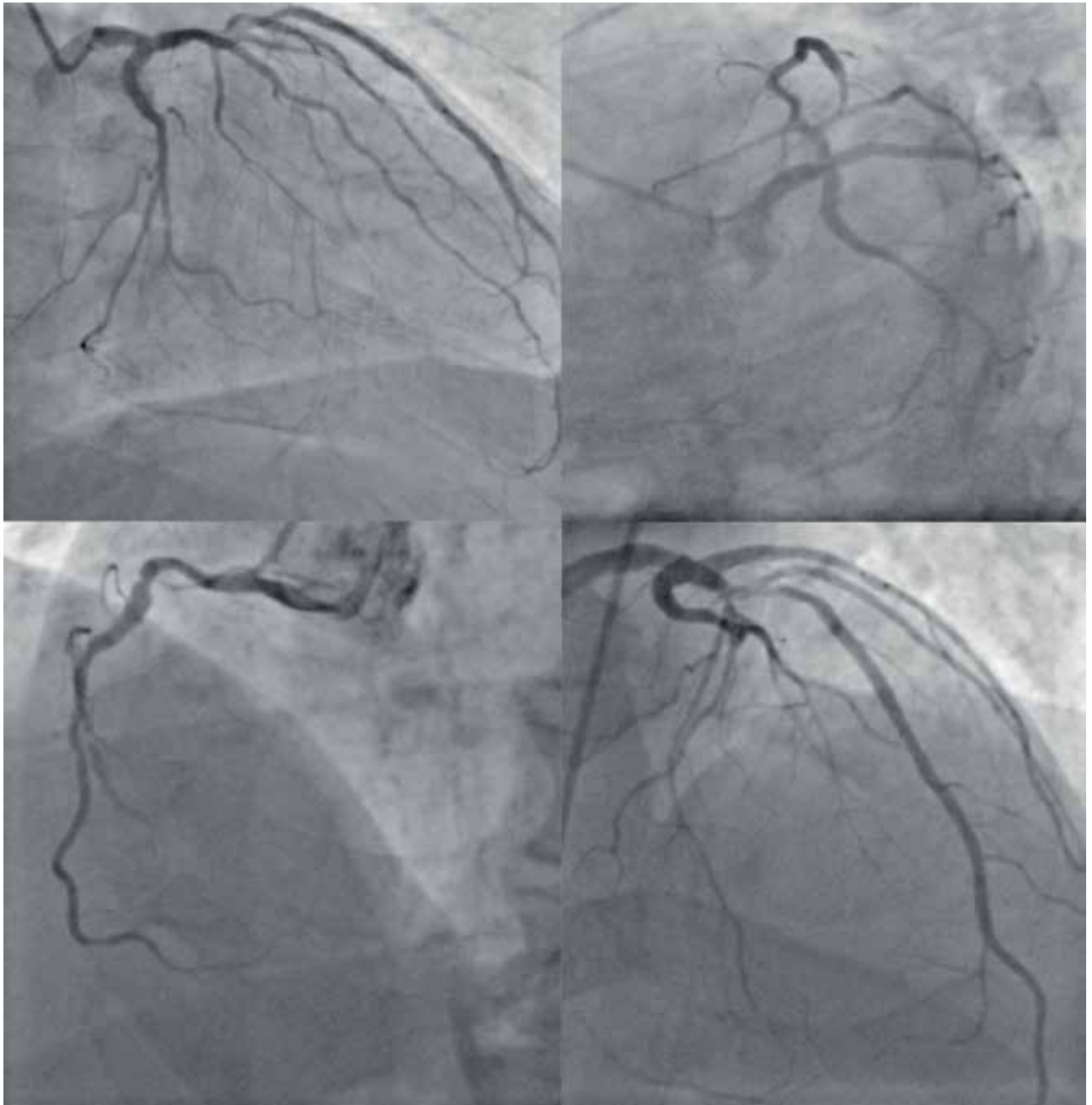


Рис. 1 КАГ — стеноз ствола ЛКА у бифуркации 30%, ПНА — стеноз 80% и выраженная извитость в проксимальном сегменте, ПКА — стенозы в проксимальном сегменте до 70%, среднем сегменте 99%, дистальный сегмент частично заполняется по межсистемным коллатералям из ЛКА.

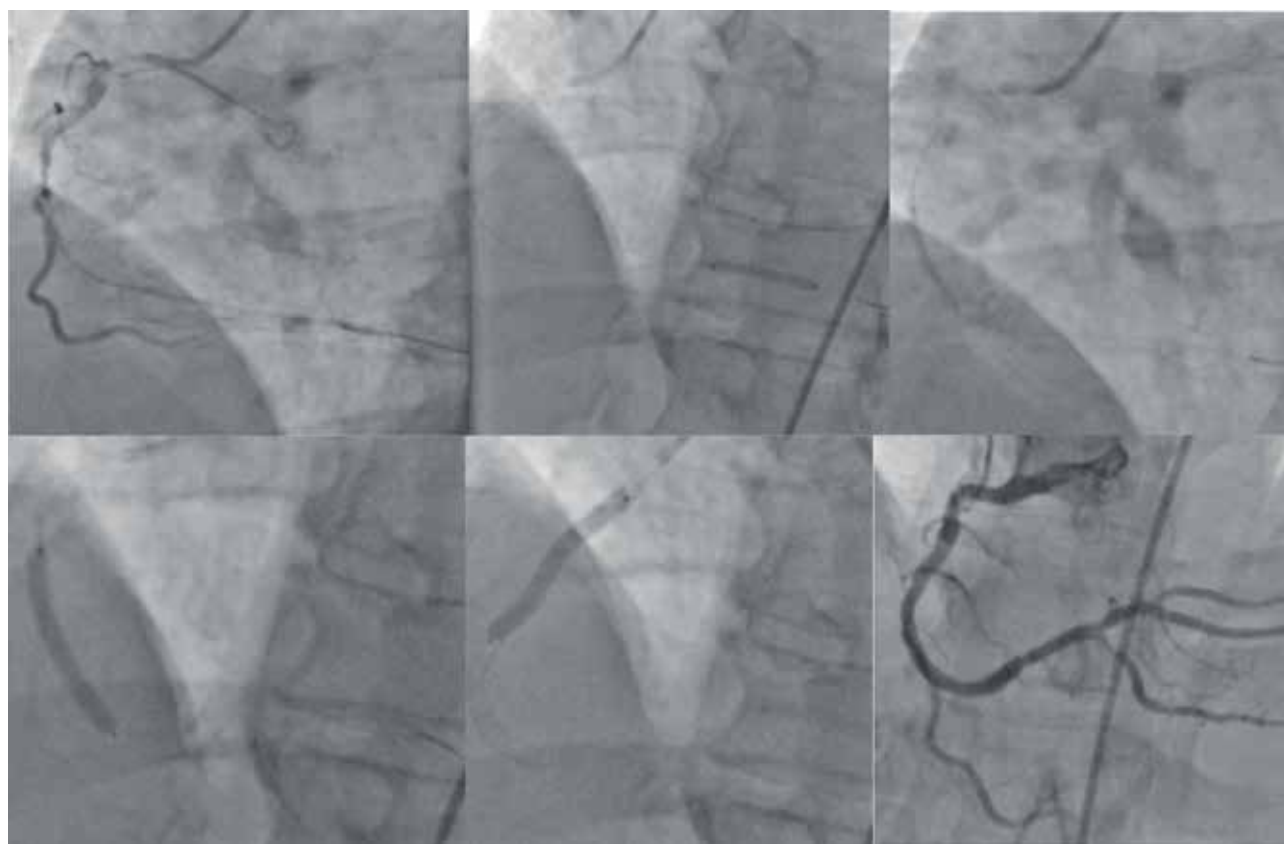


Рис. 2а Выполнено стентирование ПКА. После проведения коронарного проводника через зону субокклюзии выполнена преддилатация среднего сегмента коронарным баллонным катетером 2,5×20 мм и стентирование стенозов в дистальном, среднем и проксимальном сегменте от устья (DES 2,5×23 мм, 3,0×30 мм и 3,5×33 мм). На контрольной ангиограмме — просвет ПКА восстановлен полностью, кровоток TIMI 3.

Примечание: DES — drug eluting stent (стент с лекарственным покрытием).

значительным эндотелиальным повреждением, на субэндотелии происходит немедленная агрегация тромбоцитов и образование тромбов. Накопление липидов происходит в позднем периоде ускоренного атеросклероза [6].

Вышеуказанное подтверждается рядом других экспериментальных исследований по изучению механизма неоинтимальной пролиферации коронарных артерий [7].

ЧКВ в настоящее время выполняют при различных, в т.ч. осложненных, поражениях коронарного русла: бифуркационные стенозы, извитость проксимальных сегментов, хронические окклюзии, малый диаметр сосуда и т.п. [4]. При таких особенностях поражения обычно требуются технически сложные приемы — проведение одновременно двух коронарных баллонов либо стентов, использование инструментов большего диаметра, имплантация одновременно двух стентов и др. В подобных случаях современные эндоваскулярные технологии обеспечивают отличный непосредственный результат, однако могут оказывать травмирующее действие на интиму непораженных сегментов. К таким технологиям относят применение крупных провод-

никовых катетеров с максимальной поддержкой (back-up) и суперселективной катетеризацией (deep intubation), использование второго проводника при извитости сегмента (body wire), комбинирование “kissing”-дилатации при бифуркационном стентировании и др. [3]. Подобные эндоваскулярные вмешательства в определенных участках сосуда (поворот, изгиб, плоская бляшка) приводят к микротравмам интимы, неразличимым при ангиографии. Такая поврежденная интима может стимулировать пролиферативные клеточные реакции, аналогичные механизму образования рестеноза и формировать новые значимые стенозы в проксимальных участках крупных сосудов и стволе левой коронарной артерии (ЛКА). Ускоренное прогрессирование атеросклероза в стволе ЛКА потенциальное позднее осложнение после ЧКВ при катетеризации ствола ЛКА [3, 8].

Клинический случай

Пациент М., 57 лет, с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС): впервые возникшая стенокардия; постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 01.08.16г). По результатам выполнен-



Рис. 2б Выполнено стентирование ПНА. Коронарные проводники заведены в ПНА с целью защиты в ДВ и создания дополнительной опоры для заведения стента через извитую ПНА. После предварительной дилатации коронарным баллонным катетером 2,5×20 мм выполнена имплантация стента в проксимальный сегмент ПНА (DES 3,0×28 мм). На контрольной ангиограмме просвет ПНА восстановлен, кровоток TIMI 3.

Примечание: ДВ — диагональная ветвь, DES — drug eluting stent (стент с лекарственным покрытием).

ной коронароангиографии (КАГ) выявлен мультифокальный коронароатеросклероз: гемодинамически незначимый стеноз ствола ЛКА у бифуркации до 30%, выраженная извитость в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА) со стенозом до 80%; мультифокальное поражение правой коронарной артерии (ПКА) — стенозы в проксимальном сегменте до 70%, субокклюзия

в среднем сегменте, дистальный сегмент частично заполняется по межсистемным коллатералям из ЛКА (рисунок 1).

Учитывая наличие гемодинамически значимых стенозов в двух магистральных коронарных артериях, выполнено стентирование ПКА (рисунок 2а), а также стентирование ПНА в проксимальном сегменте.

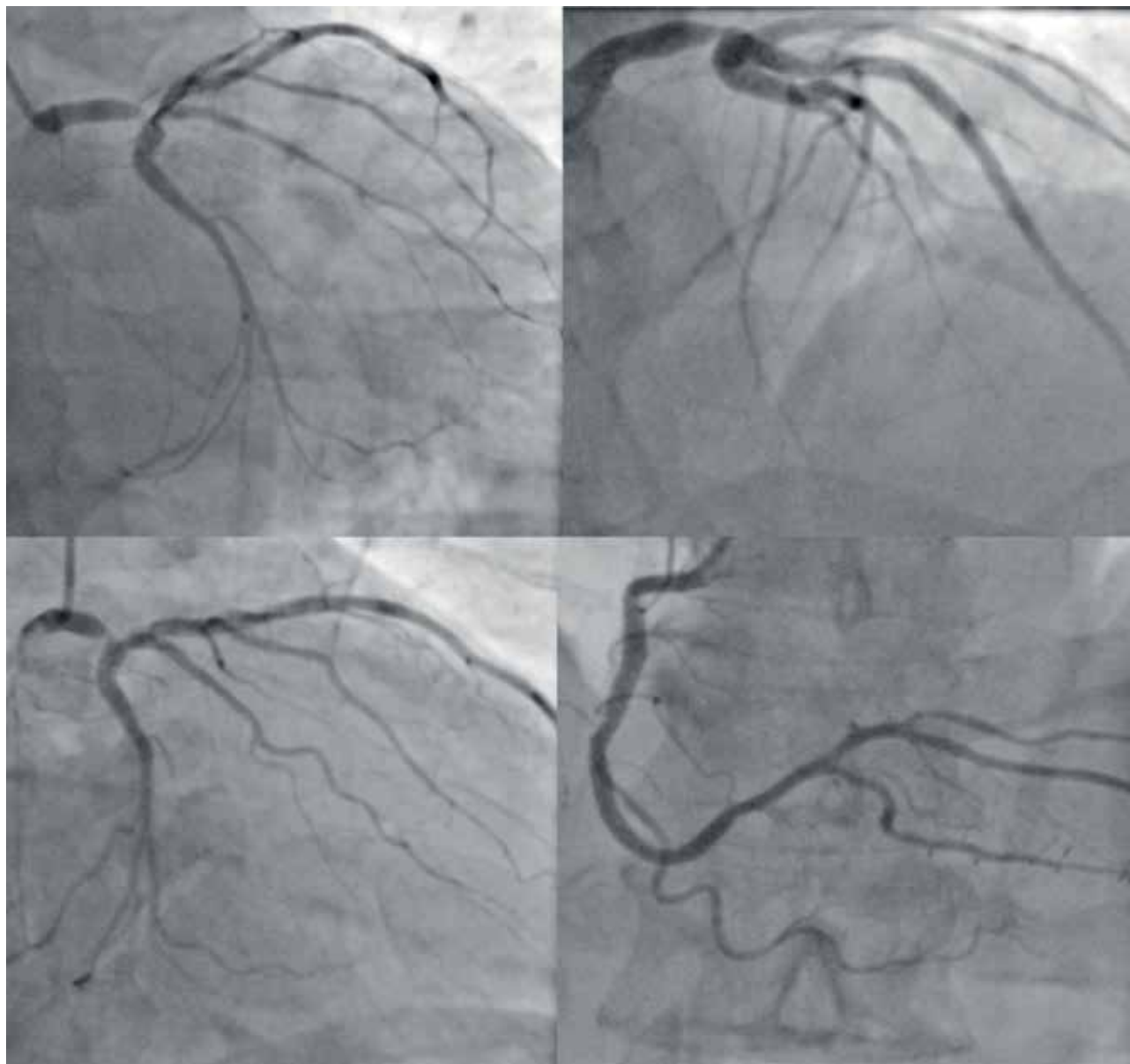


Рис. 3 КАГ. Стеноз ствола ЛКА 90% со стенозом устья ПНА до 85%, стентированный сегмент ПНА проходим. АИ — стеноз устья 40%. ПКА — стентированные сегменты проходимы.

Примечание: АИ — артерия интермедиарная.

Наличие анатомических особенностей коронарных артерий — извитость проксимального сегмента и прямой угол отхождения ПНА от ствола ЛКА, потребовало агрессивных маневров при выполнении процедуры — заведение второго проводника в боковую ветвь ПНА для поддержки, предилатация под высоким давлением и глубокая интубация проводникового катетера в дистальную часть ствола ЛКА. Имплантирован один стент с лекарственным покрытием в проксимальный сегмент ПНА (рисунок 26). При контрольной КАГ просвет ПНА восстановлен полностью, кровоток по классификации TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction).

Послеоперационный период с улучшением — купирование приступов стенокардии, значительное уменьшение одышки. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема двойной антиагрегантной терапии.

Повторное поступление — через 10 мес. после проведенной ангиопластики со стентированием с диагнозом ИБС: нестабильная стенокардия.

По результатам КАГ — стеноз ствола ЛКА 90% со стенозом устья ПНА до 85%, стентированный сегмент ПНА проходим. АИ (артерия интермедиарная) — стеноз устья 40%. ПКА — стентированные сегменты проходимы (рисунок 3). Решено и выполнено стентирование ствола ЛКА с переходом в ПНА. (рисунок 4).

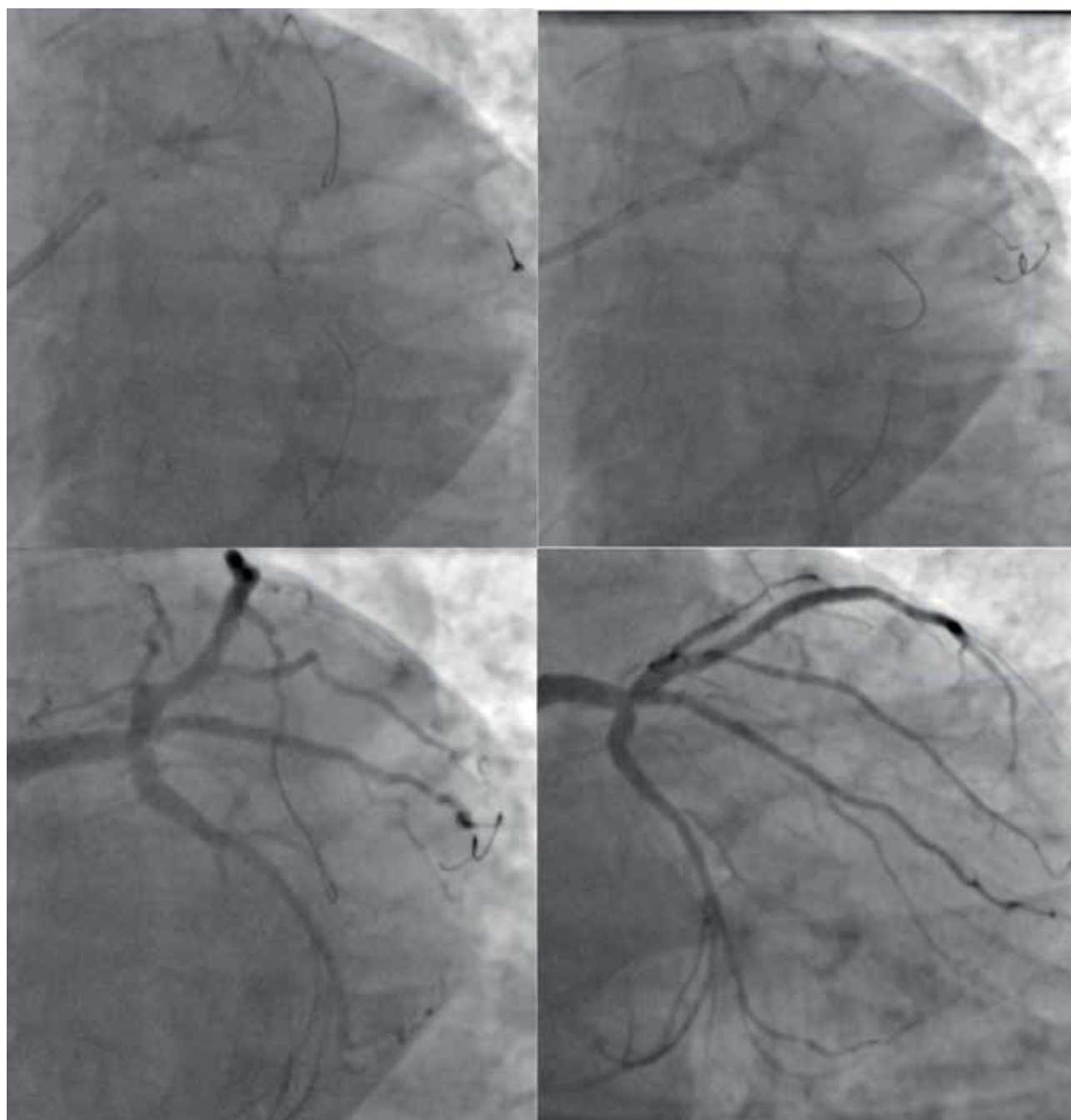


Рис. 4 Выполнено стентирование ствола ЛКА с переходом в ПНА. С учетом анатомических особенностей коронарных артерий (извитость ПНА, прямой угол отхождения ПНА и ОА) заведены коронарные проводники в ПНА, АИ и ОА. Преддилатация коронарным баллонным катетером 2,5×20 мм и стентирование (DES 4,0×26 mm) ствола ЛКА с переходом в ПНА. На контрольной ангиограмме кровотоков TIMI 3.

Примечание: АИ — артерия интермедиарная, ОА — огибающая артерия, DES — drug eluting stent (стент с лекарственным покрытием).

Послеоперационный период с улучшением — купирование приступов стенокардии. Положительная динамика по электрокардиограмме. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о возможном ятрогенном повреждении интимы коронарной артерии в сегментах без гемо-

динамически значимого сужения просвета при проведении ангиопластики и стентирования. Возможное ятрогенное повреждение интимы в месте локализации начальных признаков атеросклероза (терминальный отдел ствола ЛКА) в результате агрессивных приемов во время вмешательства (глубокая интубация проводникового катетера), с высокой долей вероятности, послужило провоцирующим фактором прогрессии атеросклероза. В этом

клиническом случае увеличение степени стеноза с начальной до критической произошло в течение 10 мес., что нетипично для формирования классического рестеноза. Таким образом, наиболее вероятная причина быстрого прогрессирования атеросклероза в этом случае — механическое повреждение интимы в месте начальных атеросклеротических изменений. С учетом непрерывного роста количества ЧКВ и возрастание их сложности, про-

блема быстрого прогресса атеросклероза после вмешательств требует дальнейшего изучения, а выявление факторов риска ускорения атеросклероза (как морфологических, так и клинических) является актуальной практической задачей.

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

Литература/References

1. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol*. 2011;107:360-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.029.
2. Akchurin RS, Shiryayev AA, Rudenko BA, et al. Coronary bypass surgery in case of recurrence of angina after angioplasty with stenting of coronary arteries. *Kardiologicheskij vestnik*. 2013;8,2(20):12-7. (In Russ.) Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Руденко Б. А. и др. Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2013;8,2(20):12-7.
3. And G, Frigione PP, Saporito F. Iatrogenic coronary artery stenosis: A multiform disease. *Int J Cardiol* 2016;220:677-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.314.
4. Faggian G, Rigatelli G, Santini F, G et al. Left main coronary stenosis as a late complication of percutaneous angioplasty: an old problem, but still a problem. *J Geriatr Cardiol*. 2009;6(1):26-30.
5. Lai H, Lee W, Wang K, et al. Late proximal coronary artery stenosis complicating percutaneous endovascular catheterization procedures. *Neth Heart J*. 2011;19:379-85. doi:10.1007/s12471-011-0140-2.
6. Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smoothmuscle cell proliferation. *JACC*. 1990;15(7):1667-87. doi:10.1016/0735-1097(90)92845-S.
7. Willerson JT, Yao SK, McNatt J, et al. Frequency and severity of cyclic flow alternations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *PNAS*. 1991;88(23):10624-8. doi:10.1073/pnas.88.23.10624.
8. Alsaddah J, Alkandari S, Younan H. Iatrogenic left main coronary artery stenosis following aortic and mitral valve replacement. *Heart Views*. 2015;16(1):37-9. doi:10.4103/1995-705X.153001.

Распространенность электрокардиографических изменений в Кемеровской области по данным исследования ЭССЕ-РФ

Поликутина О. М., Слепынина Ю. С., Каретникова В. Н., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.

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

Цель. Изучить распространенность изменений электрокардиограммы (ЭКГ), ассоциированных с полом и возрастом, согласно исследованию ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), г. Кемерово.

Материал и методы. Объект исследования — случайная выборка мужского и женского населения 25-64 лет г. Кемерово. ЭКГ в 12 стандартных отведениях зарегистрирована у 1623 человек. Кодирование осуществлялось по Миннесотскому коду. Средний возраст респондентов составил 49 лет (37; 57), мужчин — 47 лет (36; 56), женщин — 50 лет (38; 57), ($p=0,004$).

Результаты. Измененная ЭКГ зарегистрирована у 265 (16,3%) человек — у 124 (17,8%) мужчин и у 141 (15,2%) женщины ($p=0,159$). Нарушения сердечного ритма выявлены у 108 (6,7%) человек, нарушения внутрисердечной проводимости у 147 (9%). Наиболее часто регистрировались изменения зубца Т у 11,2% обследуемых, на втором месте — изменения сегмента ST у 5,1%, реже регистрировался патологический зубец Q — у 2,5%. У мужчин чаще, чем у женщин определяли ЭКГ признаки гипертрофии миокарда левого

желудочка, нарушения ритма, патологический зубец Q. В группе 50-64 лет значимо чаще регистрировали патологический зубец Q, изменения сегмента ST и зубца Т, чаще имели место нарушения ритма и проводимости.

Заключение. Диагностика изменений ЭКГ является важным этапом при формировании группы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: электрокардиограмма, Миннесотский код, ЭССЕ-РФ, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):120-126
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-120-126>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 06/04-2018



Prevalence of electrocardiographic changes in Kemerovo region according to the data of the ESSE-RF study

Polikutina O. M., Slepynina Yu. S., Karetnikova V. N., Mulerova T. A., Indukayeva E. V., Artamonova G. V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To study the prevalence of ECG changes associated with gender and age according to the program ESSE-RF, Kemerovo.

Material and methods. The object of the study is a random sampling of male and female population aged 25-64, Kemerovo. The standard 12-leads ECG was captured in 1623 people. Coding was carried out according to the Minnesota code. The average age of the respondents was 49 years (37; 57), men, 47 years (36; 56), women, 50 years (38; 57), ($p=0,004$).

Results. The ECGs changes were recorded in 265 people (16,3%), in 124 men (17,8%) and 141 women (15,2%) ($p=0,159$). Heart rhythm disturbances were revealed in 108 people (6,7%), intraventricular conduction disturbances in 147 (9%). The most frequently recorded changes in the T wave (in 11,2% of the subjects), ST segment changes take the second place (in 5,1%), the pathological Q wave was registered less frequently (in 2,5%). In men, the ECG signs of LV hypertrophy, rhythm disturbances, the pathological Q wave were more often detected. In the group of the 50-64-year-olds, the pathological Q wave, changes in ST segment and T wave, rhythm and conduction disturbances were detected significantly more often as well as the greater prevalence of risk factors of ischemic heart disease.

Conclusion. Detection of ECG changes is an important stage in the formation of a risk group at the development and progression of the cardiovascular pathology.

Key words: electrocardiogram, Minnesota code, ESSE-RF, coronary artery disease.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):120-126
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-120-126>

Polikutina O. M. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Slepynina Yu. S. ORCID: 0000-0002-7367-2620, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Mulerova T. A. ORCID: 0000-0002-0657-4668, Indukayeva E. V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

Received: 29/01-2018 **Accepted:** 06/04-2018

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-35-81

e-mail: ompol@rambler.ru

[Поликутина О. М.* — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, ORCID: 0000-0001-7458-6962, Слепынина Ю. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, ORCID: 0000-0002-7367-2620, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Мулерова Т. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0657-4668, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307].

Более 120 лет электрокардиограмма (ЭКГ) покоя является важнейшим инструментом для диагностики болезней сердца, в т.ч. выявления “бессимптомной” ишемической болезни сердца (ИБС). В целом ряде эпидемиологических исследований показана ассоциация изменений ЭКГ со смертностью и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. Кроме применения в клиническом контексте ЭКГ широко используется в качестве прогностического инструмента в эпидемиологических проектах и когортах здоровых лиц. Согласно теореме Байеса, “внутренняя ценность” ЭКГ как диагностического инструмента, зависит от распространенности патологических изменений в общей популяции, а объективная оценка распространенности изменений ЭКГ вносит важный вклад в его прогностическую значимость [3].

В настоящее время уже не вызывает сомнений тот факт, что изучение региональных (климато-географических, национальных) особенностей является важным этапом при разработке программ по профилактике ССЗ, в связи с чем необходим комплексный подход к изучению распространенности факторов риска (ФР) в регионах [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности изменений ЭКГ, ассоциированной с полом и возрастом, по данным ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), г. Кемерово.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Объектом исследования стала случайная выборка населения г. Кемерово в возрасте 25-64 лет. Исследование выполнено с марта по октябрь 2013г, объем выборки составил 2 тыс. человек, отклик достиг 81,4% (n=1628).

Участникам исследования проведено анкетирование, антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления по стандартной методике. Лабораторные показатели определяли на биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы.

ЭКГ регистрировали, используя компьютеризированный комплекс, выполненный на платформе PADSU (Германия). ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях в положении лежа.

ЭКГ проанализирована у 1623 человек, из них мужчин — 696 (42,9%), женщин — 927 (57,1%). Средний возраст составил 49 лет (37; 57), у мужчин — 47 лет (36; 56), у женщин — 50 лет (38; 57), соответственно (p=0,004).

ЭКГ кодировали по Миннесотскому коду [5] два независимых эксперта, при расхождении их заключений к анализу привлекался третий специалист. Для кодирования ЭКГ представлена на бумаге со скоростью 25 мм/сек.

Для классификации изменений ЭКГ были использованы следующие Миннесотские коды [5]: 1-1 и 1-2 — признаки выраженных рубцовых изменений миокарда (major Q wave abnormalities); 1-3 — признаки возможно рубцовых изменений миокарда (minor Q wave abnormalities); 3-1, 3-3 — признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), 3-2 — признаки гипертрофии правого желудочка; 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 — изолированные ST-T изменения, характерные для ишемии миокарда (major ST abnormalities); 4-3, 4-4, 5-3, 5-4 — незначительные изменения сегмента ST и зубца T (minor ST abnormalities). Нарушения ритма: 8-1-1 и 8-1-2 — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, 8-3 — фибрилляция предсердий, 8-4 — суправентрикулярный ритм; 8-7 — синусовая тахикардия >100 уд./мин, 8-8 — синусовая брадикардия <50 уд./мин. Нарушения проводимости: 7-1 — блокада левой ножки пучка Гиса, 7-2 — блокада правой ножки пучка Гиса, 7-3 — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, 7-7 — блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. В этой классификации перечислены ЭКГ-нарушения, которые были зарегистрированы при проведении исследования.

Определенную ИБС диагностировали при наличии значимых изменений зубца Q и значимых изменений сегмента ST. Возможная ИБС — при наличии незначительных изменений зубца Q, незначительных изменений сегмента ST, ишемии с гипертрофией ЛЖ, блокады левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады II и III степеней и фибрилляции предсердий.

При статистическом анализе результатов использована программа Statistica 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft (США). Характеристики исследуемой выборки даны с применением методов описательной статистики. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me, 25-й и 75-й проценты), качественные показатели в виде абсолютного числа и частоты распространения, выраженной в процентах (n %). Анализ различий количественных показателей двух несвязанных групп осуществлен с применением непараметрического критерия Манна-Уитни, сравнение частот распространения качественных признаков с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически достоверными признались различия при p<0,05.

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

Результаты и обсуждение

Из 1623 человек, имеющих документированную запись ЭКГ, какие-либо изменения зарегистрированы у 265 (16,3%) — у 124 (17,8%) мужчин и 141 (15,2%) женщины (p=0,159).

Нарушения сердечного ритма выявлены у 108 (6,7%) человек, чаще других отмечались синусовая брадикардия, суправентрикулярная и желудочковая

Таблица 1

Распространенность нарушений ритма и внутрижелудочковой проводимости, n=1623

Показатели	n (%)
Суправентрикулярные и/или желудочковые экстрасистолы	31 (1,9%)
Фибрилляция предсердий	13 (0,8%)
Суправентрикулярный ритм	3 (0,2%)
Синусовая тахикардия	11 (0,7%)
Синусовая брадикардия	50 (3,1%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	7 (0,4%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	13 (0,8%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	117 (7,2%)
Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса	10 (0,6%)

экстрасистолия. Нарушение внутрижелудочковой проводимости отмечено в 147 (9%) случаях, чаще других регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса (таблица 1).

В ряде проведенных ранее когортных исследований с целью оценки изменений ЭКГ у взрослых показано, что распространенность патологического зубца Q, гипертрофии ЛЖ, блокады ножек пучка Гиса, депрессии сегмента ST составила от 1% до 10%. Исследователи показали, что все указанные изменения связаны с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, закономерно чаще регистрируются с увеличением возраста и чаще выявляются у мужчин, чем у женщин [6]. Однако по другим данным изменения сегмента ST и зубца T чаще отмечали у женщин, а у мужчин аритмии, блокады ножек пучка Гиса, гипертрофия ЛЖ [7].

В представленной выборке определенные ишемические изменения ЭКГ регистрировались у 5,1% обследуемых, у 8,7% — возможные, у 38 (2,3%) респондентов выявлены признаки гипертрофии ЛЖ, у 1 (0,06%) — признаки гипертрофии правого желудочка (таблица 2).

Известно, что наличие гипертрофии ЛЖ связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Чувствительность ЭКГ в диагностике гипертрофии миокарда невысока [8], тем не менее, ее признаки ассоциируются с развитием ИБС и ее осложнений [9, 10]. Как правило, гипертрофия ЛЖ сочетается с нарушениями реполяризации, при этом ее распространенность колеблется от 1% до 10%. В ряде же исследований заключение о наличии гипертрофии миокарда по ЭКГ выносится на основании вольтажных критериев, при этом ее распространенность оказывается несколько выше — до 20% у мужчин и до 13% у женщин [7].

Распространенность изменений сегмента ST/зубца T составляет в разных выборках от 1% до 10%, и увеличивается с возрастом. После поправки

Таблица 2

Распространенность изменений ЭКГ, n=1623

Показатель	n (%)
Патологическая ЭКГ	265 (16,3%)
Определенные ишемические изменения миокарда	82 (5,1%)
Возможные ишемические изменения миокарда	142 (8,7%)
Признаки гипертрофии ЛЖ	38 (2,3%)
Признаки гипертрофии правого желудочка	1 (0,06%)
Патологический зубец Q	41 (2,5%)
Признаки выраженных рубцовых изменений миокарда (major Q wave abnormalities)	14 (0,9%)
Признаки возможно рубцовых изменений миокарда (minor Q wave abnormalities)	27 (1,7%)
Изменения ST	82 (5,1%)
Изолированные ST-T изменения, характерные для ишемии миокарда (major ST abnormalities)	56 (3,5%)
Незначительные изменения сегмента ST и зубца T (minor ST abnormalities)	26 (1,6%)
Изменения зубца T	182 (11,2%)
Значимые изменения зубца T (major T abnormalities)	69 (4,2%)
Незначительные изменения зубца T (minor T abnormalities)	113 (7,0%)

на другие ФР, их наличие в 1,6–4,0 раза увеличивает относительный риск развития ИБС [11, 12]. В представленной выборке самой частой находкой на ЭКГ оказались разнообразные изменения зубца T у 11,2% обследуемых, на втором месте — изменения сегмента ST у 5,1%, несколько реже регистрировали патологический зубец Q — у 2,5% (таблица 2).

Патологические зубцы Q и/или комплексы QS на ЭКГ чаще являются доказательством перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), хотя они могут присутствовать и у пациентов с неизменными коронарными артериями [13]. Появление волны Q на ЭКГ без клинических признаков ИМ считается клинически нераспознанным или “безболевым” ИМ. В обзоре исследований [14] по распространенности Q волны на ЭКГ было показано, что 20–40% всех ИМ, определяемых по ЭКГ, оказались нераспознанными. В крупном когортном исследовании мужчин в Исландии [15] распространенность “немного” ИМ в возрасте <40 лет составила 0,5%, а к 75 годам увеличилась до 5,5%. Нераспознанный ИМ во всех случаях ассоциировался со значимым увеличением риска сердечно-сосудистой смертности.

Далее в настоящей работе была оценена распространенность ЭКГ изменений в зависимости от возраста. Для этого всех участников разделили на две группы по значению возраста, максимально приближенного к медиане, медиана составила 49 лет: в 1 вошли 847 (52,2%) человек в возрасте 25–49 лет, во 2 — 776 (47,8%) человек в возрасте 50–64 лет. Во 2

Таблица 3

Распространенность изменений ЭКГ в зависимости от возраста, n (%)

Показатели	25-49 лет, n=847	50-64 лет, n=776	p
Патологический зубец Q	9 (1,1%)	32 (4,1%)	<0,001
Изменения ST	19 (2,2%)	63 (8,1%)	<0,001
Изменения зубца Т	42 (5,0%)	140 (18,0%)	<0,001
Гипертрофия ЛЖ	21 (2,5%)	17 (2,2%)	0,358
Нарушения ритма	46 (5,4%)	62 (8,0%)	0,038
Суправентрикулярные и/или желудочковые экстрасистолы	13 (1,5%)	18 (2,3%)	0,245
Фибрилляция предсердий	1 (0,1%)	12 (1,5%)	0,001
Синусовая тахикардия	4 (0,5%)	7 (0,9%)	0,291
Синусовая брадикардия	26 (3,1%)	24 (3,1%)	0,981
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	83 (9,8%)	64 (8,3%)	0,276
Блокада левой ножки пучка Гиса	1 (0,1%)	6 (0,8%)	0,046
Блокада правой ножки пучка Гиса	3 (0,3%)	10 (1,3%)	0,033
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	76 (8,9%)	41 (5,3%)	0,004
Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса	3 (0,3%)	7 (0,9%)	0,156

Таблица 4

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных в зависимости от возраста, n=1623

Показатели	25-49 лет, n=847	50-64 лет, n=776	p
Мужчин, n (%)	396 (46,7%)	300 (38,7%)	0,001
Женщин, n (%)	451 (53,3%)	476 (61,3%)	0,001
Курение, n (%)	472 (55,7%)	342 (44,1%)	<0,001
Стаж курения, лет	20,0 (13,0; 25,0)	38,0 (34,0; 42,0)	<0,001
Индекс пачка/лет	11,5 (4,5; 21,0)	27,0 (12,25; 40,0)	<0,001
Рост, см	169,5 (163,0; 176,0)	164,0 (158,0; 171,0)	<0,001
Вес, кг	75,5 (62,9; 89,6)	80,6 (69,8; 91,4)	<0,001
ОТ, см	88,0 (78,0; 99,0)	97,0 (87,0; 107,0)	<0,001
ОБ, см	101,0 (95,0; 108,0)	106,0 (100,0; 114,0)	<0,001
ИМТ, кг/см ²	25,8 (22,5; 30,2)	29,4 (25,8; 33,4)	<0,001
Общий ХС	4,78 (4,14; 5,54)	5,43 (4,70; 6,15)	<0,001
ЛВП	1,63 (1,39; 1,91)	1,66 (1,41; 1,98)	0,065
ЛНП	3,12 (2,51; 3,79)	3,66 (3,04; 4,36)	<0,001
ТГ	0,97 (0,71; 1,42)	1,21 (0,87; 1,66)	<0,001
Глюкоза	4,78 (4,39; 5,17)	5,06 (4,63; 5,62)	<0,001
Креатинин	69,60 (63,30; 77,50)	69,65 (63,60; 76,75)	0,994
Мочевина	0,29 (0,24; 0,35)	0,30 (0,25; 0,35)	0,173
САД на момент анкетирования, мм рт.ст.	122,0 (111,0; 135,0)	135,0 (123,0; 150,0)	<0,001
ДАД на момент анкетирования, мм рт.ст.	80,0 (73,0; 90,0)	88,0 (80,0; 97,0)	<0,001
ЧСС на момент анкетирования, уд./мин	73,0 (67,0; 80,0)	72,0 (65,0; 79,0)	0,022
Анамнестические данные, n (%)			
Инсульт	9 (1,1%)	25 (3,2%)	0,002
ИМ и/или ИБС	17 (2,0%)	136 (17,5%)	<0,001
АГ	125 (14,8%)	361 (46,5%)	<0,001
Нарушения ритма	108 (12,7%)	215 (27,7%)	<0,001
Другие болезни сердца	60 (7,1%)	60 (7,7%)	0,644
СД	10 (1,2%)	53 (6,8%)	<0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СД — сахарный диабет, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

группе значимо чаще регистрировали патологический зубец Q, изменения сегмента ST и зубца Т, кроме того, чаще выявляли нарушения ритма, со значимым преобладанием фибрилляции предсердий (p=0,001). Число нарушений внутрижелудочковой

проводимости было сопоставимым между группами, однако у лиц >50 лет чаще встречалась блокада левой и правой ножек пучка Гиса. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, напротив, значимо чаще отмечали у более молодых респондентов (таблица 3).

Таблица 5

Распространенность изменений ЭКГ в зависимости от пола, n (%)

Показатель	Мужчины, n=696	Женщины, n=927	p
Патологическая ЭКГ	124 (17,8%)	141 (15,2%)	0,159
Определенные ишемические изменения миокарда	32 (4,6%)	50 (5,4%)	0,468
Возможные ишемические изменения миокарда	66 (9,5%)	76 (8,2%)	0,470
Патологический зубец Q	28 (4,0%)	13 (1,4%)	<0,001
Изменения ST	28 (4,0%)	54 (5,8%)	0,101
Изменения зубца T	71 (10,2%)	111 (11,9%)	0,262
Гипертрофия ЛЖ	26 (3,7%)	12 (1,3%)	0,001
Нарушения ритма	64 (9,2%)	44 (4,7%)	<0,001
Суправентрикулярные и/или желудочковые экстрасистолы	15 (2,2%)	16 (1,7%)	0,531
Фибрилляция предсердий	9 (1,3%)	4 (0,4%)	0,054
Синусовая тахикардия	6 (0,9%)	5 (0,5%)	0,436
Синусовая брадикардия	33 (4,7%)	17 (1,8%)	<0,001
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	74 (10,6%)	73 (7,9%)	0,055
Блокада левой ножки пучка Гиса	2 (0,3%)	5 (0,5%)	0,447
Блокада правой ножки пучка Гиса	7 (1,0%)	6 (0,6%)	0,421
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	59 (8,5%)	58 (6,3%)	0,087
Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса	6 (0,9%)	4 (0,4%)	0,272

Таблица 6

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных в зависимости от пола, n=1623

Показатели	Мужчины, n=696	Женщины, n=927	p
Возраст, лет	47,0 (36,0; 56,0)	50,0 (38,0; 57,0)	0,004
Курение, n (%)	514 (73,8%)	300 (32,4%)	<0,001
Стаж курения, лет	30,0 (20,0; 39,0)	21,0 (14,0; 30,0)	<0,001
Индекс пачка/лет	23,0 (13,0; 37,0)	6,8 (2,9; 14,35)	<0,001
Рост, см	175,0 (170,0; 180,0)	161,5 (157,0; 166,0)	<0,001
Вес, кг	83,9 (73,6; 95,3)	73,0 (61,9; 86,3)	<0,001
Объем талии, см	96,0 (87,0; 106,0)	90,0 (79,0; 102,0)	<0,001
Объем бедер, см	103,0 (104,0; 114,0)	104,0 (96,0; 114,0)	0,001
ИМТ, кг/см ²	27,13 (23,93; 31,08)	28,00 (23,56; 32,95)	0,027
Общий ХС, ммоль/л	5,01 (4,31; 5,74)	5,15 (4,44; 6,00)	0,004
ЛВП, ммоль/л	1,58 (1,35; 1,83)	1,71 (1,44; 2,01)	<0,001
ЛНП, ммоль/л	3,39 (2,78; 4,06)	3,38 (2,70; 4,14)	0,929
ТГ, ммоль/л	1,13 (0,80; 1,63)	1,04 (0,75; 1,51)	0,005
Глюкоза, ммоль/л	4,96 (4,53; 5,43)	4,85 (4,47; 5,34)	0,016
Креатинин, ммоль/л	76,65 (71,30; 86,35)	65,40 (60,50; 70,10)	<0,001
Мочевина, мкмоль/л	0,33 (0,28; 0,40)	0,26 (0,22; 0,32)	<0,001
САД на момент анкетирования, мм рт.ст.	132,0 (121,0; 146,0)	125,0 (112,0; 141,0)	<0,001
ДАД на момент анкетирования, мм рт.ст.	87,0 (79,0; 97,0)	82,0 (74,0; 91,0)	<0,001
ЧСС на момент анкетирования, уд./мин	72,0 (65,0; 79,0)	73,0 (67,0; 80,0)	0,035
Анамнестические данные, n (%)			
Инсульт	17 (2,4%)	17 (1,8%)	0,396
ИМ и/или ИБС	70 (10,1%)	83 (8,9%)	0,451
Артериальная гипертензия	174 (25,0%)	312 (33,7%)	<0,001
Нарушения ритма	112 (16,1%)	211 (22,8%)	<0,001
Другие болезни сердца	49 (7,0%)	71 (7,7%)	0,594
Сахарный диабет	26 (3,7%)	37 (4,0%)	0,756

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СД — сахарный диабет, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

При сравнении клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп выявлено, что у более старших респондентов ожидаемо чаще регистрируются традиционные ФР ИБС: больший вес

и ИМТ, интенсивность курения, артериальное давление, уровни глюкозы и холестерина (ХС) и большая распространенность ССЗ и сахарного диабета (таблица 4).

С целью изучения гендерных особенностей распространенности изменений ЭКГ анализ выполняли в группах мужчин и женщин.

Отмечено, что патологическая ЭКГ в равной мере регистрировалась как у мужчин, так и у женщин. Мужчины практически в 2 раза опередили женщин по частоте выявления признаков гипертрофии ЛЖ. Среди мужчин значимо чаще регистрировались нарушения ритма, патологический зубец Q, отмечены тенденции к более частой диагностике нарушений внутрижелудочковой проводимости (таблица 5).

Преобладание зубцов Q среди мужского населения показано и в других эпидемиологических исследованиях. В соседних городах Сибири — Тюмени, Томске и Новосибирске регистрировалась сопоставимая частота зубцов Q у мужчин в этой возрастной категории: 2,5%, 4,5%, и 3,1%, соответственно [16]. В целом различия в распространенности зубцов Q между городами России не велики, и вполне могут быть объяснены составом населения, критериями эпидемиологического диагноза или возрастом сравниваемых популяций [17].

Кроме того, для обследованных мужчин были характерны не только повышенные частоты ЭКГ-нарушений, но и худшие клинико-анамнестические характеристики (таблица 6). Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик показал, что мужчины, хотя и были моложе женщин, но продемонстрировали большие значения уровней креатинина, мочевины, глюкозы, триглицеридов (ТГ), а также меньшие значения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Предсказуемо у представителей сильного пола наблюдался больший стаж и интенсивность курения.

Результаты показали, что у мужчин по сравнению с женщинами гипертрофия ЛЖ на ЭКГ регистрируется чаще — 3,7% vs 1,3% ($p<0,001$), значения систолического и диастолического давления выше — 132 vs 125 мм рт.ст. и 87 vs 82 мм рт.ст., соответственно ($p<0,001$ для обоих случаев), повышенное артериальное давление встречается чаще —

51,9% vs 37,2% ($p<0,001$). Однако артериальная гипертония (АГ) в анамнезе у мужчин отмечена реже, чем у женщин — 25,0% vs 33,7% ($p<0,001$). Такое расхождение результатов позволяет предполагать, что реальная распространенность АГ среди мужчин может быть в 2 раза выше, чем по данным анамнеза. Высокая распространенность гипертрофии ЛЖ на ЭКГ у мужчин также может быть следствием высокой распространенности АГ.

Результаты позволяют предположить, что патологические изменения на ЭКГ могут указывать не только на имеющиеся, но и на скрытые (еще не выявленные) ССЗ.

Заключение

Таким образом, в Кемеровской области в случайной выборке лиц 25-64 лет патологическая ЭКГ выявлена у 16,3% обследуемых, при этом изменения ЭКГ зарегистрированы у 17,8% мужчин и 15,2% женщин ($p=0,159$).

У мужчин по сравнению с женщинами чаще находили патологический зубец Q — 4,0% vs 1,4% ($p<0,001$), признаки гипертрофии ЛЖ — 3,7% vs 1,3% ($p<0,001$), нарушения ритма — 9,2% vs 4,7% ($p<0,001$).

В возрастной группе >50 лет в сравнении с более молодой группой значимо чаще регистрировались патологический зубец Q — 4,1% vs 1,1% ($p<0,001$), изменения сегмента ST — 8,1% vs 2,2% ($p<0,001$), зубца T — 18,0% vs 5,0% ($p<0,001$), нарушения ритма — 8,0% vs 5,4% ($p<0,038$), чаще выявлялась блокада левой ножки пучка Гиса — 0,8% vs 0,1% ($p<0,046$) и блокада правой ножки пучка Гиса — 1,3% vs 0,3% ($p<0,033$).

Полученные результаты в очередной раз акцентируют внимание на необходимости особого контроля за пациентами с изменениями ЭКГ, как относящихся к группе высокого риска развития и прогрессирования ССЗ.

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

Литература/References

1. Efficers TW, Mutser R, Lamb HJ, et al. Association of metabolic syndrome and electrocardiographic markers of subclinical cardiovascular disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9:40. doi:10.1186/s13098-017-0238-9.
2. Soliman EZ, Backlund JC, Bebu I, et al. Electrocardiographic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in Type 1 Diabetes: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(6):793-9. doi:10.2337/dc16-2050.
3. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart*. 2000;84:625-33.
4. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSERF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF), rationale and study design. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
5. Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings (including measurement and comparison with the Novacode). Standards and Procedures for ECG Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. London: Springer, 2010. p. 328. doi: 10.1007/978-1-84882-778-3
6. Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2001;44(1):55-67. doi:10.1053/pcad.2001.24683.
7. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, et al. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart*. 1998;80:570-7.
8. Verdecchia P, Dovellini EV, Gorini M, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension: the MAVI study. *Ital Heart J*. 2000;1(3):207-15.

9. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens*. 2011;2011:ID 495349 p 10. doi:10.4061/2011/495349.
10. Bauml MA, Underwood DA. Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor. *Cleveland Clinic J Med*. 2010;77(6):381-7. doi:10.3949/ccjm.77a.09158.
11. Vinyoles E, Soldevila N, Torras J, et al Prognostic value of non-specific ST-T changes and left ventricular hypertrophy electrocardiographic criteria in hypertensive patients: 16-year follow-up results from the MINACOR cohort. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15:24. doi:10.1186/s12872-015-0012-6.
12. Bao H, Cai H, Zhao Y, et al. Nonspecific ST-T changes associated with unsatisfactory blood pressure control among adults with hypertension in China: Evidence from the CSPTT study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6423. doi:10.1097/MD.00000000000006423.
13. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? *Am J Cardiol*. 1996;78:1220-3.
14. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001;135:801-11.
15. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. *Ann Intern Med*. 1995;122:96-102.
16. Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Coronary heart disease in Siberia: interpopulation differences. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal*. 2011;3(1):153-7. (In Russ.) Акимова Е. В., Гафаров В. В., Трубачева И. А. и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2011;3(1):153-7.
17. Muromtseva GA, Deev AD, Konstantinov VV, et al. The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):711-7. (In Russ.) Муромцева Г. А., Деев А. Д., Константинов В. В. и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):711-7. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717.

Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии

Тепляков А. Т.¹, Шилов С. Н.², Попова А. А.², Березикова Е. Н.², Неупокоева М. Н.², Гракова Е. В.¹, Копьева К. В.¹

¹ФГБНУ НИИ кардиологии. Томск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить механизмы, особенности клинических проявлений и возможности прогнозирования развития кардиотоксичности, возникающей в результате химиотерапии антрациклинами.

Материал и методы. Обследованы 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения. Пациентки были разделены на 2 группы: с развитием кардиотоксического ремоделирования — группа 1 (n=52) и с сохраненной функцией сердца — группа 2 (n=124). До начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. В сыворотке крови после окончания ПХТ определяли концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого Fas-лиганда (sFas-L).

Результаты. Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 мес. после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала лечения показал достоверное значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение фракции выброса левого желудочка в 1 группе. Выявлена прямая корреляционная зависимость конечного систолического и конечного диастолического размеров и обратная взаимосвязь показателей фракции выброса левого желудочка с полученной суммарной дозой доксорубицина. У женщин 1 группы после первого курса ПХТ изменения ЭхоКГ-показателей через 12 мес. лечения регистрировались в 49% случаев, тогда как у больных 2 группы значимые изменения

показателей сердца выявлены в 11% случаев. Концентрации sFas-L и NT-proBNP после завершения ПХТ в 1 группе были значимо выше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе. Пациентки, у которых уровень NT-proBNP был значительно повышен после окончания ПХТ, имели высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения. Высокая концентрация NT-proBNP является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, и данный метод диагностики является более чувствительным, чем ЭхоКГ для прогнозирования изменений со стороны сердца.

Заключение. Fas-зависимый апоптоз играет важное значение в патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности. NT-proBNP может являться важным биомаркером развития кардиотоксичности при терапии антрациклинами до появления ЭхоКГ или клинических признаков патологии.

Ключевые слова: кардиомиопатия, кардиотоксичность, антрациклины, химиотерапия, биомаркеры, натрийуретические пептиды, Fas-лиганд, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):127–133
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-127-133>

Поступила 26/11-2017

Принята к публикации 16/03-2018



The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy

Tepliyakov A. T.¹, Shilov S. N.², Popova A. A.², Berezikova E. N.², Neupokoeva M. N.², Grakova E. V.¹, Kopeva K. V.¹

¹Research Institute of Cardiology. Tomsk; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the mechanisms, features of clinical manifestations and predicting of cardiotoxicity resulting from anthracycline chemotherapy.

Material and methods. We examined 176 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as part of polychemotherapeutic (PCT) treatment. Patients were divided into 2 groups: with the development of cardiotoxic remodeling — group 1 (n=52) and with preserved heart function — group 2 (n=124). We conducted echocardiographic (EchoCG) tests before the start, during and after

anthracycline chemotherapy. In the serum after the termination of PCT treatment, the concentrations of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble Fas ligand (sFas-L) were determined.

Results. Analysis of EchoCG parameters in patients after 12 months of PCT finish, showed a significant difference in the final systolic and end diastolic sizes, as well as a significant decrease in the left ventricular ejection fraction in group 1 compared with those before

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (913) 986-69-82

e-mail: newsib54@gmail.com

[Тепляков А. Т. — д. м. н., профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0721-0038, Шилов С. Н.* — д. м. н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7777-6419, Попова А. А. — д. м. н., зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-2645-162X, Березикова Е. Н. — д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-9630-0213, Неупокоева М. Н. — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-3102-8156, Гракова Е. В. — д. м. н., с. н. с. отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — очный аспирант отделения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-2285-6438].

the start of treatment. A direct correlation was found between the end-systolic and end-diastolic volumes and inverse correlation between left ventricular ejection fraction and the resulting summary dose of doxorubicin. EchoCG changes in women of group 1 after the first course of PCT treatment were recorded in 49% of cases and 11% of cases — in group 2. The concentrations of sFas-L and NT-proBNP after PCT therapy finish in group 1 were significantly higher compared with group 2. Patients with significantly elevated NT-proBNP levels were had a high risk of heart disease developing during 12 months follow-up. A high concentration of NT-proBNP is a predictor of cardiovascular complications, which is more sensitive than EchoCG.

Conclusion. Fas-associated apoptosis plays an important role in the pathogenesis of anthracycline cardiotoxicity. NT-proBNP may be an important biomarker for cardiotoxicity development, which already effective when EchoCG or clinical signs is absent.

Key words: cardiomyopathy, cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, biomarkers, natriuretic peptides, Fas-ligand, prognosis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):127–133
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-127-133

Tepliyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Shilov S. N. ORCID: 0000-0002-7777-6419, Popova A. A. ORCID: 0000-0003-2645-162X, Berezikova E. N. ORCID: 0000-0002-9630-0213, Neupokoeva M. N. ORCID: 0000-0003-3102-8156, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438.

Received: 26/11-2017 **Accepted:** 16/03-2018

КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ПХТ — полихимиотерапия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, sFas-L — растворимый Fas-лиганд.

За последние несколько десятилетий углубленное изучение клеточной и молекулярной биологии, лежащей в основе различных типов опухолевых заболеваний, привело к быстрому прогрессу в разработке лекарств и эффективности лечения. С 1991 по 2012гг общий показатель смертности от онкологических заболеваний снизился на 23%. В 2014г только в США насчитывалось 14,5 млн выживших с этими заболеваниями с прогнозом до 19 млн выживших в 2024г. Пятилетняя выживаемость при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990г до 88% в 2012г [1]. Кардиоонкология стала новой медицинской дисциплиной по нескольким причинам. Во-первых, выжившие с опухолевыми заболеваниями имеют риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), т.к. заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены среди населения в целом. Во-вторых, как традиционные, так и новые методы лечения рака связаны с кардиотоксичностью. Эти неблагоприятные последствия включают в себя различные осложнения, такие как кардиомиопатия, коронарные и периферические сосудистые поражения, нарушения сердечной проводимости, тромбоз, артериальная гипертензия. Появление новых классов химиотерапевтических препаратов часто не снижает, а порой даже повышает риск развития кардиотоксичности.

Сердечная дисфункция, связанная с полихимиотерапией (ПХТ) при раке молочной железы может быть острой, подострой или хронической [2]. Острая или подострая кардиотоксичность развивается в любое время от начала химиотерапии до 2 нед. после завершения лечения. Ее можно охарактеризовать появлением различных типов аритмий, нарушением желудочковой реполяризации и изменением интервала QT, появлением острого коронарного синдрома, реакции со сто-

роны перикарда и изменением функции миокарда. Обычно такие изменения обратимы. Ранняя хроническая сердечная дисфункция диагностируется в течение 1 года после введения последней дозы цитостатика. Поздняя хроническая проявляется в виде дилатационной кардиомиопатии в период от 1 года после окончания лечения. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности (СН).

Кардиотоксичность является особенно важной проблемой, учитывая большое количество женщин с раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами при адъювантной терапии. На основании литературы, сердечно-сосудистые осложнения у женщин, получавших терапию антрациклинами, возникает в 4-36% случаев. В среднем 17% пациентов, получающих такое лечение для наиболее агрессивных форм рака молочной железы вынуждены прекратить лечение из-за ССЗ [3]. Однако кардиотоксичность обратима у многих пациентов, если химиотерапия немедленно прекращена при появлении первых ее признаков на фоне “агрессивного” лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β-адреноблокаторами.

ССЗ у онкологических больных не всегда вызваны токсическим действием противоопухолевой терапии; это могут быть процессы, развившиеся у пожилых людей. Влияние противоопухолевой терапии на ССЗ взрослого населения, перенесшего онкологические заболевания, в значительной степени неизвестно. Можно получить об этом некоторое представление из исследований, проведенных в детской популяции. Childhood Cancer Survivor Study показало, что выжившие в период 15-25 лет

после успешного лечения опухолевого заболевания с применением ПХТ в детском возрасте имели в 8,2 раза более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности по сравнению с соответствующей возрастной и половой группой, в которой не было перенесенного ранее онкологического заболевания. По сравнению с контрольной группой выжившие после перенесенного в детстве опухолевого заболевания имели 15-кратное увеличение риска развития застойной СН [4]. Признание важности сохранения нормального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с опухолевыми заболеваниями имеет первостепенное значение, если мы хотим сохранить успехи, достигнутые в результате повышения выживаемости при онкологических заболеваниях на фоне их современной терапии.

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и изучаются различные методы оценки состояния сердца. В настоящее время диагностика антрациклиновой кардиомиопатии, как и любой другой дисфункции сердца, связанной с приемом противоопухолевых препаратов, основана на серийном определении ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [5]. При этом не до конца изучена прогностическая значимость вариабельности ФВ ЛЖ во время химиотерапии и после завершения таковой для долгосрочного прогноза.

В качестве возможного патогенетического механизма кардиотоксичности химиотерапии была предложена достаточно привлекательная гипотеза, обосновывающая повышенный выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума кардиомиоцитов с избыточной продукцией свободных радикалов и локальным высвобождением провоспалительных цитокинов из макрофагов, индуцирующих апоптоз кардиомиоцитов [6]. Доксорубицин, возможно, вызывает дозозависимую кардиотоксичность через активацию окислительного стресса и образование активных форм кислорода. Однако гипотеза окислительного стресса, как основного механизма повреждения миокарда при терапии антрациклинами, была подвергнута сомнению серией исследований, в которых лечение антиоксидантом не предотвращало сердечную токсичность, вызванную доксорубицином [7]. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время выполняется явно недостаточное количество исследований, касающихся фундаментальных аспектов структурно-функциональных нарушений миокарда в процессе развития кардиотоксичности и антрациклиновой кардиомиопатии в результате целевого воздействия сочетанной терапии доксорубицином и лучевой терапии.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по раннему выявлению кардиотоксичных повреждений химиотерапией, разра-

ботке и внедрению в клиническую практику новых более эффективных алгоритмов, программ эффективной и безопасной химиотерапии, способных защитить от возможного повреждающего действия сердце и другие внутренние органы человека. Обращают на себя внимание впечатляющие достижения в отношении онкологической диагностики, успехи, связанные с широким применением современных химиотерапевтических препаратов в онкологической практике, достижения в лечении злокачественных новообразований и неуклонно увеличивающееся число пациентов с хорошей отдаленной выживаемостью. С другой стороны, статистика возрастающей смертности от сердечно-сосудистой патологии у женщин с раком молочной железы, у которых в предшествующем периоде жизни не было поражения сердечно-сосудистой системы, диктует необходимость дальнейших углубленных исследований в этом направлении, обеспечение комплексного междисциплинарного подхода, направленного на оптимальную коррекцию и профилактику всех модифицируемых факторов риска. Все это делает проблему кардиотоксичности химиотерапии весьма актуальной и социально значимой. Механизмы, в результате которых антрациклины вызывают кардиотоксичность остаются неизвестными, и на сегодняшний день не существует надежных методов прогнозирования риска развития антрациклиновой кардиомиопатии.

Целью представленного исследования являлось изучение механизмов, особенностей клинических проявлений и возможности прогнозирования развития кардиотоксичности, возникающей в результате химиотерапии препаратами антрациклинового ряда.

Материал и методы

Обследованы 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем ПХТ. По итогам обследования через 12 мес. после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования — группа 1 ($n=52$), средний возраст — $46,1 \pm 5,1$ лет, и женщины с сохраненной функцией сердца — группа 2 ($n=124$), средний возраст — $45,2 \pm 3,8$ лет. Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. В сыворотке крови исходно и после окончания противоопухолевой ПХТ определяли концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и индуктора апоптоза — растворимого Fas-лиганда (sFas-L).

Пациентки, участвующие в исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, сахарного диабета до начала противоопухолевого лечения. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, электрокардиографии, ЭхоКГ. В исследование не включали женщин с прогрессировани-

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-показателей, ШОКС и ТШХ в исследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ		Через 12 мес. после завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
КДР (мм)	42,9 $\pm$ 1,2	42,6 $\pm$ 1,0	44,5 $\pm$ 1,5	42,39 $\pm$ 1,3	49,8 $\pm$ 1,5*	42,9 $\pm$ 1,2
КСР (мм)	29,9 $\pm$ 0,7	29,7 $\pm$ 1,4	29,8 $\pm$ 1,1	30,1 $\pm$ 1,6	36,1 $\pm$ 1,4*	30,2 $\pm$ 1,6
ЛП (мм)	30,5 $\pm$ 1,2	29,9 $\pm$ 1,4	31,0 $\pm$ 1,2	30,2 $\pm$ 1,6	31,8 $\pm$ 1,3	29,7 $\pm$ 1,2
МЖП (мм)	9,1 $\pm$ 0,3	9,0 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,0 $\pm$ 0,2	9,4 $\pm$ 0,3	9,2 $\pm$ 0,5
ЗСЛЖ (мм)	9,2 $\pm$ 0,2	9,2 $\pm$ 0,4	9,4 $\pm$ 0,3	9,4 $\pm$ 0,3	9,6 $\pm$ 0,2	9,3 $\pm$ 0,3
ФВ ЛЖ (%)	68,9 $\pm$ 3,4	68,6 $\pm$ 4,1	66,4 $\pm$ 2,5	67,7 $\pm$ 3,9	56,2 $\pm$ 2,9*	68,3 $\pm$ 3,5
Е/А	1,36 $\pm$ 0,13	1,31 $\pm$ 0,08	1,29 $\pm$ 0,13	1,28 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,16	1,28 $\pm$ 0,12
ШОКС (баллы)	0,4 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,4*	0,5 $\pm$ 0,3
ТШХ (м)	567 $\pm$ 15,7	575 $\pm$ 17,2	562 $\pm$ 11,2	565 $\pm$ 14,3	489 $\pm$ 14,2*	571 $\pm$ 16,9

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность по сравнению с исходным показателем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь ЭхоКГ-показателей с суммарной дозой доксорубина

Показатель	Суммарная доза доксорубина	
	Spearman R	p
КДР	0,31	0,03
КСР	0,28	0,03
ФВ ЛЖ	-0,47	0,01
ЛП	0,08	0,11
МЖП	0,9	0,12
ЗСЛЖ	0,11	0,07

Примечание: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

ем основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов, и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000г). На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Наличие любого из ниже перечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 мес. терапии таковыми проводили исследование ЭхоКГ-показателей, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), и вычислялось количество баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю., 2001г. После первого курса ПХТ оценивались возможные проявления острой кардиотоксичности (развитие транзиторной дисфункции ЛЖ, наджелудочковой аритмии, неспецифических изменений на электрокардиограмме, симптомов СН).

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Определяли медиану (Me), среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для корреляционного анализа был применен коэффициент ранго-

вой корреляции Spearman R. Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых.

Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ-показателях, в количестве баллов по ШОКС и в результатах ТШХ после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (таблица 1). Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 мес. после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал достоверное различие конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размеров (КДР), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в 1 группе женщин. При этом количество баллов по ШОКС у больных 1 группы через 12 мес. после завершения ПХТ составило $2,5 \pm 0,4$, а ТШХ — $489 \pm 14,2$ м, что соответствовало 1 функциональному классу хронической СН.

При этом выявлена прямая корреляционная зависимость КДР и КСР и обратная взаимосвязь показателей ФВ ЛЖ с полученной суммарной дозой доксорубина (таблица 2).

У женщин с проявлениями острой кардиотоксичности после первого курса ПХТ изменения ЭхоКГ-показателей через 12 мес. после окончания лечения антрациклинами регистрировались в 49% случаев, тогда как у больных 2 группы значимые изменения структурно-функциональных показателей сердца выявлены только в 11% случаев.

Концентрации sFas-L и NT-proBNP после окончания противоопухолевой ПХТ у больных 1 группы была значимо выше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе, а также по сравнению с исходными показателями (таблица 3).

У пациенток, получавших антрациклины, у которых уровни NT-proBNP и sFas-L были значительно повышены после окончания ПХТ, имели

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа уровней sFas-L и NT-proBNP в исследованных группах после завершения ПХТ ($M \pm m$)

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
sFas-L (пг/мл)	72,6 $\pm$ 3,9	68,2 $\pm$ 5,4	122,2 $\pm$ 3,5* [†]	71,3 $\pm$ 4,1
NT-proBNP (пг/мл)	48,4 $\pm$ 4,5	52,6 $\pm$ 7,2	114,6 $\pm$ 5,8* [†]	51,2 $\pm$ 3,7

Примечание: * — $p < 0,0001$ — достоверность по сравнению с исходным показателем, [†] — $p < 0,0001$ — достоверность по сравнению с группой 2.

Таблица 4

Характеристики ROC-кривых чувствительности и специфичности значений NT-proBNP, sFas-L и ФВ ЛЖ в прогнозе развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности

Показатели	ROC-Area $\pm$ S.E.	95% ДИ	p
NT-proBNP	0,86 $\pm$ 0,6	0,74–0,96	<0,0001
sFas-L	0,77 $\pm$ 0,5	0,67–0,86	0,0005
ФВ ЛЖ	0,62 $\pm$ 0,7	0,51–0,74	0,0223

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения после введения антрациклинов.

При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности прогнозирования развития кардиотоксичности по значениям NT-proBNP, sFas-L и ФВ ЛЖ выявлена преимущественная прогностическая значимость биохимических маркеров (таблица 4). Уровень NT-proBNP >101,3 пг/мл после окончания курса ПХТ позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность — 78%, специфичность — 83%) прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получавших терапию антрациклинами. Тогда как при уровне sFas-L >95,8 пг/мл показатель чувствительности составлял 76%, специфичности — 69%, при ФВ ЛЖ <66,9% чувствительность прогнозирования кардиотоксичности составила 65%, специфичность — 54%. Таким образом, анализ данных диагностического значения биохимических маркеров и ЭхоКГ убедительно продемонстрировал явные преимущества NT-proBNP перед ультразвуковой диагностикой в отношении предсказательной ценности прогноза появления клинико-инструментальных признаков СН при ПХТ рака молочной железы с использованием антрациклинов.

Обсуждение

Повышение продукции sFas-L у пациентов с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью указывает на Fas-индуцированный путь апоптоза, который в свою очередь потенцируется экспрессией провоспалительных цитокинов, активность которых повышена при лечении антрациклинами [8]. Взаимосвязь между фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) и sFas/АРО-1 показана в работе [9]. Авторы отмечают, что незначительное повышение уровня этого комплекса можно обнару-

жить даже на самых ранних стадиях развития дисфункции ЛЖ. Доказано, что изменяющийся при дисфункции ЛЖ уровень ФНО- α может быть потенциальным индуктором апоптотической гибели кардиомиоцитов [9]. Действительно, повышение концентрации ФНО- α в плазме у больных с дисфункцией ЛЖ ведет к увеличению содержания его клеточного рецептора и готовности к запуску апоптотического стимула. Вместе с тем, ФНО- α через повышение активных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки, а также показано, что синтез растворимой формы sFas-L запускается при участии металлопротеиназ, активность которых повышена у больных с СН [10].

Несколько стратегий было предложено для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежного подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов, и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ рекомендуется 3, 6 и 12 мес. после окончания лечения. И снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ <50% предлагается в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Такой подход снижает риск развития СН на <5% [11]. При этом в исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 мес. после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки хронической СН, соответствующие 1 функциональному классу по данным ШОКС и ТШХ.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, т.к. не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ-исследований. ЭхоКГ не является чувствительной и специфичной для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, она позволяет только идентифицировать повреждения сердца после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, т.к. это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование сывороточных биомаркеров, которые могут обнаружить повреждение миокарда прежде, чем дисфункция миокарда проявится на ЭхоКГ, и до того, как появятся клинические симптомы СН. Эта диагностическая модель может быть предпочтительнее из-за простоты проведения (взятие крови), снижения затрат, а самое главное, из-за более ранних сроков выявления дисфункции миокарда. Тенденция к малоинвазивной медицине ведет к исследованию роли биомаркеров для раннего прогнозирования развития кардиотоксичности. Существует необходимость в создании панели биомаркеров для разработки инновационного способа обнаружения сердечно-сосудистых осложнений у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию. В качестве возможных биомаркеров целесообразно определение NT-proBNP в плазме крови.

Увеличение концентрации в NT-proBNP в плазме крови, выявленные в течение первых 90 сут. после начала лечения антрациклином (доксорубицин), ассоциировались со структурно-функциональными изменениями миокарда через 4 года после окончания ПХТ, в то время как повышенные уровни маркера, обнаруженные во время последних 90 сут. лечения доксорубицином не были значимо взаимосвязаны с какими-либо ЭхоКГ изменениями через 4 года [12]. Было показано, что уровень NT-proBNP >900 пг/мл является предиктором высокого риска смерти от любых причин у пациентов, получавших терапию по поводу неходжкинской лимфомы, и предположили, что измерение уровней NT-proBNP следует учитывать при оценке риска у пациентов с неходжкинской лимфомой до начала химиотерапии [13]. В 2016г показано, что у пациентов, принимавших антрациклины, у которых уровень NT-proBNP был значительно повышен через 3 мес., 6 мес. и 1 год, имели высокий риск развития сердечной патологии в течение 12 мес. наблюдения после введения антрациклинов [14].

В настоящем исследовании определение высокой концентрации NT-proBNP после окончания курса ПХТ является диагностическим предиктором сердечно-сосудистых осложнений даже при отсут-

ствии снижения ФВ, этот метод диагностики является более чувствительным, чем ЭхоКГ для выявления ранних изменений со стороны сердца. Соответственно, NT-proBNP может являться важным биомаркером развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности до появления ЭхоКГ или клинических признаков СН.

Определение натрийуретических пептидов облегчает диагностику кардиотоксичности на ранних стадиях, что особенно актуально, поскольку одышка, отеки, утомляемость часто являются неспецифическими симптомами, сопутствующих других заболеваний. В ходе исследования удалось установить важную роль NT-proBNP в качестве независимого прогностического маркера развития антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. В такой ситуации повторное динамическое определение уровня NT-proBNP в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска для более интенсивного наблюдения и оптимизации терапии.

Панель биомаркеров с использованием NT-proBNP может быть предпочтительнее, чем последовательная ЭхоКГ, потому что информация, полученная на панели биомаркеров, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы и/или позволяет кардиологам профилировать развитие СН [15]. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда. В целом, эффективная панель биомаркеров необходима для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при химиотерапии.

Выявленные закономерности являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают новые перспективные пути эффективной профилактики, используя в качестве мишеней лекарственных воздействий новые, сравнительно мало изученные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении опухолевых заболеваний антрациклинами.

Заключение

Риск развития поздней антрациклин-индуцированной кардиотоксичности выше у лиц с развившейся ранней кардиотоксичностью после первого курса ПХТ. Fas-зависимый апоптоз играет важное значение в патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности. NT-proBNP может являться важным биомаркером развития кардиотоксичности при терапии антрациклинами до появления ЭхоКГ или клинических признаков патологии.

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

Литература/References

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:252-71. doi:10.3322/caac.21235.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Nation Cancer Instit*. 2010;102:14-25. doi:10.1093/jnci/djp440.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21:277-82. doi:10.1093/annonc/mdq200.
- Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1218-27. doi:10.1200/JCO.2013.511055.
- Ovchinnikov AG, Vitsenya MV, Ageev FT. Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Russian Heart Failure J*. 2015;16(6):396-404. (In Russ.) Овчинников А.Г., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2015;16(6):396-404. doi:10.18087/rhfj.2015.6.2159.
- Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;53:105-13. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.007.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-09. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.030.
- Tepljakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):127-36. (In Russ.) Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):127-36. doi:10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
- Economou E, Farmakis D, Stefanadis C. Elevated circulating levels of the soluble form Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:A468.
- Matute-Bello G, Wurfel MM, Lee JS, et al. Essential Role of MMP-12 in Fas-induced Lung Fibrosis. *Cell Mol Biol*. 2007;37:210-21. doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J — Cardiovascular Imaging*. 2014;15:1063-93. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
- Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1042-9. doi:10.1200/JCO.2010.30.3404.
- Gimeno E, Gómez M, González JR, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2011;35:715-20. doi:10.1016/j.leukres.2011.01.018.
- De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour Biol*. 2016;37:3379-87. doi:10.1007/s13277-015-4183-7.
- Stevens PL, Lenihan DJ. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:603. doi:10.1007/s11886-015-0603-y.

Деятельность и обеспеченность врачами-ревматологами в Российской Федерации, 2013-2017гг

Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Люцко В. В., Дежурный Л. И.
ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Заболеваемость неинфекционными болезнями представляет одну из проблем благополучия состояния здоровья населения. В этой связи необходима адекватная обеспеченность врачами-ревматологами и другими специалистами для своевременного оказания специализированной медицинской помощи населению.

Цель. Анализ современного состояния по обеспеченности врачами-ревматологами и их деятельности в РФ.

Материал и методы. Использованы результаты федерального статистического наблюдения за период 2013-2017гг. В работе применялись статистический, аналитический, описательный методы.

Результаты. В этой статье представлен анализ результатов официальной статистики по обеспеченности врачами-ревматологами в РФ и пилотных субъектах страны по проведению фотохронометражных наблюдений, результаты которого свидетельствуют о стабильности ситуации по этой специальности, хотя в целом произошло снижение укомплектованности ими амбулаторно-поликлинического звена.

Заключение. Анализ обеспеченности врачами-ревматологами и их деятельности показал снижение укомплектованности специалистами при стабильной ситуации по обеспеченности ими амбулаторно-поликлинических отделений медицинских организаций.

Ключевые слова: обеспеченность, посещаемость, врачи-ревматологи, РФ, федеральные округа, пилотные территории.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):134-142
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-134-142>

Поступила 09/10-2018

Принята к публикации 13/11-2018



Activity and the density of rheumatologists in Russian Federation, 2013-2017

Son I. M., Ivanova M. A., Sokolovskaya T. A., Liutsko V. V., Dezhurny L. I.
Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow, Russia

The incidence of noncommunicable diseases is one of the problems for the health of the population. In this regard, an adequate supply of rheumatologists and other specialists is necessary for timely providing medical care to the population.

Aim. To analyze the current state of the provision of rheumatologists and their activities in the Russian Federation.

Material and methods. Used data of Federal statistical observation over the period from 2013 to 2017, the paper used statistical, analytical, descriptive methods of statistics.

Results. This article presents an analysis of the data of official statistics on the rheumatologists' density. The results indicate the stability of the situation in this specialty, although in general there was a decrease in the staffing of outpatient clinics.

Conclusion. Study showed a decrease in specialists staffing and stable situation on the density of outpatient departments of medical organizations.

Key words: density, attendance, rheumatologists, Russian Federation, federal districts.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):134-142
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-134-142>

Son I. M. ORCID: 0000-0001-9309-2853, Ivanova M. A. ORCID: 0000-0002-7714-7970, Sokolovskaya T. A. ORCID: 0000-0003-4594-5983, Liutsko V. V. ORCID: 0000-0003-2114-8613, Dezhurny L. I. ORCID: 0000-0003-2932-1724.

Received: 09/10-2018 **Accepted:** 13/11-2018

ДВФО — Дальневосточный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, ТПП — темпы прироста показателя, УФО — Уральский федеральный округ, ФО — Федеральный округ, ЦФО — Центральный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ.

Актуальность

В общей популяции населения за последние годы прослеживается рост первичной заболеваемости всеми болезнями [1] как в общей популя-

ции, так и среди населения старше трудоспособного возраста [2]. Неинфекционные заболевания оказывают негативное влияние на демографию и социально-экономические показатели страны [3],

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 639-86-52, +7 (916) 304-61-17

e-mail: maisa961@mail.ru

[Сон И. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9309-2853, Иванова М. А.* — д.м.н., профессор, зав. отделением "Нормирование труда медицинских работников", ORCID: 0000-0002-7714-7970, Соколовская Т. А. — к.м.н., зав. отделением "Охрана здоровья матери и ребенка", ORCID: 0000-0003-4594-5983, Люцко В. В. — к.м.н., доцент, в.н.с. отделения организации планирования и управления научными исследованиями, ORCID: 0000-0003-2114-8613, Дежурный Л. И. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0003-2932-1724].

составляя одну из причин смертности [4-7]. Поэтому необходимость проведения мер профилактики среди всей популяции населения [8] оправдана. В этой связи вопросы кадрового обеспечения медицинских организаций представляют одну из актуальных проблем здравоохранения [9], поскольку дефицит кадров приводит к высокой загруженности специалистов, нередко являясь причиной конфликтных ситуаций и жалоб со стороны пациентов. Все выше сказанное подтверждает актуальность исследования современной ситуации по обеспеченности врачами-ревматологами и их деятельности.

Цель исследования — анализ современного состояния по обеспеченности врачами-ревматологами и их деятельности в РФ.

Материал и методы

Использованы результаты федерального статистического наблюдения № 30 “Сведения о медицинской организации” за период 2013-2017гг. В работе применялись аналитический и описательный методы.

Результаты и обсуждение

Обеспеченность населения врачами-ревматологами амбулаторного звена за весь период исследования оставалась стабильной — на уровне 0,07 на 10 тыс. населения. Ввиду этого темпы прироста показателя (ТПП) составили $\pm 0\%$. Однако из-за увеличения обеспеченности данными специалистами в 2014г (+14,3%), в период 2013-2015гг регистрировалась волнообразность динамической кривой (рисунок 1).

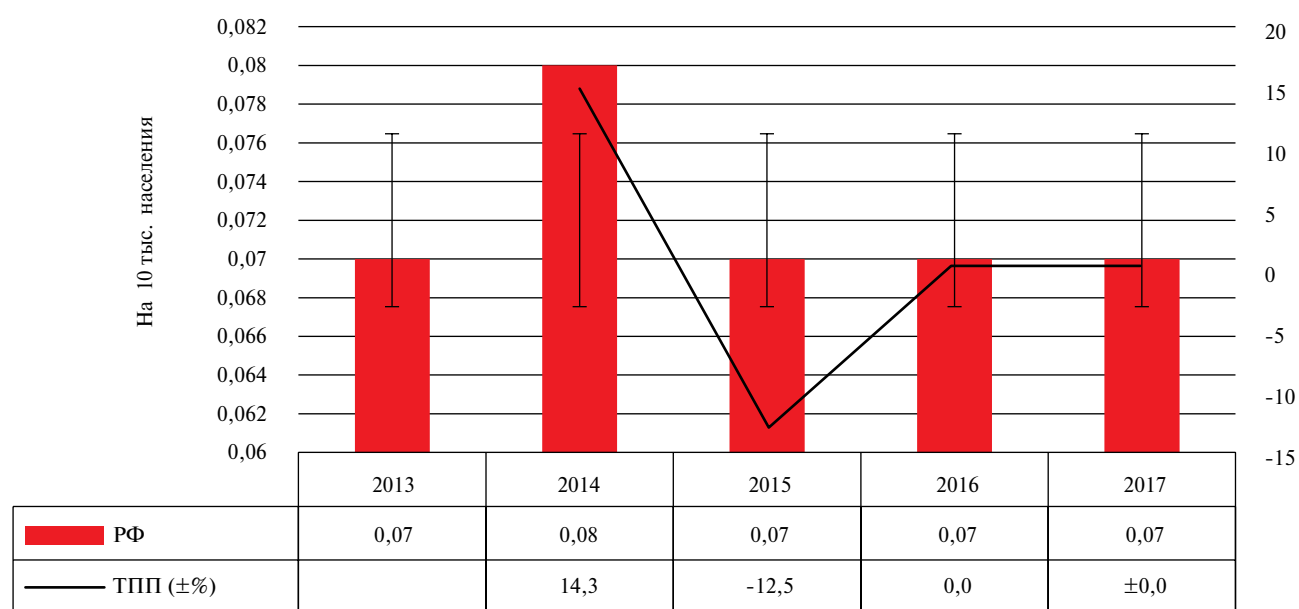


Рис. 1 Обеспеченность врачами-ревматологами поликлиник (амбулаторий) в РФ (в %) и ТПП (в %).

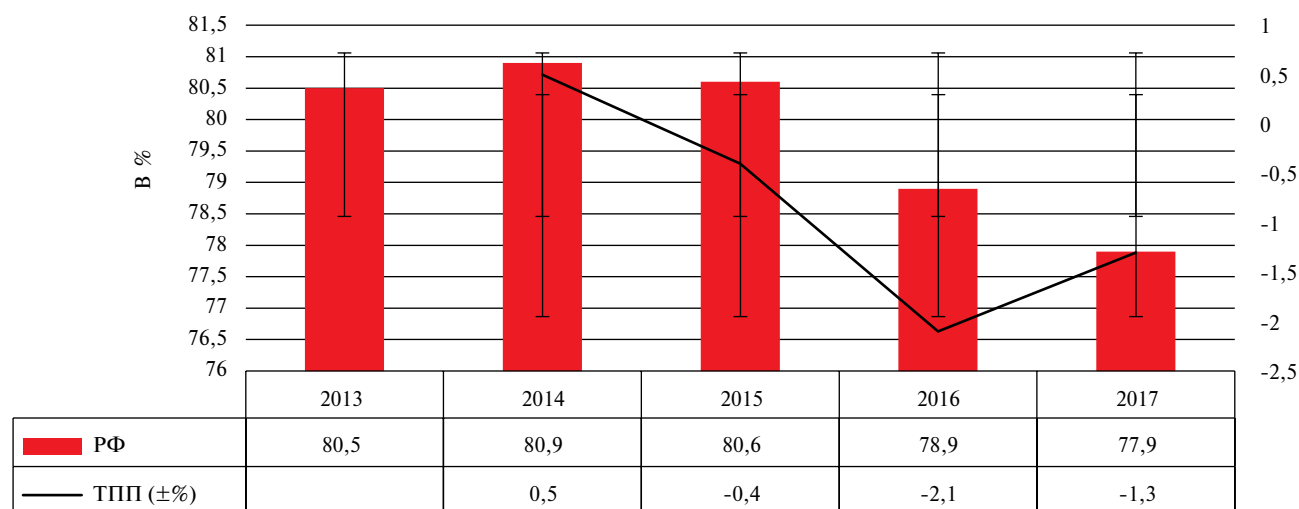


Рис. 2 Укомплектованность врачами-ревматологами поликлиник (амбулаторий) в РФ (в %) и ТПП (в %).

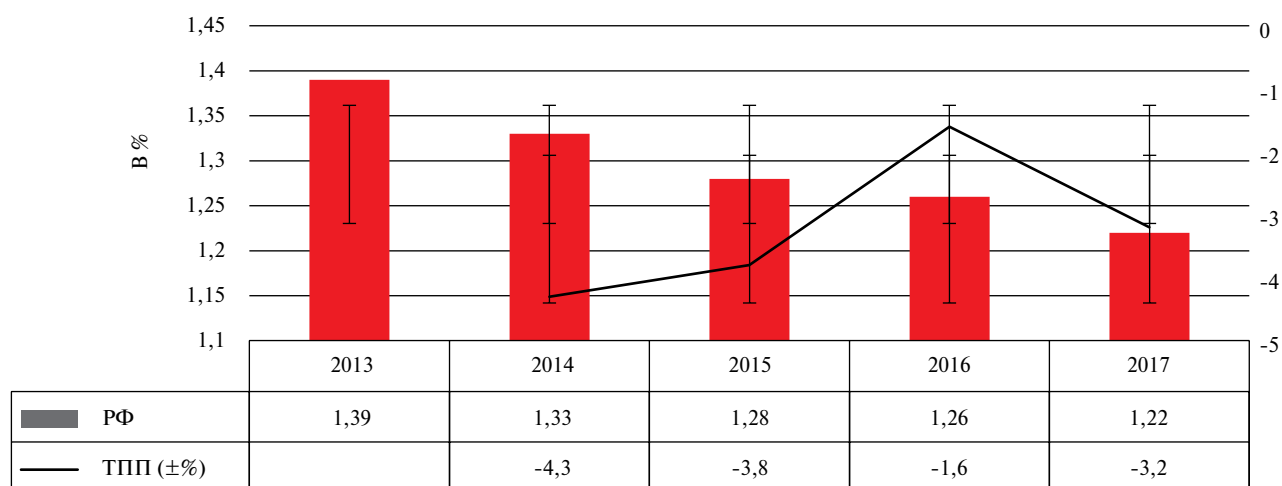


Рис. 3 Динамика коэффициента совместительства врачей-ревматологов в РФ и ТПП (в %).

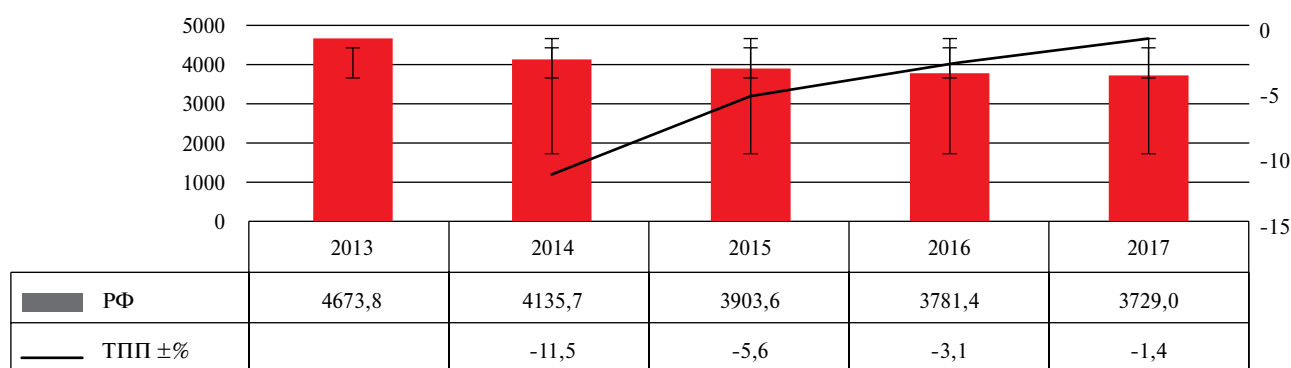


Рис. 4 Число посещений в амбулаторно-поликлиническом звене из расчета на одну должность врача-ревматолога в РФ и ТПП (в %).

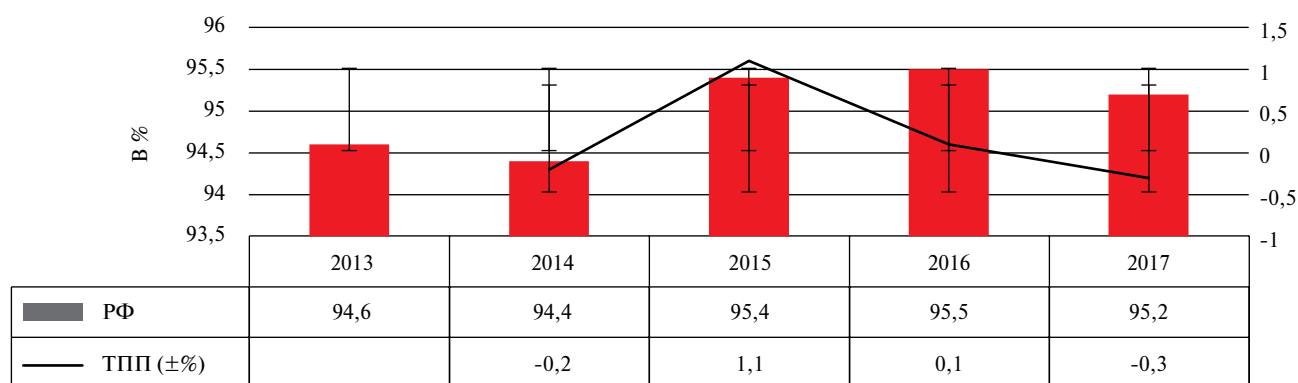


Рис. 5 Динамика доли посещений по поводу заболеваний в РФ в 2013-2017гг и ТПП (в %).

В то же время *укомплектованность* данными специалистами поликлиник/амбулаторий планомерно снижается, достигнув к 2017г = -3,2% (с 80,5% до 77,9%) (рисунок 2).

Несмотря на снижение укомплектованности изучаемыми специалистами, отмечается уменьшение *коэффициента совместительства* среди врачей-ревматологов (ТПП = -12,2%), причем подобная тенденция характерна для всего периода наблюдения (рисунок 3).

Число посещений из расчета на одну должность врача-специалиста имеет линейный тренд снижения этого показателя, с ТПП = -20,2% за период 2013-2017гг (с 4673,8 до 3729,0) (рисунок 4).

При этом темпы снижения числа посещений постепенно замедляются.

Доля посещений по поводу заболеваний за 5-летний период времени увеличилась (+0,7%), хотя по отношению к 2016г наметилась обратная тенденция (рисунок 5).

Таблица 1

Обеспеченность населения врачами-ревматологами по ФО (на 10 тыс. населения) и ТПП (в %)

Субъекты Федерации	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013
ЦФО	0,09	0,09	0,08	0,08	0,07	-22,2
СЗФО	0,07	0,08	0,09	0,08	0,09	+28,6
ЮФО	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	±0,0
СКФО	0,07	0,07	0,06	0,06	0,07	±0,0
ПФО	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	±0,0
УФО	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	-10,0
Сибирский ФО	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	+16,7
ДВФО	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	-20,0

Примечание: ПФО — Приволжский ФО.

Таблица 2

Динамика обеспеченности врачами-ревматологами в 2013-2017гг по пилотным субъектам РФ (на 10 тыс. населения)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013
Минимальные значения						
Республика Башкортостан	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	+33,3
Краснодарский край	0,03	0,04	0,03	0,03	0,04	+33,3
Красноярский край	0,03	0,04	0,05	0,04	0,04	+33,3
Ставропольский край	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	+33,3
Алтайский край	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	+66,7
Максимальные значения						
Удмуртская Республика	0,17	0,20	0,20	0,20	0,20	+17,6
Хабаровский край	0,17	0,17	0,16	0,15	0,14	-17,6
г. Санкт-Петербург	0,12	0,12	0,13	0,14	0,15	+25,0
г. Москва	0,11	0,10	0,08	0,07	0,07	-36,4
Иркутская область	0,10	0,11	0,10	0,10	0,10	±0,0

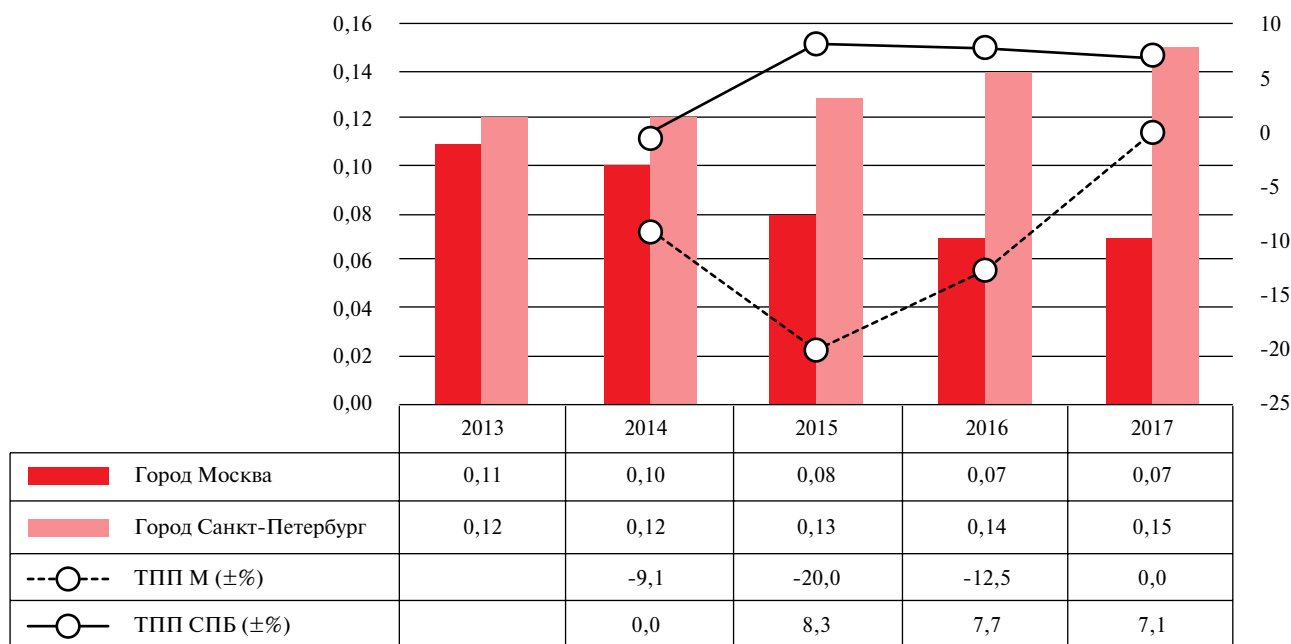


Рис. 6 Обеспеченность врачами-ревматологами медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в г. Москва и г. Санкт-Петербург (на 10 тыс. населения) и ТПП (в %).

Помимо этого, регистрируется значительная вариабельность исследуемого параметра, что отражается на ТПП в виде ярко выраженных роста и снижения показателя.

Исследование обеспеченности врачами-ревматологами поликлиник по Федеральным округам (ФО) выявило значительный дисбаланс показателей. Так, в Южном ФО (ЮФО) регистрировались

Таблица 3

Укомплектованность врачами-ревматологами медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, по ФО в динамике и ТПП (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013
ЦФО	79,6	81,7	81,1	79,3	74,4	-6,5
СЗФО	76,5	74,0	74,6	72,1	73,4	-4,1
ЮФО	73,2	77,2	76,7	74,5	79,3	+8,3
СКФО	71,3	80,4	76,2	77,0	83,2	+16,7
ПФО	82,6	79,6	81,5	78,0	78,4	-5,1
УФО	91,5	87,2	92,4	91,0	87,7	-4,2
СФО	83,8	82,0	78,5	79,7	78,7	-6,1
ДВФО	77,6	80,6	82,1	77,7	76,6	-1,3

Примечание: СЗФО — Северо-Западный ФО, ПФО — Приволжский ФО, СФО — Сибирский ФО.

Таблица 4

Динамика укомплектованности врачами-ревматологами медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в 2013–2017гг по пилотным субъектам РФ (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013
Минимальные значения						
Новосибирская область	78,9	73,3	63,5	62,7	53,1	-32,7
Томская область	67,6	56,5	40,4	48,8	75,6	+11,8
Республика Башкортостан	67,1	60,8	69,9	70,3	75,9	+13,1
Московская область	67,4	80,8	75,2	70,0	76,2	+13,1
Краснодарский край	69,8	76,4	65,7	68,8	79,6	+14,0
Максимальные значения						
Красноярский край	94,1	96,0	91,4	83,6	100,0	+6,3
Республика Татарстан	89,7	86,8	95,5	96,8	98,6	+9,9
Удмуртская Республика	100,0	94,6	94,6	93,8	96,8	-3,2
Ивановская область	100,0	100,0	100,0	100,0	96,4	-3,6
Свердловская область	92,4	89,4	95,2	94,8	89,0	-3,7

самые низкие значения обеспеченности амбулаторного звена рассматриваемыми специалистами, не изменяемые на протяжении всего анализируемого периода (таблица 1).

Лидерами по данному показателю являются Уральский и Дальневосточный ФО (УФО и ДВФО), но с отрицательными ТПП в конечной точке (-10,0 и -20,0%, соответственно). В противовес этому, наибольшие ТПП отмечаются в Северо-Западном ФО (+28,6%) и в Сибирском ФО (+16,7%), которые при ранжировании по 2013г занимали 3-4 места, а в 2017г — 1 и 3.

Распределение 18 пилотных субъектов по максимальным и минимальным значениям показателя выявило следующую картину (таблица 2).

Несмотря на то, что субъекты, представленные в верхней части таблицы 2, имеют наименьшие значения показателя, у всех у них отмечаются положительные ТПП. Аналогичная динамика ТПП зафиксирована в Московской области (+25,0%), Республике Татарстан и Томской области (по +33,3%). В то же время субъекты с максимальными показателями обеспеченности врачами-ревматологами,

такие как г. Москва и Хабаровский край, характеризуются отрицательными ТПП. Также отрицательную динамику исследуемого параметра имеют такие субъекты, как Пермский край (-14,3%) и Свердловская область (-10,0%).

Обращает на себя внимание диаметрально противоположность изучаемого показателя в городах Санкт-Петербург и Москва и неоднозначность ТПП (рисунок 6).

Подавляющее большинство ФО имеют отрицательные ТПП укомплектованности данными специалистами. Исключение составляют ЮФО (+8,3%) и Северо-Кавказский ФО (СКФО) (+16,7%). При этом лидером по рассматриваемому показателю является УФО, значения которого в 2017г превышают общероссийские данные на 10,0%, но имеют тенденцию к снижению (таблица 3).

В целом во всех ФО зафиксирована волнообразная динамика показателей с выраженными ростом и снижением годовых ТПП.

Анализ показателей укомплектованности врачами-кадрами по пилотным субъектам выявил, что среди пятерых субъектов, имеющих самые низ-

Таблица 5

Динамика коэффициента совместительства врачей-ревматологов за период 2013–2017гг в ФО и ТПП (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013
ЦФО	1,33	1,26	1,19	1,16	1,13	-15,0
СЗФО	1,51	1,47	1,44	1,48	1,30	-13,9
ЮФО	1,35	1,32	1,17	1,13	1,13	-16,3
СКФО	1,26	1,26	1,23	1,22	1,13	-10,3
ПФО	1,37	1,36	1,34	1,27	1,25	-8,8
УФО	1,45	1,29	1,24	1,26	1,34	-7,6
СФО	1,57	1,51	1,49	1,43	1,37	-12,7
ДВФО	1,60	1,41	1,39	1,38	1,19	-25,6

Примечание: СЗФО — Северо-Западный ФО, ПФО — Приволжский ФО, СФО — Сибирский ФО.

Таблица 6

Динамика коэффициента совместительства врачей-ревматологов в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в 2013–2017гг по пилотным субъектам РФ

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013	2017/2016
Минимальные значения							
Ивановская область	1,94	1,25	1,00	0,96	0,96	-50,5	±0,0
г. Москва	1,17	1,23	1,07	0,99	1,01	-13,7	+2,0
Астраханская область	1,17	1,00	0,96	1,11	1,04	-11,1	-6,3
Красноярский край	1,33	1,50	1,47	1,44	1,19	-10,5	-17,4
г. Санкт-Петербург	1,35	1,35	1,26	1,32	1,22	-9,6	-7,6
Максимальные значения							
Республика Башкортостан	3,19	2,40	2,13	1,44	1,83	-42,6	+27,1
Алтайский край	2,06	2,44	2,38	2,81	1,82	-11,7	-35,2
Республика Татарстан	1,30	1,23	1,21	1,17	1,44	+10,8	+23,1
Томская область	1,25	2,17	1,58	1,25	1,42	+13,6	+13,6
Ставропольский край	1,19	1,19	1,25	1,31	1,41	+18,5	+7,6

кие значения показателя по рассматриваемыми специалистами, у четверых из них имеются положительные ТПП. Безусловно, отдельного внимания требует Новосибирская область, в которой укомплектованность выше обозначенными врачебными кадрами резко сократилась за период 2013–2017гг, достигнув цифры в 53,1%, что не может не сказаться на качестве оказания медицинской помощи и своевременности диагностики заболеваний, а также может привести к росту инвалидизирующей патологии, к которой и относятся ревматоидные болезни (таблица 4). Помимо этого, резкие колебания показателя в Томской области, даже при наличии общего положительного ТПП, свидетельствуют о наличии регионального кадрового дефицита.

Хотя Хабаровский край и не попал в лидирующие субъекты, в нем регистрируются самые высокие ТПП (+16,2%; с 72,4% в 2013г до 84,1% в 2017г). Кроме этого, положительные ТПП зафиксированы в Астраханской области (+10,0%) и в Пермском крае (+7,9%).

Во всех без исключения ФО коэффициент совместительства специалистов имеет отрицательные значения ТПП (максимально в ДВФО = -25,6%), хотя именно этот ФО в 2013г являлся лидером по анализируемому показателю — 1,60 (таблица 5).

Наименьшее снижение коэффициента совместительства регистрируется в УФО (-7,6%). В целом, по отношению к реперной точке 2017г — 1,22 (РФ), только четыре ФО имеют более низкие значения — Центральный ФО (ЦФО), ЮФО, СКФО и ДВФО, в остальных — показатели выше, особенно в Сибирском ФО (+12,3%).

Изучение показателей пилотных субъектов, с выделением по пять регионов с наибольшими и наименьшими значениями коэффициента совместительства специалистов и расчетом ТПП, выявил неоднозначную картину, особенно в последние два года, что потребовало введение дополнительного параметра для анализа (таблица 6).

Таким образом, ведущий регион по снижению коэффициента совместительства среди врачей-специалистов — Ивановская область (-50,5% за 2013–2017гг), характеризуется стагнацией показателя в последние два года (ТПП = ±0,0%). Город Москва и Республика Башкортостан имеют обратные величины ТПП — пятилетний отрицательный тренд сменился положительной динамикой. Подобная картина прослеживается в Краснодарском крае — ТПП 2017/2013 = -11,3%, а ТПП 2017/2016 = +5,0%, и в Свердловской области — ТПП 2017/2013 = -3,1%, а ТПП 2017/2016 = +8,6%. Прямо противоположная

Таблица 7

Динамика числа посещений в амбулаторно-поликлиническом звене из расчета на одну должность врача-ревматолога в ФО РФ и ТПП (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013	2017/2016
РФ	4673,8	4135,7	3903,6	3781,4	3729,0	-20,2	-1,4
ЦФО	5079,8	4200,9	3941,3	3608,7	3574,0	-29,6	-1,0
СЗФО	3903,8	3746,1	3768,4	3873,9	3472,3	-11,1	-10,4
ЮФО	4912,9	4868,3	3959,5	3842,9	4006,8	-18,4	+4,3
СКФО	4830,9	4262,9	4264,4	4085,1	4034,0	-16,5	-1,3
ПФО	4555,7	4213,6	3842,1	3983,7	3878,1	-14,9	-2,7
УФО	4161,1	3748,9	3528,4	3535,4	3840,9	-7,7	+8,6
СФО	5082,5	4299,6	4287,9	3957	3844,6	-24,4	-2,8
ДВФО	4294,9	3959,8	4254,9	3989	3686,0	-14,2	-7,6

Примечание: СЗФО — Северо-Западный ФО, ПФО — Приволжский ФО, СФО — Сибирский ФО.

Таблица 8

Динамика числа посещений врачей-ревматологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2013-2017гг по пилотным субъектам РФ

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013	2017/2016
Минимальные значения							
Красноярский край	5111,8	3750,0	3871,0	2776,9	2026,0	-60,4	-27,0
Удмуртская Республика	2691,3	3351,4	2900,9	2995,3	3027,3	+12,5	+1,1
г. Санкт-Петербург	3429,4	3295,7	3184,7	3184,0	3065,9	-10,6	-3,7
Республика Татарстан	3457,9	2719,1	2734,1	2968,3	3206,3	-7,3	+8,0
г. Москва	5684,8	4604,5	4134,2	3254,0	3284,9	-42,2	+0,9
Максимальные значения							
Алтайский край	12131,3	13273,8	11520,0	13658,5	7583,7	-37,5	-44,5
Ставропольский край	4436,0	4903,0	4684,3	5004,1	5189,4	+17,0	+3,7
Краснодарский край	4926,4	5265,9	5014,3	4027,8	4924,0	±0,0	+22,3
Республика Башкортостан	9928,3	8966,2	7282,3	4186,8	4762,4	-52,0	+13,7
Иркутская область	5891,5	4568,3	5545,8	4521,6	4696,6	-20,3	+3,9

тенденция отмечается в Пермском крае — ТПП 2017/2013 = +11,8%, а ТПП 2017/2016 = -3,6%.

Наибольшее число посещений в расчете на 1 должность этого специалиста зафиксировано в 2013г в Сибирском ФО (5082,5) и ЦФО (5079,8), а к 2017г на первые позиции по анализируемому показателю вышли СКФО (4034,0) и ЮФО (4006,8) (таблица 7).

За весь период исследования во всех ФО произошли сокращения числа посещений. Однако в ЮФО и УФО за 2016-2017гг, наоборот, отмечается нарастание показателя.

Ранжирование пилотных субъектов по минимальным и максимальным значениям числа посещений основывалось на данных 2017г (таблица 8).

Таким образом, лидером по посещаемости является Алтайский край — 12131,3 в 2013г и 7583,7 в 2017г, но с явным отрицательным трендом ТПП.

Наряду с этим, особого внимания требуют субъекты, имеющие инверсию ТПП (смену отрицательных на положительные) — Республики Татарстан и Башкортостан, г. Москва, Иркутская, Московская (-30,1%/+3,1%) и Астраханская области

(-29,6%/+22,0%), Хабаровский край (-10,8%/+8,0%). Обратная динамика отмечается в Пермском крае — ТПП 2017/2013 = +8,0%, а ТПП 2017/2016 = -1,7%.

Самая неблагоприятная обстановка наблюдается в Новосибирской области, где увеличилось число посещений в расчете на 1 должность врача-ревматолога — ТПП 2017/2013 = +48,4%, а ТПП 2017/2016 = +48,8%, что свидетельствует о высокой востребованности этих специалистов.

В большинстве ФО регистрируется рост удельного веса посещений по заболеванию — максимально в СКФО (+8,3%), кроме того являющегося лидером по изучаемому показателю (таблица 9).

Наряду с этим, обращают на себя внимание ряд ФО, имеющих диаметрально противоположные ТПП в периоды 2017/2013гг и 2017/2016гг — ДВФО (-3,6%/+2,0%), УФО (+1,8%/-1,5%) и ЦФО (+0,7%/-0,2%).

Доля посещаемости врачей-ревматологов по заболеванию за период 2013-2017гг сократилась в 7 пилотных субъектах (38,9%), причем наиболее всего в Хабаровском и Красноярском краях (-12,8% и -7,0%, соответственно) и в Иркутской области

Таблица 9

Динамика доли посещений по поводу заболеваний в Федеральных округах РФ в 2013-2017гг и ТПП (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013	2017/2016
ЦФО	96,4	95,1	96,0	97,2	97,0	+0,7	-0,2
СЗФО	93,8	96,3	96,6	95,4	95,4	+1,8	±0,0
ЮФО	92,9	98,7	95,5	96,8	97,5	+4,9	+0,7
СКФО	84,3	93,4	92,0	87,2	91,3	+8,3	+4,6
ПФО	95,4	91,6	95,0	95,2	94,4	-1,0	-0,8
УФО	95,0	96,1	97,5	98,2	96,7	+1,8	-1,5
СФО	93,5	93,8	94,4	94,5	92,0	-1,6	-2,6
ДВФО	96,2	90,2	92,3	90,9	92,7	-3,6	+2,0

Примечание: СЗФО — Северо-Западный ФО, ПФО — Приволжский ФО, СФО — Сибирский ФО.

Таблица 10

Динамика доли посещений врачей-ревматологов по заболеванию в 2013-2017гг по пилотным субъектам РФ и ТПП (в %)

Субъекты РФ	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013	2017/2016
Минимальные значения							
Хабаровский край	100,0	93,3	91,5	85,2	87,2	-12,8	+2,3
Ивановская область	91,7	88,1	88,4	91,9	89,2	-2,7	-2,9
Иркутская область	98,3	94,7	95,5	92,0	92,3	-6,1	+0,4
Красноярский край	99,5	97,9	96,2	96,5	92,5	-7,0	-4,1
Республика Башкортостан	91,9	87,0	86,9	94,3	96,0	+4,5	+1,9
Максимальные значения							
Новосибирская область	98,7	100,0	100,0	100,0	100,0	+1,4	±0,0
Московская область	99,6	98,8	98,1	100,0	100,0	+0,4	±0,0
Удмуртская Республика	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0	±0,0	+0,1
г. Москва	99,5	99,4	98,6	99,6	99,9	+0,4	+0,3
Пермский край	100,0	92,1	99,1	99,2	99,8	-0,2	+0,5

(-6,1%). В то же время за период 2016-2017гг ТПП имеют диаметрально противоположный тренд (таблица 10).

Аналогичную динамику имеют Краснодарский — ТПП в 2017/2013гг = -2,0% и в 2017/2016гг = +0,3%, и Ставропольский края — -0,9%/+3,7%, и противоположную динамику Свердловская область — +7,3%/-0,8%.

При этом самые высокие ТПП за весь период исследования имеются в Томской области — +19,9%, т.е. с 79,9% до 95,9%.

В настоящее время обеспеченность амбулаторно-поликлинических отделений медицинских организаций врачами-ревматологами в различных субъектах страны имеет разнонаправленные тенденции. При этом в большинстве ФО происходит рост числа посещений по поводу заболеваний, что свидетельствует о необходимости адекватного обеспечения населения данными врачами-специалистами и установления рациональных нагрузок, способствующих повышению качества оказания специализированной медицинской помощи. Материал, представленный в данной статье, может быть использован при подготовке программы Государственных гарантий по оказанию специализирован-

ной медицинской помощи по профилю “ревматология”.

Заключение

Таким образом, анализ официальных статистических результатов выявил, что в РФ на протяжении последних пяти лет сохраняется стабильная обеспеченность амбулаторно-поликлинического звена врачами-ревматологами на уровне 0,07 на 10 тыс. населения. При этом произошло снижение укомплектованности этими специалистами (-3,2%) и коэффициента совместительства среди врачей (-12,2%), хотя эти параметры имеют отрицательную корреляционную связь между собой. Несмотря на то, что уменьшается число посещений в расчете на 1 должность врача-специалиста (-20,2%), в общей структуре выросла доля посещений по заболеванию (+0,7%).

Среди ФО обращают на себя внимание УФО и ЮФО, имеющие высокую частоту посещений, в т.ч. по заболеванию, при разной обеспеченности и укомплектованности рассматриваемыми врачами.

По пилотным субъектам отмечается сильный разброс данных по всем включенным в анализ параметрам. Тем не менее, можно отдельно выделить

Республику Башкортостан, Краснодарский и Ставропольский края, которые при минимальной обеспеченности врачами-ревматологами имеют самые высокие показатели посещаемости.

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

Литература/References

1. Odinets AV. Primary incidence and structure of classes of illnesses in Stavropol region in 2010-2016. Modern problems of science and education. 2017;5. (In Russ.) Одинец А.В. Первичная заболеваемость и структура классов болезней в Ставропольском крае в 2010-2016 гг. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. <http://www.science-education.ru/article/view?id=26936>.
2. Maslennikova GYa, Oganov RG. Selection of optimal approaches to the prevention of noncommunicable diseases in the framework of international cooperation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
3. Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA3.0 IGO. 116 p. ISBN 978-92-4-156548-6.
4. Maslennikova GYa, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Noncommunicable diseases in the economies of the Asia-Pacific economic cooperation: opportunities for achieving sustainable development goals by 2030. Preventive medicine. 2016;19(5):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Неинфекционные заболевания в экономиках азиатско-тихоокеанского экономического сотрудничества: возможности для достижения целей устойчивого развития к 2030г. Профилактическая медицина. 2016;19(5):4-9. doi:10.17116/profmed20161954-9.
5. Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other noncommunicable diseases in the countries of the Northern Dimension Partnership in the field of health And social Well-being: the choice of priorities and the best methods of their prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):4-10. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в Партнерство Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
6. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, bu country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html, accessed 22 March 2017).
7. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in the subjects of the Russian Federation (2002-2011). Kardiologiya. 2014;3:4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах РФ (2002-2011 гг.). Кардиология. 2014;3:4-9.
8. Oganov RG, Maslennikova GYa. Individual prevention of cardiovascular diseases. position of the European cardiac societies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):4-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.
9. Starodubov VI, Ivanova MA, Bantova MN, et al. Activity and availability of specialists of primary level. Russian Medical J. 2014;6:4-7. (In Russ.) Стародубов В.И., Иванова М.А., Бантьева М.Н. и др. Деятельность и обеспеченность специалистами первичного звена. Российский медицинский журнал. 2014;6:4-7.

Укомплектованность амбулаторно-поликлинических отделений медицинских организаций врачами функциональной диагностики в РФ, 2012-2017гг

Толмачев Д. А.¹, Сон И. М.², Иванова М. А.², Попова Н. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Ижевск; ²ФГБОУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, Россия

Вопросы обеспечения кадрами представляют одну из главных проблем здравоохранения.

Цель. Анализ современной ситуации по укомплектованности врачами функциональной диагностики в РФ.

Материал и методы. Методом описательной статистики проведен анализ данных федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» по укомплектованности врачами функциональной диагностики в разрезе субъектов РФ за период 2012-2017гг.

Результаты. За анализируемый период укомплектованность врачами функциональной динамики в РФ в расчете на число физических лиц на занятых должностях была низкой, хотя наблюдалась положительная динамика. При расчете укомплектованности на число занятых должностей практически во всех федеральных округах показатель был >80,0%, за исключением Южного федерального округа (76,0%).

Заключение. По всем федеральным округам и по стране в целом динамика показателя укомплектованности на число занятых должностей была отрицательной.

Ключевые слова: врачи функциональной диагностики, укомплектованность, медицинские организации, динамика показателей, Российская Федерация, субъекты страны.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):143–149
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-143-149>

Поступила 25/12-2018

Принята к публикации 10/01-2019

Получена рецензия 09/01-2019



Staffing of outpatient departments of medical organizations by doctors of functional diagnostics in the Russian Federation, in 2012-2017

Tolmachev D. A.¹, Son I. M.², Ivanova M. A.², Popova N. M.¹

¹Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk; ²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow, Russia

Staffing issues are one of the main health problems.

Aim. To analyze the current situation in the staffing of functional diagnostics by doctors in the Russian Federation.

Material and methods. The method of descriptive statistics was used to analyze the data of the Federal statistical observation № 30 «Information about the medical organization» on the staffing of doctors of functional diagnostics for the period from 2012 to 2017.

Results. During the analyzed period, the staffing of doctors of functional diagnostics in the Russian was low, although there was a positive trend. In the calculation of staffing for the number of occupied positions in almost all Federal districts, parameter was higher than 80,0%, with the exception of the Southern Federal District (76,0%).

Conclusion. The dynamics of the staffing parameter for the number of occupied positions was negative.

Key words: doctors of functional diagnostics, staffing, medical organizations, dynamics of parameters, Russian Federation, subjects of the country.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):143–149
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-143-149>

Tolmachev D. A. ORCID: 0000-0002-4106-8904, Son I. M. ORCID: 0000-0001-9309-2853, Ivanova M. A. ORCID: 0000-0002-7714-7970, Popova N. M. ORCID: 0000-0002-5049-3638.

Received: 25/12-2018 **Revision Received:** 09/01-2019 **Accepted:** 10/01-2019

АО — автономный(-е) округ(-а), ФО — Федеральный(-ые) округ(-а), ЭКГ — электрокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: truth84@mail.ru

Тел.: +7 (904) 315-28-19

[Толмачев Д. А.* — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-4106-8904, Сон И. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9309-2853, Иванова М. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением "Нормирование труда медицинских работников", ORCID: 0000-0002-7714-7970, Попова Н. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-5049-3638].

Введение

Из методов функциональной диагностики наиболее широко применяется электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, где комплекс QRS и зубец Т имеют важное диагностическое и прогностическое значение. С помощью систематического мониторингирования ЭКГ также выявляется фибрилляция предсердий у пациентов с инсультом, что представляется важным в принятии решения по оказанию медицинской помощи. ЭКГ относится к наиболее часто применяемым методам инструментальной скрининг-диагностики. Для спортсменов этот вид функционального исследования требует разработки и усовершенствования критериев дифференциальной диагностики. В настоящее время уже разработаны методы электрокардиографической визуализации с новыми параметрами, имеющими важное значение в диагностике патологических процессов [1, 2].

С помощью функциональной диагностики проводится оценка толерантности к физической нагрузке, что позволяет прогнозировать риск развития сосудистых проблем и подобрать адекватное лечение. При этом оптимальным является нагрузка продолжительностью до 8-10 мин. Однако для проведения полноценных исследований необходима

рациональная укомплектованность врачами-специалистами [3-7].

Цель исследования — анализ современной ситуации по укомплектованности врачами функциональной диагностики в РФ.

Материал и методы

Методом описательной статистики проведен анализ данных федерального статистического наблюдения № 30 “Сведения о медицинской организации” по укомплектованности врачами функциональной диагностики в разрезе субъектов РФ за период 2012-2017гг.

Результаты

Анализ укомплектованности медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, врачами функциональной диагностики на число физических лиц на занимаемых должностях показал низкую укомплектованность специалистами, хотя в динамике прослеживалась положительная тенденция (таблица 1).

При расчете укомплектованности врачами функциональной диагностики амбулаторного звена на число занятых должностей получено, что во всех Федеральных округах (ФО) укомплектованность

Таблица 1

Укомплектованность врачами функциональной диагностики амбулаторного звена в РФ и ее ФО в 2012-2017гг

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
РФ	45,9	47,0	47,6	49,3	49,8	50,1	9,0
Центральный ФО	44,0	46,5	47,7	50,6	51,5	52,0	18,1
Северо-Западный ФО	45,7	46,4	44,4	45,6	44,9	45,9	0,4
Южный ФО	45,9	47,9	47,3	46,8	50,0	48,8	6,2
Северо-Кавказский ФО	56,4	56,7	54,1	57,2	58,8	59,8	6,0
Приволжский ФО	47,1	47,5	46,5	47,4	48,4	47,8	1,5
Уральский ФО	43,6	44,2	47,8	52,6	50,6	49,5	13,6
Сибирский ФО	44,6	44,5	47,3	48,1	48,0	49,3	10,6
Дальневосточный ФО	44,1	42,3	44,4	45,0	47,0	48,1	9,0

Примечание: расчет приведен на число физических лиц на занятых должностях.

Таблица 2

Укомплектованность врачами функциональной диагностики амбулаторного звена в РФ и ее ФО в 2012-2017гг

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
РФ	88,7	88,6	87,3	86,6	85,2	83,8	-5,5
Центральный ФО	84,3	87,0	87,8	87,3	85,7	83,3	-1,2
Северо-Западный ФО	90,7	88,6	87,8	85,8	83,6	84,0	-7,4
Южный ФО	82,6	84,1	81,3	79,1	78,5	76,0	-8,0
Северо-Кавказский ФО	88,0	89,7	88,5	88,0	85,3	84,7	-3,7
Приволжский ФО	89,7	87,4	84,5	83,4	82,7	81,9	-8,6
Уральский ФО	94,6	94,6	91,0	92,4	92,5	89,8	-5,1
Сибирский ФО	94,6	91,0	90,1	90,5	88,8	87,0	-8,0
Дальневосточный ФО	91,0	90,2	86,4	84,8	83,3	84,5	-7,1

Примечание: расчет проведен на число занятых должностей.

Таблица 3

**Укомплектованность врачами функциональной диагностики
амбулаторного звена в РФ и в ее ФО 2012-2017гг**

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
РФ	45,9	47,0	47,6	49,3	49,8	50,1	9,0
Центральный ФО	44,0	46,5	47,7	50,6	51,5	52,0	18,1
Белгородская область	55,4	60,5	57,3	57,7	50,8	52,6	-5,0
Брянская область	37,7	36,7	28,1	32,2	39,1	38,4	1,8
Владимирская область	40,5	42,0	38,1	33,3	38,7	39,6	-2,1
Воронежская область	52,5	50,6	44,2	46,4	46,1	49,7	-5,4
Ивановская область	43,3	44,3	49,0	46,7	49,7	50,3	16,1
Калужская область	27,1	34,7	31,2	35,5	42,6	42,4	56,5
Костромская область	38,0	33,8	34,7	37,1	31,0	34,1	-10,1
Курская область	49,3	50,7	54,7	57,3	53,8	53,3	8,2
Липецкая область	45,5	43,6	47,3	44,7	44,7	48,0	5,6
Московская область	39,9	40,7	40,9	43,7	46,6	47,7	19,5
Орловская область	25,8	19,5	23,4	23,8	20,9	23,4	-9,2
Рязанская область	48,8	39,6	47,4	46,8	44,0	40,7	-16,6
Смоленская область	62,3	62,5	53,4	52,1	52,9	54,0	-13,4
Тамбовская область	55,9	51,9	52,3	50,4	53,8	65,3	16,8
Тверская область	59,0	51,1	44,3	52,4	57,8	50,9	-13,7
Тульская область	36,8	32,6	37,4	31,7	29,2	28,8	-21,8
Ярославская область	60,2	58,5	58,8	62,0	60,7	57,5	-4,4
г. Москва	43,2	49,8	54,1	63,4	64,5	63,8	47,6
Северо-Западный ФО	45,7	46,4	44,4	45,6	44,9	45,9	0,4
Республика Карелия	48,9	53,0	57,4	60,9	56,9	55,4	13,3
Республика Коми	39,3	45,0	43,2	42,3	35,2	41,5	5,7
Архангельская область без АО	47,1	52,2	54,0	51,8	49,3	44,2	-6,1
Ненецкий автономный округ	40,0	33,3	47,1	38,1	42,1	48,0	20,0
Вологодская область	32,8	32,8	31,1	30,1	30,9	34,3	4,6
Калининградская область	54,2	50,7	35,2	48,6	50,0	39,1	-27,8
Ленинградская область	44,0	50,6	37,8	39,4	37,1	42,9	-2,5
Мурманская область	48,2	45,1	44,0	43,3	41,9	48,6	0,9
Новгородская область	42,5	30,4	34,7	40,9	42,1	45,0	5,8
Псковская область	27,9	26,1	30,9	27,8	30,9	31,6	13,4
г. Санкт-Петербург	49,0	49,1	47,2	48,3	48,3	49,0	0,0
Южный ФО	45,9	47,9	47,3	46,8	50,0	48,8	6,2
Республика Адыгея	32,3	35,6	29,4	29,9	25,7	20,3	-37,0
Республика Калмыкия	60,9	63,8	78,3	74,2	83,7	65,1	6,9
Республика Крым	-	-	56,8	61,7	63,3	59,7	-
Краснодарский край	42,2	46,1	42,1	40,8	42,5	43,9	4,1
Астраханская область	53,6	55,2	66,9	74,6	76,2	74,3	38,7
Волгоградская область	43,0	45,4	46,8	43,8	51,4	47,9	11,5
Ростовская область	49,6	48,2	45,8	46,4	46,8	47,1	-5,1
г. Севастополь	-	-	54,8	53,3	44,9	40,9	-
Северо-Кавказский ФО	56,4	56,7	54,1	57,2	58,8	59,8	6,0
Республика Дагестан	68,5	62,5	64,6	70,9	74,4	74,7	9,0
Республика Ингушетия	38,6	59,0	42,6	32,8	38,1	53,3	38,2
Кабардино-Балкарская Республика	46,3	41,1	49,1	40,3	36,6	46,2	-0,3
Карачаево-Черкесская Республика	65,6	61,1	50,0	54,9	58,6	65,4	-0,4
Республика Северная Осетия-Алания	70,2	71,2	64,9	72,0	71,4	74,6	6,3
Чеченская Республика	19,2	19,5	18,5	41,4	34,7	35,1	82,7
Ставропольский край	59,7	60,6	53,4	53,6	57,1	53,9	-9,7

Таблица 3. Продолжение

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
Приволжский ФО	47,1	47,5	46,5	47,4	48,4	47,8	1,5
Республика Башкортостан	44,4	47,4	46,0	48,9	51,0	51,3	15,4
Республика Марий Эл	44,8	43,1	50,0	49,3	51,4	47,1	5,0
Республика Мордовия	60,5	61,2	67,2	73,8	72,6	72,7	20,2
Республика Татарстан	48,1	48,6	46,4	46,6	46,2	45,2	-6,1
Удмуртская Республика	41,6	39,1	41,7	38,6	41,4	40,3	-3,2
Чувашская Республика	68,8	68,8	59,7	58,5	76,3	60,7	-11,7
Пермский край	44,1	39,5	41,1	42,3	44,3	48,1	9,0
Кировская область	34,1	38,4	47,9	48,3	49,0	48,1	41,1
Нижегородская область	44,0	39,3	40,0	36,5	34,9	34,0	-22,8
Оренбургская область	56,4	56,3	54,1	61,5	60,5	64,8	14,9
Пензенская область	36,8	61,5	65,4	59,6	47,1	45,5	23,5
Самарская область	43,3	41,8	39,8	41,8	42,8	44,8	3,4
Саратовская область	46,9	52,2	49,4	47,8	44,7	45,0	-4,0
Ульяновская область	34,2	33,8	27,3	26,7	35,1	32,0	-6,4
Уральский ФО	43,6	44,2	47,8	52,6	50,6	49,5	13,6
Курганская область	19,4	25,0	24,6	27,7	15,1	16,7	-14,1
Свердловская область	32,4	34,8	41,3	58,7	56,4	56,1	73,2
Тюменская область без АО	70,0	72,6	70,8	64,7	67,4	61,8	-11,7
Ханты-Мансийский АО	51,8	46,7	47,9	49,6	49,6	51,2	-1,1
Ямало-Ненецкий АО	34,4	32,6	36,9	30,1	29,6	30,4	-11,7
Челябинская область	49,2	48,9	50,8	53,2	51,0	48,8	-0,8
Сибирский ФО	44,6	44,5	47,3	48,1	48,0	49,3	10,6
Республика Алтай	29,6	13,3	38,7	35,6	36,4	68,6	131,7
Республика Бурятия	40,8	45,2	42,3	53,1	56,9	46,3	13,4
Республика Тыва	29,3	35,6	51,9	62,2	45,3	55,4	89,0
Республика Хакасия	59,8	58,4	43,3	45,5	54,5	51,9	-13,3
Алтайский край	48,4	47,5	50,1	50,6	49,0	47,8	-1,2
Забайкальский край	54,3	54,4	62,3	58,4	64,2	68,7	26,5
Красноярский край	31,1	32,7	41,5	46,9	46,1	45,7	46,8
Иркутская область	35,6	33,0	36,4	36,5	33,9	35,1	-1,3
Кемеровская область	46,7	43,4	41,9	41,4	38,7	40,6	-13,1
Новосибирская область	49,4	49,7	52,6	49,8	54,4	65,0	31,7
Омская область	46,8	52,3	49,9	55,4	54,9	52,0	11,1
Томская область	51,9	54,8	62,8	57,9	57,0	55,0	6,1
Дальневосточный ФО	44,1	42,3	44,4	45,0	47,0	48,1	9,0
Республика Саха (Якутия)	50,0	55,8	53,6	51,8	57,8	49,4	-1,1
Камчатский край	37,2	33,6	34,3	27,6	25,0	32,3	-13,3
Приморский край	43,8	35,7	42,7	45,5	42,9	44,4	1,5
Хабаровский край	44,9	41,0	41,8	43,0	46,1	46,9	4,4
Амурская область	62,5	65,2	59,7	63,5	68,0	73,7	18,0
Магаданская область	12,7	13,8	12,1	22,7	16,7	25,4	100,0
Сахалинская область	33,3	40,0	44,1	37,1	45,3	46,2	38,6
Еврейская АО	9,5	17,4	32,0	50,0	48,5	43,2	355,2
Чукотский АО	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Крымский ФО	-	-	56,3	59,5	-	-	-

Примечание: расчет проведен на число физических лиц на занятых должностях.

специалистами была >80,0%, за исключением Южного ФО (76,0%).

При сопоставлении занятых и штатных должностей врачей функциональной диагностики в период 2012-2017гг установлено снижение укомплектованности амбулаторного звена изучаемыми специалистами, как в целом по РФ, так и в ФО,

особенно заметно в Приволжском (-8,6%), Южном и Сибирском (по -8,0%) ФО (таблица 2).

Выполнен анализ показателей укомплектованности врачами функциональной диагностики амбулаторного звена в субъектах страны также в расчете на число физических лиц на занятых должностях за период 2012-2016гг.

В расчете на число физических лиц на занятых должностях наблюдается отрицательная тенденция по укомплектованности врачами функциональной диагностики в целом по РФ, так и в 41,2% субъектах, в т.ч. в 10 субъектах Центрального ФО, 3 — Северо-Западного, 2 — Южного, 3 — Северо-Кавказского, 6 — Приволжского, 5 — Уральского, 4 — Сибирского и 2 — Дальневосточного ФО (таблица 3).

Показатели укомплектованности врачами функциональной диагностики амбулаторного звена в РФ и в ее ФО за период 2012-2017гг в расчете на число занятых должностей были существенно выше, чем в расчете на число физических лиц на занятых должностях. В то же время в большинстве субъектов прослеживалась отрицательная динамика (таблица 4).

Таблица 4

Укомплектованность врачами функциональной диагностики амбулаторного звена в РФ и в ее ФО, 2012-2017гг

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
РФ	88,7	88,6	87,3	86,6	85,2	83,8	-5,5
Центральный ФО	84,3	87,0	87,8	87,3	85,7	83,3	-1,2
Белгородская область	99,3	97,3	99,7	98,4	95,4	97,7	-1,6
Брянская область	91,5	90,2	91,8	84,2	89,6	92,3	0,8
Владимирская область	99,5	99,3	97,4	94,9	93,2	89,0	-10,6
Воронежская область	95,3	95,1	93,8	93,0	90,7	89,2	-6,4
Ивановская область	92,1	88,7	88,5	91,2	92,5	91,5	-0,7
Калужская область	94,0	97,4	94,0	93,1	81,4	84,8	-9,7
Костромская область	96,4	94,6	91,3	82,8	74,2	80,5	-16,5
Курская область	86,6	86,2	88,3	84,4	77,6	76,7	-11,5
Липецкая область	86,2	90,5	91,4	89,8	88,1	83,3	-3,3
Московская область	92,0	92,3	90,1	87,8	86,7	86,1	-6,4
Орловская область	74,2	73,0	73,0	75,0	71,6	68,0	-8,4
Рязанская область	86,8	82,8	86,9	78,1	83,9	79,7	-8,2
Смоленская область	93,9	91,4	90,1	90,1	89,5	91,3	-2,7
Тамбовская область	93,3	94,1	90,3	91,7	88,0	87,8	-5,9
Тверская область	88,5	85,5	84,4	84,5	87,7	87,6	-1,0
Тульская область	93,1	95,6	95,1	92,5	94,2	83,3	-10,5
Ярославская область	96,4	98,1	98,7	97,8	98,3	98,2	1,8
г. Москва	75,7	80,8	82,4	82,9	80,2	75,8	0,1
Северо-Западный ФО	90,7	88,6	87,8	85,8	83,6	84,0	-7,4
Республика Карелия	97,8	97,0	98,1	96,4	94,9	94,3	-3,6
Республика Коми	98,4	92,8	95,7	90,7	89,5	94,0	-4,5
Архангельская область без АО	86,7	86,6	85,4	82,5	80,0	71,2	-17,8
Ненецкий АО	100,0	100,0	100,0	90,5	100,0	48,0	-52,0
Вологодская область	91,1	92,4	91,9	95,2	87,0	90,2	-0,9
Калининградская область	92,3	90,0	77,2	81,1	73,3	67,6	-26,8
Ленинградская область	89,6	89,9	85,3	86,4	84,7	87,9	-1,9
Мурманская область	85,9	79,0	82,1	78,3	73,4	79,7	-7,2
Новгородская область	100,0	97,1	99,5	97,8	93,6	92,3	-7,7
Псковская область	75,1	71,9	71,4	80,9	76,4	76,3	1,6
г. Санкт-Петербург	90,7	88,5	87,6	84,0	83,2	84,3	-7,1
Южный ФО	82,6	84,1	81,3	79,1	78,5	76,0	-8,0
Республика Адыгея	96,0	98,0	71,6	83,2	84,4	83,9	-12,6
Республика Калмыкия	83,7	85,1	91,3	90,7	100,0	94,2	12,5
Республика Крым	-	-	75,3	86,0	76,7	83,1	-
Краснодарский край	81,9	82,3	71,1	65,4	64,1	63,8	-22,1
Астраханская область	78,5	81,3	90,3	92,9	94,4	94,7	20,6
Волгоградская область	83,5	84,3	85,7	87,7	86,9	89,3	7,0
Ростовская область	82,6	85,5	88,1	85,8	86,5	72,5	-12,2
г. Севастополь	-	-	79,5	76,0	64,0	69,3	-
Северо-Кавказский ФО	88,0	89,7	88,5	88,0	85,3	84,7	-3,7
Республика Дагестан	91,5	91,3	92,6	93,1	91,4	88,9	-2,8

Таблица 4. Продолжение

Субъекты РФ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2012
Республика Ингушетия	95,2	100,0	66,0	70,5	77,8	71,7	-24,7
Кабардино-Балкарская Республика	88,4	89,7	92,6	89,9	85,4	96,7	9,4
Карачаево-Черкесская Республика	91,4	95,8	94,4	89,5	89,2	98,7	8,0
Республика Северная Осетия-Алания	93,1	95,2	89,9	86,7	91,4	91,8	-1,4
Чеченская Республика	50,5	45,7	54,6	71,6	56,7	60,5	19,9
Ставропольский край	94,3	95,0	90,2	87,8	85,4	80,2	-15,0
Приволжский ФО	89,7	87,4	84,5	83,4	82,7	81,9	-8,6
Республика Башкортостан	88,6	89,8	84,0	87,1	88,5	86,1	-2,8
Республика Марий Эл	77,6	80,8	78,5	82,9	82,4	62,1	-20,0
Республика Мордовия	90,8	88,2	86,2	88,2	92,5	88,4	-2,6
Республика Татарстан	92,9	96,9	96,7	93,6	94,2	95,8	3,1
Удмуртская Республика	99,3	99,1	97,2	93,8	94,3	92,5	-6,8
Чувашская Республика	93,5	82,5	78,5	76,4	71,8	78,7	-15,8
Пермский край	87,2	84,6	85,2	88,1	90,0	89,1	2,1
Кировская область	82,6	82,8	85,3	79,8	69,5	67,7	-18,0
Нижегородская область	89,8	89,9	88,2	86,7	87,1	86,3	-3,9
Оренбургская область	90,4	89,3	90,0	83,7	82,4	86,7	-4,1
Пензенская область	94,7	92,3	90,9	82,2	77,4	62,7	-33,8
Самарская область	83,3	82,2	75,3	77,1	72,0	71,9	-13,7
Саратовская область	91,8	75,2	64,2	65,6	62,0	65,2	-29,0
Ульяновская область	89,1	89,1	87,5	78,1	83,0	76,8	-13,8
Уральский ФО	94,6	94,6	91,0	92,4	92,5	89,8	-5,1
Курганская область	89,8	92,0	83,2	85,1	86,3	78,7	-12,4
Свердловская область	92,0	91,7	86,5	92,8	96,9	94,5	2,7
Тюменская область без АО	98,6	100,0	99,1	94,6	95,6	93,7	-4,9
Ханты-Мансийский АО	95,5	93,5	8,5	90,4	89,3	87,2	-8,7
Ямало-Ненецкий АО	90,6	89,5	83,1	88,7	80,7	79,1	-12,7
Челябинская область	96,7	97,2	95,4	94,1	93,5	91,0	-5,9
Сибирский ФО	94,6	91,0	90,1	90,5	88,8	87,0	-8,0
Республика Алтай	92,6	93,3	93,5	88,9	81,8	97,1	4,9
Республика Бурятия	91,7	73,4	72,5	83,0	82,2	75,4	-17,8
Республика Тыва	75,6	71,1	96,3	84,4	90,6	89,2	18,0
Республика Хакасия	99,2	97,8	98,3	76,5	76,0	85,2	-14,1
Алтайский край	90,8	88,9	87,5	90,3	86,6	82,1	-9,6
Забайкальский край	96,9	93,7	88,9	84,5	86,9	87,7	-9,5
Красноярский край	95,9	96,0	93,2	93,6	87,2	87,2	-9,1
Иркутская область	95,6	90,1	91,7	91,8	92,3	87,4	-8,6
Кемеровская область	99,5	96,8	95,4	96,8	93,2	92,7	-6,8
Новосибирская область	94,8	89,0	86,8	87,0	89,4	87,7	-7,4
Омская область	94,4	93,8	97,3	96,2	95,1	96,2	1,9
Томская область	84,8	78,2	80,5	81,4	82,6	78,6	-7,3
Дальневосточный ФО	91,0	90,2	86,4	84,8	83,3	84,5	-7,1
Республика Саха (Якутия)	100,0	99,1	100,0	95,1	92,8	92,5	-7,5
Камчатский край	96,5	90,7	96,2	91,4	86,6	79,0	-18,1
Приморский край	86,4	85,9	77,5	83,0	81,9	84,6	-2,1
Хабаровский край	89,2	85,0	84,2	79,3	71,3	77,8	-12,8
Амурская область	92,0	96,0	95,2	89,7	94,9	90,2	-2,0
Магаданская область	96,8	100,0	86,4	78,4	87,5	100,0	3,3
Сахалинская область	92,4	92,3	87,5	84,3	87,3	80,8	-12,6
Еврейская АО	90,5	95,7	84,0	87,5	84,8	89,2	-1,4
Чукотский АО	-	100,0	100,0	57,1	83,3	62,5	-
Крымский ФО	-	-	76,4	83,4	-	-	-

Примечание: расчет приведен на число занятых должностей.

В ранговой таблице укомплектованности врачами функциональной диагностики в расчете на число физических лиц на занятых должностях в 2012г лидирующую позицию занимали Республика Северная Осетия-Алания (70,2%), Тюменская область без автономных округов (АО) (70,0%), Республика Карачаево-Черкессия (65,5%), в 2017г — Республики Дагестан (74,7%), Северная Осетия-Алания (74,6%), Мордовия (72,7%) и Амурская область (73,7%). В расчете на число занятых должностей с учетом совместительства наиболее благоприятную позицию занимали Ненецкий АО, Новгородская (100,0%), Кемеровская (99,5%), Владимирская (99,5%), Белгородская (99,3%) области и Республика Хакасия (99,2%), в 2017г — Магаданская (100,0%), Белгородская (97,7%), Омская (96,2%) области и Республики — Карачаево-Черкессия (98,7%) и Алтай (97,1%).

За анализируемый период укомплектованность врачами функциональной динамики в РФ в расчете на число физических лиц на занятых должностях была низкой, хотя наблюдалась положительная динамика. При расчете укомплектованности на число занятых должностей практически во всех ФО показатель был >80,0%, за исключением Южного ФО (76,0%). Однако по всем ФО и по стране в целом динамика показателя укомплектованности на число занятых должностей была отрицательной.

В целом по РФ отрицательная динамика по укомплектованности врачами функциональной диагностики в расчете на число физических лиц на занятых должностях наблюдается в 39 субъектах, в т.ч. 15 — в Центральном ФО, 10 — Северо-Западном, 12 — Приволжском, 4 — Северо-Кавказском, 5 — Уральском, 3 — Южном, 9 — Сибирском и 7 — Дальневосточном ФО.

Литература/References

1. Starodubov VI, Ivanova MA, Bant'eva MN, et al. Operation and security specialists primary care. Russian medical journal. 2014;6:4-7. (In Russ.) Стародубов В.И., Иванова М.А., Бантьева М.Н. и др. Деятельность и обеспеченность специалистами первичного звена. Российский медицинский журнал. 2014;6:4-7.
2. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Balanova YuA, et al. The economic damage of cardiovascular diseases in Russian Federation in 2016. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018;2:156-66. (In Russ.) Дралкина О.М., Концевая А.В., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;2:156-66. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
3. Ivanova MA. Rationing of labor-as the main tool of formation of the staff schedule of out-patient and polyclinic institutions. Modern problems of health and medical statistics. 2014;1:2-14. (In Russ.) Иванова М.А. Нормирование труда — как главный инструмент формирования штатного расписания амбулаторно-поликлинических учреждений. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2014;1:2-14.

Обсуждение

Результаты расчета укомплектованности врачами функциональной диагностики на число занятых должностей были существенно выше, чем при их расчете на число физических лиц на занятых должностях. При этом в большинстве субъектах (в 39 и 62) прослеживалась отрицательная динамика.

Ранжирование субъектов по укомплектованности специалистами по числу физически лиц на занятых должностях показало, что лидирующее место занимали Республика Северная Осетия-Алания, Тюменская область без АО, Чувашская Республика, в конце анализируемого периода — Республики Калмыкия, Чувашия и Астраханская область. В расчете на число занятых должностей с учетом совместительства врачами-специалистами наиболее благоприятная ситуация в Ненецком АО, Республике Калмыкия.

Заключение

В целом по стране за анализируемый период укомплектованность врачами функциональной динамики в расчете на число физических лиц на занятых должностях была низкой, как в ФО, так и по стране в целом, хотя наблюдалась положительная динамика.

При расчете укомплектованности на число занятых должностей практически во всех ФО показатель был >80,0%, за исключением Южного ФО (76,0%). Следует отметить, что при данном расчете показатели существенно выше, чем при расчете на число физических лиц на занятых должностях.

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

4. Ivanova MA. Recommended staff standards-not documents of direct action". Economics of health facilities in questions and answers. 2016;1:12-6. (In Russ.) Иванова М.А. Рекомендованные штатные нормативы — не документы "прямого действия". Экономика ЛПУ в вопросах и ответах. 2016;1:12-6.
5. Ivanova MA. Labor regulation endocrinologist. Healthcare. 2016;2:52-5. (In Russ.) Иванова М.А. Нормирование труда врача-эндокринолога. Здравоохранение. 2016;2:52-5.
6. Son IM, Shipova VM, Ivanova MA, et al. Rationing of work of doctors of out-patient reception at rendering primary medical care. Healthcare. 2014;7:76-85. (In Russ.) Сон И.М., Шипова В.М., Иванова М.А. и др. Нормирование труда врачей амбулаторного приема при оказании первичной медицинской помощи. Здравоохранение. 2014;7:76-85.
7. Vyortkin AL. Continuity ambulatory and hospital stages of medical care. Ambulance surgeon. 2017;6:69-73. (In Russ.) Вёрткин А.Л. Преемственность в работе амбулаторного и стационарного этапов оказания медицинской помощи. Врач скорой помощи. 2017;6:69-73.

Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей

Евсиков Е. М.¹, Вечорко В. И.², Теплова Н. В.¹, Жапуева М. Х.¹, Артамонова Н. Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

Статья содержит информацию о частоте развития синдрома артериальной гипертензии (АГ), характере и причинах его развития у больных периферическим атеросклерозом. АГ у больных хроническими атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей и острой тромботической окклюзией осложняет течение этой патологии. У большинства больных общепринятой является концепция о связи этих форм АГ с атеросклерозом пораженных почечных артерий. В настоящее время нерешенным остается важный практический вопрос о возможном негативном влиянии интенсивной антигипертензивной терапии со значительным снижением артериального давления и усугубления процессов некробиоза в ишемизированной конечности у пациента с острым артериальным тромбозом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периферический атеросклероз, стеноз почечной артерии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):150–155
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-150-155>

Поступила 23/01-2019

Принята к публикации 01/02-2019

Получена рецензия 28/01-2019



Factors and mechanisms of arterial hypertension development in patients with atherosclerosis of lower limb arteries

Evsikov E. M.¹, Vechorko V. I.², Teplova N. V.¹, Zhapueva M. H.¹, Artamonova N. G.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²O. M. Filatov Municipal Clinical Hospital № 15. Moscow, Russia

The article contains information about the frequency of development of arterial hypertension (AH), the features and causes of its development in patients with peripheral atherosclerosis. AH in patients with chronic atherosclerotic diseases of lower limb arteries and acute thrombotic occlusion complicates the course of this pathology. In most patients, the opinion that AH associated with atherosclerosis due to affection of renal arteries is generally accepted. Currently, an important practical question remains about the possible negative impact of intensive antihypertensive therapy with a significant reduction in blood pressure and aggravation of necrobiosis processes in the ischemic limb in a patient with acute arterial thrombosis.

Key words: arterial hypertension, peripheral atherosclerosis, renal artery stenosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):150–155
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-150-155>

Evsikov E. M. ORCID: 0000-0003-3067-0622, Vechorko V. I. ORCID: 0000-0003-3568-5065, Teplova N. V. ORCID: 0000-0002-2678-6609, Zhapueva M. H. ORCID: 0000-0003-3320-3149, Artamonova N. G. ORCID: 0000-0002-1154-6215.

Received: 23/01-2019 **Revision Received:** 28/01-2019 **Accepted:** 01/02-2019

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛПНП — лодыжечно-плечевой индекс давления, ППА — поражение периферических артерий, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска.

Артериальная гипертензия (АГ) как фактор риска (ФР) в развитии периферического атеросклероза

Наличие повышенного артериального давления (АД) у пациентов с хронической АГ большин-

ство исследователей причин периферического атеросклероза считает значимым фактором его развития. По данным авторов объединенного международного североатлантического консенсуса ангиологов TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.feather@yandex.ru, teplova_2000@mail.ru

Тел.: +7 (903) 700-23-21

[Евсиков Е. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3067-0622, Вечорко В. И. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-3568-5065, Теплова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2678-6609, Жапуева М. Х. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-3320-3149, Артамонова Н. Г. — аспирант кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1154-6215].

2007, 2015, наличие АГ увеличивает риск развития периферического атеросклероза у мужчин в 2,5 раза, у женщин — в 3,9 раза [1].

По результатам североамериканского Фремингемского исследования 1970г, наличие АГ $>160/90$ мм рт.ст. увеличивает риск атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей у мужчин в 2,0 раза и в 3,7 раза у женщин, по сравнению с нормотензивными лицами.

Согласно данным выполненного британскими авторами в 2009г мета-анализа 147 рандомизированных исследований констатировали, что у больных с поражением периферических артерий (ППА) имеется высокий риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и, поэтому, при сочетании поражения артерий нижних конечностей с АГ им рекомендуется антигипертензивная терапия с достижением целевого АД $<140/90$ мм рт.ст.

Таким образом, выявление синдрома АГ у больных с атеросклерозом периферических артерий теоретически должно быть частым событием в популяции, ввиду общности механизмов этих видов сердечно-сосудистой патологии, взаимноотягощающих друг друга и увеличивающих риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Однако прямые сведения и статистика по этому вопросу касаются до настоящего времени только информации о частоте ССО.

Данные о частоте и характере ССО у больных периферическим атеросклерозом

Атеросклероз артерий нижних конечностей тяжелое и системное сердечно-сосудистое заболевание населения мира, что демонстрируется результатами обширных клинико-морфологических исследований, выполненных в Европе и Северной Америке в конце 20 — начале 21 столетия. Согласно статистическим данным объединенных Европейских эпидемиологических исследований частота развития облитерирующего атеросклероза в старших возрастных группах (60-90 лет) превышает в странах Западной Европы 18%, при этом клинические проявления патологии сосудов нижних конечностей выявляются только у трети страдающих этой формой патологии [2].

Распространенность этой патологии в Европе составляет по объединенным данным экспертов Европейской Ассоциации Кардиологов ~1 тыс. вновь диагностированных за год случаев на 1 млн населения [3].

Ранее проведенные эпидемиологические исследования в Северной Америке позволили установить, что частота этой патологии составляет в популяции 5-10% и увеличивается в возрастных группах населения >70 лет до 15-20%.

В проспективном исследовании германских авторов в 2006г (Diehm С. И., et al. 2006), была продемонстрирована значимость этого типа патологии, как независимого предиктора повышенной смертности и частоты ССО в течение первых трех лет.

Такой тип сердечно-сосудистой патологии оценивается кардиологами не только как связанный с последствиями ишемии конечностей и последующими осложнениями в виде перемежающейся хромоты и дисфункции конечности, артериального тромбоза, трофических нарушений, критической ишемии, гангрены и необходимости ампутации конечности, но и связи заболевания с мультифокальным течением атеросклеротического поражения. По сведениям экспертов Американской Ассоциации сосудистой хирургии, у пациентов с ангиографическими признаками периферического атеросклероза и клинической симптоматикой хронической ишемии нижних конечностей также диагностировались признаки коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца — в 90% случаев, а данные о наличии церебрального атеросклероза и хронической ишемии головного мозга были получены у ~50% из них.

Заслуживает внимания статистика по оценке начальных, доклинических стадий атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей в исследуемых популяциях населения, полученная с помощью метода ультразвуковой доплерографической диагностики. Оценка соотношения уровней АД на плечевой артерии и артериях голени позволяет с высокой эффективностью и точностью оценивать нарушения артериального кровоснабжения нижних конечностей. Измерение лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИД) является неинвазивным методом диагностики, который позволяет выявить признаки гемодинамически значимых стенозов в магистральных артериях нижних конечностей с показателем чувствительности до 90% и специфичности до 99%. По данным авторов, значения однократно измеренного индекса $<0,8$ или цифра $<0,9$ согласно трем результирующим измерениям, имеет 95% прогностическую точность.

Применяя метод для исследования больших групп населения в городских популяциях, признаки ППА отмечались у 16-19% взрослого населения, и имели сравнительно небольшие различия в сопоставимых по возрасту группах мужчин и женщин. Оценка с помощью показателя скорости распространения пульсовой волны — ЛПИД $<0,9$ по данным ультразвуковой доплерографии, как критерия атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, позволила выявить частоту атеросклеротического поражения сосудов у городского населения в исследовании немецких авторов — в 16,8% у женщин и в 19,8% у мужчин.

В проспективных исследованиях установлено, что даже бессимптомное ППА, диагностированное по низкому ЛПИД, у мужчин сопровождается 20% частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет.

В проспективных исследованиях по оценке диагностической значимости этого ультразвукового метода было отмечено, что уровень ЛПИД позволяет оценить выраженность ППА конечностей, а при значениях $<0,5$ у больных имеется высокий риск развития ССО, приводящих к необходимости ампутации конечностей. Снижение индекса на $>0,15$ является диагностическим признаком снижения перфузии конечности и прогрессирования атеросклеротического поражения.

Измерение ЛПИД было рекомендовано экспертами Европейского общества кардиологов в качестве скринингового метода в группах пациентов высокого риска развития атеросклероза периферических артерий [3].

ЛПИД, определенный методом ультразвуковой доплерографии, со значениями в покое $<0,9$, позволял выявлять стенотические поражения артерий нижних конечностей с чувствительностью до 95% и специфичностью до 99% в проведенных популяционных исследованиях.

Низкий ЛПИД ($<0,9$) указывает на ППА и на выраженный атеросклероз в целом, является предиктором сердечно-сосудистых событий и ассоциирован примерно с двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий, по сравнению с общими показателями в каждой фремингемской категории риска.

В цитируемых проспективных исследованиях было установлено, что даже бессимптомное течение ППА, диагностированное по низкому ЛПИД, у мужчин сопровождается 20% частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет.

Даже наличие адекватной терапии и наблюдения за пациентами с ППА, видимо, не гарантирует у большинства из них наступления стойкой ремиссии заболевания и предотвращение сосудистых осложнений. В Базельском проспективном исследовании (1979) с ангиографическим наблюдением было отмечено, что через 5 лет наблюдения у 63% пациентов с исходно малосимптомным течением атеросклероза артерий нижних конечностей наблюдалось прогрессирование поражения сосудов [4].

В исследовании TASC II (2007), через срок наблюдения 5 лет усиление симптомов перемежающейся хромоты было отмечено у ~25% пациентов, по поводу чего была проведена операция по реваскуляризации конечностей, а у 5% больных развилась критическая ишемия конечности, а “большие” по объему ампутации конечностей были выпол-

нены у 1-3% пациентов с перемежающейся хромотой [5].

При развитии у пациентов с ППА симптомов критической ишемии нижних конечностей, частота ампутаций и летальность больных в течение одного года после установления такого диагноза, при отсутствии хирургических возможностей для выполнения реваскуляризации и органосохраняющих операций предельно высока, и составляет 46% и 54%, а при наличии условий для эндоваскулярной или открытой реконструкции артерий летальность составляет ~30%.

Все исследователи вопроса считают наиболее значимыми ФР в развитии атеросклероза артерий нижних конечностей и ассоциированных с ним АГ и сердечно-сосудистых поражений — пожилой возраст, а среди модифицируемых ФР — курение табака. В контролируемых исследованиях было отмечено, что у курильщиков развитие периферического атеросклероза происходит в среднем на 10 лет раньше, чем при отсутствии такого фактора и показатель частоты ампутаций конечностей по причине формирования критической ишемии у них достоверно выше.

Следовательно, признаки атеросклеротического ППА при исследовании больших групп населения в городских популяциях Европы и Северной Америки выявляются не менее чем у 16-19% взрослого населения в старших возрастных группах, при использовании методов клинической и инструментальной диагностики, они ассоциированы с примерно двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий, по сравнению с общими показателями в каждой фремингемской категории риска. Однако сведения о частоте развития синдрома АГ, характере и причинах его развития у больных с периферическим атеросклерозом в современной литературе имеют лишь фрагментарный характер.

Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных атеросклерозом аорты и периферических сосудов с их кальцинозом

Атеросклероз с кальцинозом аорты и ее крупных ветвей является распространенной патологией в современной популяции взрослого населения в Европе и Северной Америке. Его распространенность в общей популяции колеблется от 18% до 95-98% [6].

К ФР его развития относят, помимо курения, женский пол, дислипидемии, сахарный диабет и почечную недостаточность, также и АГ [7, 8].

Сахарный диабет является одним из наиболее значимых ФР атеросклеротического поражения аорты и артерий нижних конечностей с кальцинозом среднего слоя артериальной стенки [7, 8].

В проспективных исследованиях 2008-2011 гг, координируемых североамериканской кардиологической коллегией, так же как и в близких по направленности исследованиях курируемых европейской группой нуклеарной кардиологии было показано, что увеличение содержания кальция в коронарных сосудах является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и высоконадежным способом деления на различные когорты взрослых лиц, не имеющих клинических проявления ППА, на группы среднего или высокого сердечно-сосудистого риска [9, 10].

Таким образом, атеросклероз с кальцинозом аорты и периферических артерий является значимым ФР в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ССО, в т.ч. АГ, однако сведения о частоте и характере течения последней в доступной литературе пока малочисленны.

Данные о частоте и характере течения АГ у больных периферическим атеросклерозом, осложненным тромботической окклюзией

Частота синдрома хронической АГ у больных с острыми тромбозами артерий конечностей практически не была оценена в имеющихся к настоящему времени больших, рандомизированных исследованиях, которые, в основном, были выполнены в крупных хирургических стационарах.

По результатам немногочисленных пилотных клинических наблюдений у больных с такой патологией было установлено, что АГ диагностируется у большинства пациентов, госпитализированных в хирургический стационар для оперативного восстановления артериального кровотока в конечностях [11, 12]. Результаты были получены авторами на основе анализа >225 случаев у больных в возрасте 45-82 лет с острыми тромбозами артериальных сосудов нижних и верхних конечностей. Более чем у половины пациентов с такой патологией АГ имела тяжелый и резистентный к проводимой антигипертензивной терапии характер, и требовала дополнительно назначения препаратов, корригирующих нарушения липидного обмена.

Предположительными причинами такой высокой частоты выявления синдрома АГ и форм резистентного ее течения исследователи проблемы называют связь с атеросклеротическими поражениями инфраренального отдела аорты и стенозированием почечных артерий [13-15]. Стенотические повреждения артериальных почечных сосудов авторы выявили у 17% исследованных больных, атеросклероз абдоминального отдела аорты у >45% больных [12].

Самыми значимыми факторами в патогенезе эмбологенной окклюзии магистральных артерий конечностей у таких больных могли быть патологические изменения клапанного аппарата левых отделов сердца и пристеночного эндокарда с образова-

нием пристеночных тромбов, фрагментацией тромботических масс. Авторы выявили эхокардиографические признаки дилатации левого предсердия, левого и правого желудочков у 63% пациентов и наличие такого тромбоопасного нарушения ритма сердца, как фибрилляция предсердий — у 80% пациентов, при эмболиях артерий верхних и нижних конечностей [11, 12].

Этиологическими факторами в развитии резистентной АГ у больных с острыми тромбозами артерий конечностей авторы называют также гормональные нарушения при сахарном диабете и дисфункциях щитовидной железы [16, 17].

Тем самым, имеющиеся к настоящему времени немногочисленные данные пилотных исследований, выполненные, в основном, на базе ангиохирургических отделений стационаров, однозначно свидетельствуют о тесной связи атеросклероза артерий нижних конечностей у больных в старших возрастных группах с риском развития тромботических осложнений и АГ тяжелого, резистентного к терапии течения. Значительная часть случаев хронической АГ при этом протекает на фоне атеросклероза почечных артерий и хронических поражений почек. Характер почечных поражений и причины резистентности к проводимой терапии у большинства больных с диагностированным синдромом хронической АГ остаются до настоящего времени не выясненными.

Характер поражения почек и почечных сосудов у больных с атеросклерозом периферических артерий

У больных с ППА отмечается повышение частоты стеноза почечных артерий. Если у пациента с хронической ишемией нижних конечностей характер АГ имеет резистентное течение, наиболее вероятной его причиной может быть значимый стеноз почечной артерии. Поэтому ряд авторов рекомендует проведение почечной ангиографии, при низкой чувствительности к проводимой многокомпонентной антигипертензивной терапии.

Поражение почечных артерий имеет неблагоприятное прогностическое значение как для общей выживаемости, так и для выживаемости, связанной с заболеваниями почек. При этом риск развития ССО и летальность существенно возрастают, а шестилетняя выживаемость без ССО составляет лишь 53%. Более того, частота развития хронической почечной недостаточности в течение 6 лет достигает 27%, а в 18% артерий стеноз в течение 5 лет приводит к окклюзии.

Работ, в которых анализируется частота сочетанного развития стенозов почечных артерий у больных с ППА в разных возрастных группах, в доступной литературе немного. По данным [18], в исследованных группах больных с атеросклеро-

тическим стенозом почечной артерии в возрасте >65 лет, сочетанные сосудистые поражения, в т.ч. ППА у 41%, ишемическая болезнь сердца была обнаружена у 71% больных, поражения сонных артерий — у 38%, аневризма брюшной аорты — у 13%, стеноз второй почечной артерии — у 16% пациентов.

В популяции взрослого населения стран Европы стеноз почечной артерии является причиной АГ у 1-5% пациентов (реноваскулярная АГ). В большинстве наблюдений причиной заболевания служат атеросклеротические изменения в стенке аорты, распространяющиеся на почечные артерии и приводящие к развитию приустьевого эксцентрического сужения, характерного для этого заболевания. <10% всех случаев стенозирования почечной артерии вызваны другими причинами, чаще всего фибромускулярной гиперплазией или васкулитом, которые обычно возникают у пациентов молодого возраста (<40 лет) и поражают преимущественно средний отдел почечной артерии. У пациентов старшей возрастной группы среди причин стеноза почечной артерии преобладает атеросклероз, часто в сочетании со множественными ФР (курение, сахарный диабет, дислипидемия) и изменениями в других сосудистых бассейнах.

Имеются данные о частоте сочетания коронарного атеросклероза с почечными сосудистыми поражениями при резистентном течении у них синдрома АГ. По сведениям крупного исследования, проведенного в североамериканских клиниках у пожилых пациентов с мультифокальным поражением коронарных и почечных артерий, у которых атеросклеротическое поражение сосудов сочеталось с резистентным течением АГ, была проведена оценка частоты и выраженности таких атеросклеротических поражений. В работе [19], была выполнена их ангиографическая верификация (проведена оценка частоты выявления сочетаний коронарного атеросклероза и атеросклеротического поражения почечных артерий). По данным авторов, у пожилых больных с резистентным течением АГ и коронарным атеросклерозом, верифицированным по данным рентгеноконтрастной коронарографии с катетеризацией аорты, достаточно часто — в 20%, имелись признаки одно- или двухстороннего стенозирования почечных артерий >70% просвета сосуда.

Учитывая мультифокальность атеросклеротического ППА, эксперты комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованию повышенного АД при Американской Ассоциации Сердца (2008) рекомендуют у пациентов с признаками периферического или коронарного атеросклероза выполнять исследования по визуа-

лизации почечных артерий для исключения их атеросклеротического поражения.

Нарушение азотовыделительной функции почек, как следствие причин, вызывающих развитие нефросклероза, тесно коррелирует с риском развития ППА. В исследовании сотрудников североамериканского института здравоохранения и питания США, проведенного в 1999-2000гг, было установлено, что частота облитерирующих поражений артерий нижних конечностей в выборке больных в возрасте >40 лет, со снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, составляла 24%, а в сопоставимой группе с нормальными значениями показателя она была в 6,5 раза ниже.

Следовательно, данные цитируемых исследований свидетельствуют о том, что поражения почечных артерий, в основном атеросклеротического характера, могут быть связаны с течением хронической АГ не менее чем у 15-25% больных с атеросклерозом периферических артерий конечностей, в т.ч. осложненным острой тромботической окклюзией. Со сходной частотой выявляются при этой патологии почечные дисфункции со снижением их азотовыделительной функции. Эти нарушения могут быть основными причинами тяжелого и резистентного течения АГ. Для оценки таких факторов в патогенезе тяжелых и резистентных форм АГ у больных с ППА и верификации таких закономерностей требуется проведение дополнительных исследований.

Заключение

АГ у больных с хроническими атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей и острой тромботической окклюзией, осложняет течение этой патологии, возможно, у большинства из них. Причины высокой распространенности синдрома АГ у больных с ППА до настоящего времени называются в литературе только предположительно. Общепринятая концепция о связи этих форм АГ с атеросклеротическим поражением почечных артерий нуждается в дополнительной проверке в клинических исследованиях. Нерешенным остается практический вопрос о возможном негативном влиянии интенсивной антигипертензивной терапии, со значительным снижением АД и усугублением процессов некролиза в ишемизированной конечности у пациентов с острым артериальным тромбозом, и требуют более детального изучения.

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

Литература/References

1. The TASC Steering Committee. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther.* 2015;22:657-71. doi:10.1177/1526602815592206.
2. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J.* 2011;32:2851-906. doi:10.1093/eurheartj/ehq211.
3. Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med.* 2010;15(5):361-9. doi:10.1177/1358863X10378376.
4. Da Silva A, Widmer LK, Ziegler HW, et al. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chronic Dis.* 1979;32:797-803. doi:10.1016/0021-9681(79)90059-6.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
6. Wong ND, Lopez VA, Allison MA, et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):436-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.011.
7. Melnikov NV, Zelinsky VA, Apresyan AY. Predictors and serum markers of abdominal aortic calcification. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2012;44(4):12-7. (In Russ.) Мельников Н.В., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Предикторы и сывороточные маркеры кальциноза брюшной аорты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012;44(4):12-7. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=275062>.
8. Melnikov MV, Zelinsky VA, Zhorina AS, et al. Calcification of the abdominal aorta in peripheral atherosclerosis: risk factors and markers. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2014;16(3):33-8. (In Russ.) Мельников М.В., Зелинский В.А., Жорина А.С. и др. Кальцификация абдоминальной аорты при периферическом атеросклерозе: факторы риска и маркеры. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;16(3):33-8. <https://cyberleninka.ru/article/n/kaltsifikatsiya-abdominalnoy-aorty-pri-perifericheskom-ateroskleroze-faktory-riska-i-markery>.
9. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010;122:584-636. doi:10.1161/CIR.0b013e3182051b4c.
10. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32:1986-93. doi:10.1093/eurheartj/ehq235.
11. Evisikov EM, Teplova NV, Maytesyan DA, et al. The nature of hypertension in patients with aortic atherosclerosis with acute thrombotic occlusion syndrome. *Kardiologiya.* 2017;10:89-91. (In Russ.) Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Майтесян Д.А. и др. Характер артериальной гипертензии у больных атеросклерозом аорты с синдромом острой тромботической окклюзии. Кардиология. 2017;10:89-91. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-14-18.
12. Vechorko VI, Teplova NV, Evisikov EM. The frequency and causes of arterial hypertension in patients with acute thrombotic occlusion in atherosclerosis of lower limb arteries. *National Congress of Therapists. Moscow, November 21-23, 2018;28-9.* (In Russ.) Вечорко В.И., Теплова Н.В., Евсиков Е.М. и др. Частота и причины артериальной гипертензии у больных с острой тромботической окклюзией при атеросклерозе артерий нижних конечностей. В сб. Национальный конгресс терапевтов. Москва, 21-23 ноября 2018;28-9. https://www.rnmot.ru/public/files/events/7/774/Cover_tez_NKT.pdf.
13. Teplova NV, Lyusov VA, Oganov RG, et al. Nephrogenic factors for the formation of resistance to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;6:590-4. (In Russ.) Теплова Н.В., Люсов В.А., Оганов Р.Г. и др. Нефрогенные факторы формирования резистентности к гипотензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;6:590-4. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-590-594.
14. Evisikov EM, Teplova NV, Sharipov RA, et al. The nature of the pathology of the kidneys in patients with arterial hypertension resistant to therapy course. *Collection of theses of the X National Congress of Physicians.* 2015; 62. (In Russ.) Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Шарипов Р.А. и др. Характер патологии почек у больных артериальной гипертензией резистентного к терапии течения. Сборник тезисов X национального конгресса терапевтов. 2015;62. https://congress.rnmot.ru/public/files/events/2/261/Cover_tez_NKT.pdf.
15. Teplova NV. Resistant forms of primary arterial hypertension. *A guide for doctors.* Ed. Litterra. M. 2016;110 p. (In Russ.) Теплова Н.В. Резистентные формы первичной артериальной гипертензии. Руководство для врачей. Изд. Литтерра. М. 2016; 110 С. ISBN 978-5-4235-0237-9.
16. Teplova NV, Lyusov VA, Oganov RG, et al. Resistance to antihypertensive therapy in patients with hypertension. The value of renal and hemodynamic factors. *Ural Medical J.* 2015;10:126-32. (In Russ.) Теплова Н.В., Люсов В.А., Оганов Р.Г. и др. Резистентность к гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью. Значение почечных и гемодинамических факторов. Уральский медицинский журнал. 2015;10:126-32. <http://www.urmj.ru/archive/2015/85>.
17. Teplova NV, Evisikov EM, Zhapueva MKh. Condition of hormonal function and form of thyroid gland pathology in patients with primary arterial hypertension and resistance to antihypertensive therapy. *Collection of theses of the Russian National Congress of Cardiology "Russian Cardiological Society in the year of the fight against cardiovascular diseases in Russia" 2015. P.611.* (In Russ.) Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Жапуева М.Х. Состояние гормональной функции и формы патологии щитовидной железы у больных первичной артериальной гипертензией и резистентностью к гипотензивной терапии. Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов "Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России" 2015. С.611. http://scardio.ru/content/activities/2015/Tezisy_moscow_2015.pdf.
18. Bates MC, Campbell JE, Stone et al. Factors affecting long-term survival following renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:1037-43. doi:10.1002/ccd.21121.
19. Agel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, et al. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens.* 2003;21:1157-62. doi:10.1097/01.hjh.0000059047.65882.00.

Отношение к здоровью и профилактике заболеваний — как показатель общественного здоровья

Сенаторова О. В., Кузнецов В. А., Труфанов А. С.

Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Тюмень, Россия

Целью представленного обзора явились обобщение и анализ ряда популяционных исследований, посвященных изучению отношения к здоровью и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний как жизненной позиции человека, от которой зависит общественное здоровье. В статье рассматривается самооценка здоровья как независимого предиктора заболеваемости в гендерном и возрастном аспектах, а также подчеркивается, что самооценка здоровья является многомерным индикатором самочувствия человека, который формируется под комплексным влиянием поведенческих, психологических особенностей индивидуума и его социально-экономического статуса; уделяется внимание отношению пациентов к лечению и медицинской активности, в частности сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: отношение к здоровью, самооценка здоровья, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, отношение к лечению, медицинская активность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):156–160
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-156-160>

Поступила 29/06-2018

Принята к публикации 12/09-2018

Рецензия получена 30/08-2018



Attitude to health and disease prevention of as a parameter of public health

Senatorova O. V., Kuznetsov V. A., Trufanov A. S.

Tyumen Cardiology Research Center. Tyumen, Russia

The aim of this review was to summarize and analyze a number of population-based studies about attitudes to health and the prevention of cardiovascular diseases as a person's life position. The article discusses the self-assessment of health as an independent predictor of morbidity in terms of gender and age, and also emphasizes that self-assessment of health is a multidimensional parameter of a person's well-being. Attention is paid to the attitude of patients to treatment and medical activity, in particular cardiovascular diseases.

Key words: attitude to health, health auto-evaluation, prevention of cardiovascular diseases, attitude to treatment, medical activity.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):156–160
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-156-160>

Senatorova O. V. ORCID: 0000-0001-7450-2888, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Trufanov A. S. ORCID: 0000-0003-2905-9287.

Received: 29/06-2018 **Revision Received:** 30/08-2018 **Accepted:** 12/09-2018

ЗОЖ — здоровый образ жизни, СОЗ — самооценка здоровья, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Актуальность проблемы осознанного отношения к своему здоровью обусловлена с одной стороны ее медико-социальным характером: качеством работоспособных кадров, экономического потенциала и обороноспособности страны, а с другой — важным значением сохранения здоровья для воспроизводства населения. В последние годы наблюдается рост депопуляции, ухудшение положения взрослого населения и подрастающего поколения, ухудшение качества жизни

и условий для получения образования, насаждение средствами массовой информации рискованного стиля жизни, рост правонарушений, что в совокупности осложняет процесс осознанного участия в здоровом образе жизни (ЗОЖ) и требует активизации государственной политики, в т.ч. в сфере профилактики здоровья [1, 2].

Выбор жизненной позиции в плане своего здоровья, способствующей его сохранению и укреплению, непосредственно определяется

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Olga_senatorova@mail.ru

Тел.: +7 (904) 875-70-23

[Сенаторова О. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7450-2888, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Труфанов А. С. — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2905-9287].

уровнем культуры человека, суммой знаний и жизнеутверждающих установок. Совокупность целенаправленных действий на повышение адаптивных возможностей индивида способствует благоприятному формированию психосоматического здоровья [3]. Низкая валеологическая грамотность и гигиеническая культура населения, отсутствие осознанной необходимости заботиться о своем здоровье, недостаточное формирование навыков ЗОЖ ведут к быстрому истощению ресурсов организма, преждевременному старению и заболеваниям [4-6].

Исследователи рассматривают изучение самооценки здоровья (СОЗ) с позиции самосохранительного поведения, которое определяют как совокупность сознательно совершаемых действий, детерминированных потребностью сохранения оптимальных параметров собственной жизнедеятельности [7, 8]. Результаты проведенного исследования установили значимое влияние самосохранительных компонентов на СОЗ. Наличие саморазрушающих практик увеличивает риск ухудшения СОЗ [6]. Показано, что СОЗ коррелирует с появлением нескольких хронических заболеваний [9].

СОЗ в популяционном исследовании показала себя как достоверный показатель здоровья индивидов, независимый предиктор заболеваемости и инвалидности, способный прогнозировать смертность. Еще Гиппократ дал определение здоровью как субъективно-психологическому ощущению. Интересным является факт, при определении истинного состояния здоровья, субъективные оценки априори не могут быть полностью надежными. Была обнаружена довольно высокая степень соответствия СОЗ и объективной характеристики здоровья, выявленной в результате различных исследований, в частности, путем сравнения СОЗ и данных медицинских карт — совпадение зафиксировано в 70-80% случаев. СОЗ является важным психосоциальным вектором, определяющим состояние здоровья и его динамики несмотря на то, что включает определенную долю субъективизма [10-13]. СОЗ имеет всесторонний характер, и отражает не только физическое состояние респондента, но и его психологическое состояние, а также социальное благополучие [14, 15]. Для оценки своего здоровья особенно важны социально-экономические характеристики [16, 17].

В исследовании 2016г [2] выявлены основные детерминанты СОЗ жителей России, которые включали как базовые характеристики социально-экономического статуса, поведенческих факторов и отношения к собственному здоровью, так и характеристики социального статуса, удовлетворенностью жизнью и материальным положением. Выполненный анализ показал, что СОЗ является многомерным индикатором самочувствия человека, и фор-

мируется под комплексным влиянием факторов: поведенческих, психологических и социально-экономического статуса [2].

Ряд отечественных эпидемиологических исследований посвящен изучению отношения к своему здоровью в различных группах населения, в т.ч. в гендерном отношении [18-20]. По данным некоторых из них, женщины более пессимистично оценивали свое здоровье во всех возрастных группах от 25 до 64 лет [19, 20]. Среди трудоспособного населения показатель низкой СОЗ определялся у 27% мужчин и у 22% женщин [21]. В эпидемиологических исследованиях при изучении взаимоотношения распространенности ишемической болезни сердца и отношения обследованных к своему здоровью было зарегистрировано увеличение негативной СОЗ при наличии ишемической болезни сердца [18].

В большинстве исследований было выявлено позитивное субъективное отношение населения к проверке здоровья с профилактической целью [22]. Только <10% лиц мужского и женского пола считали, что достаточно заботятся о своем здоровье. Преимущественно мужчины верят в возможность современной медицины предупредить все или большинство заболеваний сердца, а среди женской популяции верят в такую возможность всего 22% [19, 20].

По результатам исследования среди участников профилактической акции распространенность высокой СОЗ среди респондентов была относительно выше, чем в общей популяции, что возможно объясняется участием в подобного рода акциях населения, осознающего важность здоровья и имеющего нереализованную потребность в контакте с медицинскими специалистами. В возрастной категории 35-44 лет наблюдалась высокая СОЗ по сравнению с лицами 45-54 лет и отсутствие информированности в 100% случаев об уровне холестерина. Также в возрастной категории 35-44 лет наблюдалась наименьшая потребность в обучающих профилактических услугах [22].

Надо отметить, что события, происходящие в обществе, находят различный отклик в мужском и женском самочувствии в силу неодинаковых психологических и физиологических реакций. Гендерные отличия накладывают особенности на развитие индивидуального здоровья и отношение к нему. Продолжительность жизни среди мужчин с низкой самооценкой здоровья была на 10 лет, а среди женщин на 9 лет меньше, чем у остальных [23]. При анализе гендерных особенностей СОЗ по результатам многочисленных социологических исследований установлено, что женщины оценивают свое здоровье ниже, чем мужчины. Это подтверждается данными медицинской статистики в популяционных исследованиях: мужчины показали тенденцию к большей

распространенности высокой СОЗ, чем женщины [19, 20, 23]. Более низкая СОЗ женщинами по сравнению с мужчинами определяет основные стратегии их поведения, в большей степени нацеленные на поддержание и укрепление здоровья и отличающиеся более выраженной, чем у мужчин самосохранительной направленностью [13].

В соответствии с данными о субъективной оценке здоровья населения в возрасте ≥ 50 лет, проживающего в Дании, Швеции и Швейцарии, ~50% датских респондентов и >40% шведских и швейцарских респондентов оценивают свое здоровье как хорошее и отличное. Аналогичные доли для Франции, Германии, Италии и Испании составляют ~20%, что ближе к представленным авторами данным [24].

Можно отметить некоторые закономерности в распределении ответов респондентов о СОЗ в “Исследовании глобального старения и здоровья взрослых” (SAGE — WHO Study on global AGEing and adult health), проведенном в России за 2007–2010 гг под руководством Всемирной организации здравоохранения. Эти закономерности подтверждены в различных других работах:

- с увеличением возраста снижаются доли лиц, констатирующих у себя отличное и хорошее здоровье, а указавших на плохое и очень плохое здоровье — возрастают. СОЗ у мужчин выше, чем у женщин во всех возрастных группах.

Почти две трети населения в возрасте ≥ 50 лет оценили свое здоровье как удовлетворительное и 22% сообщили о плохом состоянии здоровья. Женщины чаще отмечали плохое состояние здоровья — 25,7% vs 16,1% среди мужчин; более половины людей старшего поколения, ≥ 80 лет, оценили свое здоровье как плохое или очень плохое, среди более молодых — только ~10%. Необходимо отметить, что ~5% респондентов в возрасте 70–79 лет и 3% в возрасте ≥ 80 лет оценили свое здоровье как хорошее или очень хорошее [25].

При изучении СОЗ при обращении населения в региональный диагностический центр в целом 68,9% пациентов были удовлетворены состоянием своего здоровья, а 16,5% отметили как плохое [26].

Среди важных компонентов самосохранительного поведения выделяют и медицинскую активность [8]. Известно, что одним из факторов риска обострений заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (ССЗ), является невыполнение медицинских рекомендаций. При изучении результатов научных исследований, проведенных в контексте эпидемиологических и профилактических программ, было показано, что медицинская активность населения является необходимым условием для снижения ССЗ и смертности в популяции [27]. Одним из ведущих факторов обострения ССЗ является неадекватное физическому состоянию поведе-

ние больного, игнорирующего медицинские рекомендации в отношении лечения и образа жизни. По результатам популяционных исследований было показано, что низкая СОЗ определила ухудшение функционального статуса респондентов и потребности в медицинских услугах [28].

Анализ самооценки потребности в лечении среди мужчин пенсионного возраста, поступивших на стационарное лечение, позволил установить, что в большей половине случаев нуждаются в лечении в связи с заболеваниями нервной системы — 71,2% пациентов, из них 65,4% в стационарном и 5,8% в амбулаторном, и сердечно-сосудистой системы — 79,6% пациентов, из них 69,9% в стационарном и 9,7% в амбулаторном лечении. При изучении самооценки потребности в лечении женщин пенсионного возраста было выявлено, что 77,6% респондентов считают, что нуждаются в лечении в связи с заболеваниями нервной системы — 71,3% в стационарном и 6,3% в амбулаторном, а 72,1% респондентов в связи с ССЗ — 60,3% в стационарном и 11,8% в амбулаторном [29].

В динамическом когортном исследовании на основе изучения модели профилактики ССЗ, которая сочетала индивидуальные и популяционные подходы, было показано ее влияние на смертность от всех причин и ССЗ при оценке в соответствии с принципом намерения лечится [30].

Установлено, что регулярное наблюдение у врача по поводу хронических заболеваний, полнота информирования пациента врачом оказывают положительное влияние на приверженность выполнению врачебных рекомендаций. У пациентов платных медицинских центров была отмечена очень низкая приверженность выполнению врачебных рекомендаций. При изучении отношения пациента к лечению, приверженности лечению, предшествовавшей госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом было выявлено, что 44,1% ($n=120$) пациентов были приверженными лечению, у 51,8% ($n=141$) приверженность расценивалась как неудовлетворительная и 4,1% ($n=11$) не дали ответа на вопросы теста. Лица молодого возраста были более привержены рекомендациям врача. По мнению 46% ($n=125$) пациентов получение подробной информации по заболеванию и о методах его лечения является эффективной мерой, способной улучшить приверженность лечению. Среди важных причин 32 (11,8%) пациента отметили снижение цен на медикаменты. Лишь немногие (4%) из респондентов выразили желание более тщательного отношения к их здоровью со стороны лечащего врача, а 2% респондентов считали, что поможет в улучшении приверженности терапии качественное улучшение организации медицинской помощи [31].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения приверженность лечению — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни по рекомендациям врача или другого медицинского работника. Приверженность терапии пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительной терапии, является самой актуальной проблемой на современном этапе. По результатам эпидемиологического исследования населения 9 регионов РФ ($n=5563$) приверженность лечению антигипертензивными препаратами у женщин с артериальной гипертензией выше, чем у мужчин — 60,9% vs 39,5% [32]. Общеизвестно, что серьезные последствия для здоровья может повлечь низкая приверженность лечению, которая часто обусловлена низкой мотивацией к изменению образа жизни, отсутствием приоритетной позиции по отношению к собственному здоровью, низкой информированностью по факторам риска, недоверчивым отношением к рекомендациям лечащего врача [33].

Таким образом, отношение к своему здоровью определяет жизненная позиция человека, от выбора которой зависит индивидуальное здоровье. И если ранее общепринятой нормой в социуме считалось пассивное отношение к индивидуальному здо-

ровью, а забота о нем являлась прерогативой государства, то на современном этапе — это сфера ответственности граждан, а затем уже системы здравоохранения и государства. Поскольку индивидуальное здоровье формирует общественное здоровье, то наиболее важным считается изменение менталитета и образа жизни, активное отношение к своему здоровью с применением здоровьесберегающих технологий. Поддержание общественного здоровья — это сфера ответственности государства в первую очередь, а затем уже системы здравоохранения [34]. Следовательно, изменению образа жизни и формированию валеологической направленности в отношении общественного здоровья граждан способствует создание ряда государственных профилактических программ: с доступным фитнесом, СПА-процедурами, велнесс и санаторно-курортным лечением. Государству необходимо учитывать важность влияния на здоровье граждан социально-экономического статуса и для повышения уровня здоровья населения проводить политику, направленную на повышение индивидуальных возможностей человека: получение образования, реализация в профессии и гарантированный доход.

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

Литература/References

1. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2015 года <http://www.demoscope.ru/weekly/znig/konceptiya/konceptiya25.html> [19 January 2018].
2. Kaneva MA. Socio-economic, behavioral and psychological determinants of the russian population's self-reported health assessment. *National Interests: Priorities and Security*. 2016;6:158-71. (In Russ.) Канева М.А. Социально-экономические, поведенческие и психологические детерминанты самооценки здоровья россиян. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. 2016;6:158-71.
3. Kazin EM, Ptahina YA, Krasnoshlikova OG, et al. The interactions between the psycho-pedagogical and medico-social characteristics and the formation of social experience of senior pupils of boarding schools. *Journal of Kemerovo State University*. 2016;(4):142-51. (In Russ.) Казин Э.М., Птахина Ю.А., Красношлыкова О.Г. и др. Особенности взаимосвязей между психолого-педагогическими и медикосоциальными характеристиками и формированием социального опыта старшеклассников интернатных учреждений. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2016;(4):142-51. doi:10.21603/2078-8975-2016-4-142-151.
4. Sviridova IA. Medico-social determinants of improving the quality of life of student youth (on the example of university students in the Kemerovo region). *Tomsk State University Journal*. 2009;325:213-6. (In Russ.) Свиридова И.А. Медикосоциальные детерминанты повышения качества жизни студенческой молодежи (на примере студентов вузов Кемеровской области). *Вестник Томского государственного университета* 2009; 325:213-6.
5. Kuzmina YV, Zalevskij GV. Health in the structure of values system of students. *Siberian Journal of Psychology*. 2010;38:20-3. (In Russ.) Кузьмина Ю.В., Залевский Г.В. Здоровье в структуре системы ценностей студенческой молодежи. *Сибирский психологический журнал*. 2010;38:20-3.
6. Shabunova AA, Korchagina PS. The impact of self-preserving components of behavior on the presense of chronic diseases and health self-reports in the population. *Public health of the Russian Federation*. 2014;3(58):40-3. (In Russ.) Шабунова А.А., Корчагина П.С. Влияние самосохранительных компонентов на наличие хронических заболеваний и самооценку здоровья населения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014;3(58):40-3.
7. Shipunova TV, Kovaleva AA. Behavior in health in the context of anomalous adaptation. *Vestnik of the St. Petersburg University*. 2011;2(12):343-50. (In Russ.) Шипунова Т.В., Ковалева А.А. Поведение в сфере здоровья в контексте аномического приспособления. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011;2(12):343-50.
8. Kalachikova ON, Korchagina PS. Main trends in the self-preservation behavior of the population of the region. *Problems of territorial development*. 2012;5:72-82. (In Russ.) Калачикова О.Н., Корчагина П.С. Основные тенденции самосохранительного поведения населения региона. *Проблемы развития территорий*. 2012; 5:72-82.
9. Ekenga V, Skomo M. Impact of Pharmacist Obesity Diagnosis Education on Patient Self-Rated Health and Health Behavior: A Pilot Study. *Journal of Obesity and Chronic Diseases*. 2017;2(1):39-42. doi:10.17756/jocd.2017-007.
10. Kisilitsina OA. Determinants of adolescents' health. Social aspects of population health. 2011;3(19): Electronic scientific journal № ФС77-28654. <https://cyberleninka.ru/article/n/determinanty-zdorovya-podrostkov-v-rossii> [17 January 2017]. (In Russ.) Кислицына О.А. Детерминанты здоровья подростков. Социальные аспекты здоровья населения. 2011;3(19): Электронный научный журнал № ФС77-28654. <https://cyberleninka.ru/article/n/determinanty-zdorovya-podrostkov-v-rossii> [17 January 2017].
11. Podsvirova TE. Determination of the incidence of various categories of the population by questionnaire method. *Health Manager*. 2010;11:25-30. (In Russ.) Подсви́рова Т.Е. Определение заболеваемости различных категорий населения методом анкетирования. *Менеджер здравоохранения*. 2010;11:25-30.
12. Alekseenko SN, Drobot EV. Category viability and quality of life among students of medical school in conjugation with the self-assessment of health aspect. *Family doctor*. 2014;2:41-4. (In Russ.) Алексеевко С.Н., Дробот Е.В. Категории жизнестойкости и качества жизни у студентов медицинского ВУЗа в сопряженности с самооценкой здоровья. *Земский врач*. 2014;2:41-4.
13. Pautova NI, Pautov IS. Gender characteristics of health selfassessment and perception as socio-cultural value (Based on the data of 21st round of RLMS-HSE). *Woman in Russian society*. 2015;2(75):60-75. (In Russ.) Пайтова Н.И., Пайтов И.С. Гендерные особенности самооценки здоровья и его восприятия как социокультурной ценности (По данным 21-й волны RLMS-HSE). *Женщина в российском обществе*. 2015;2(75):60-75.
14. Au N, Johnston DW. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? *Social Science and Medicine*. 2014;121:21-8. doi:10.1016/j.socscimed.2014.10.007
15. Jefferson PN, Pryor FL. Does Labor Market Status Influence Self-Assessed Health? *International Advances in Economic Research*. 2013;20(1):45-56. doi:10.1007/s11294-013-9451-y.

16. Kim Y. The Dynamics of Health and its Determinants Among Elderly in Developing Countries. *Economics and Human Biology*. 2015;19:1-12. doi:10.1016/j.ehb.2015.06.001.
17. Akimova EV, Kuznetsov VA, Gafarov VV, et al. Awareness, self-assessment of health, association with coronary heart disease in an open population of the mid-urbanized city of Western Siberia. Tyumen: TyumGNGU, 2013. 108 p. (In Russ.) Акимова Е. В., Кузнецов В. А., Гафаров В. В. Информированность, самооценка здоровья, ассоциации с ишемической болезнью сердца в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. Тюмень: ТюмГНГУ, 2013. 108 с. ISBN 978-5-9961-0866-4.
18. Akimova EV, Kayumova MM, Gakova EI, et al. The relationship between the prevalence of coronary heart disease and the relationship to one's health and prevention in the male population of Tyumen. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):50-4. (In Russ.) Акимова Е. В., Каюмова М. М., Гакова Е. И. и др. Взаимосвязь распространенности ишемической болезни сердца и отношения к своему здоровью и профилактике в мужской популяции г. Тюмени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(3):50-4. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-50-54.
19. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, HAPIEE project). *Therapeutic archive*. 2015;1:14-26. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. В., Гагулин А. В. и др. Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная", HAPIEE). Терапевтический архив. 2015;1:14-26. doi:10.17116/terarkh201587114-26.
20. Alieva LA. Self-assessment of health and lifestyles of workers in industrial enterprises. *Preventive Medicine*. 2010;1:29. (In Russ.) Алиева Л. А. Самооценка здоровья и образ жизни работников промышленных предприятий. Профилактическая медицина. 2010;1:29.
21. Indukaeva EV, Makarov SA, Gruzdeva OV, et al. Evaluation of the quality of life, psychological status and adherence to treatment and prevention in patients of the territorial polyclinic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):50-5. (In Russ.) Индукаева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В. и др. Оценка качества жизни, психологического статуса и приверженности к лечению и профилактике у пациентов территориальной поликлиники. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):50-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
22. Kaveshnikov VS., Serebryakova IA, Trubacheva IA. Health attitudes, their parameters, and self-esteem health in participants of the preventive effort. *Siberian Journal of Medicine*. 2014;29:115-22. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова И. А., Трубачева И. А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. Сибирский медицинский журнал. 2014;29:115-22.
23. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Russian doctors' health. *Clinico-epidemiological analysis*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6):28-32. (In Russ.) Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. и др. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):28-32.
24. Mackenbach JP. Physical Health. *Health, Ageing and Retirement in Europe*. Mannheim Research Institute for the Economic of Aging. 2005;82-8.
25. Maksimova TM, Lushkina NP. Russian Academy of Medical Sciences. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health*. 2014;1:172-8. (In Russ.) Максимова Т. М., Лушкина Н. П. Закономерности формирования самооценок здоровья в различных группах населения. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2014;1:172-8.
26. Tomchuk AL, Bravve Yul, Babenko AI. Recourse of the population in the regional diagnostic center and self-assessment of health. *Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of the National Research Institute of Public Health*. 2012;2:32. (In Russ.) Томчук А. Л., Бравве Ю. И., Бабенко А. И. Обращаемость населения в региональный диагностический центр и самооценка здоровья. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. 2012;2:32.
27. Rowlands PG, Mehay A, Hampshire S, et al. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ*. 2013;3:503-18. doi:10.1136/bmjopen-2012-001503.
28. Goldman N, Gleit DA, Chang MC. The role of clinical risk factors in understanding self-rated health. *Ann Epidemiol*. 2004;14(1):49-57. doi:10.1016/s1047-2797(03)00077-2.
29. Turovskaya EV. The state and prospects of medical and social studies of self-evaluation of health in patients of retirement age. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;4(7):246-8. (In Russ.) Туровская Е. В. Состояние и перспективы медико-социальных исследований самооценки здоровья пациентами пенсионного возраста. Астраханский медицинский журнал. 2012;4(7):246-8.
30. Blomstedt Y, Norberg M, Stenlund H, et al. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990-2006. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009651. doi:10.1136/bmjopen-2015-009651.
31. Lukina YV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Assessing factors that form patient's attitude to treatment preceding hospitalization for acute coronary syndrome (data of questionnaire within the LIS register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):472-81. (In Russ.) Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и др. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(5):472-81. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-472-481.
32. Boytsov SA, Balanova JuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4.
33. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. 2008;4(1):269-86. doi:10.2147/TCRM.S1458.
34. Sharabichev YuT. Public health of nation and individual health of a person. *International reviews: Clinical practice and health*. 2015;3:88-107. (In Russ.) Шарабичев Ю. Т. Общественное здоровье нации и индивидуальное здоровье личности. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015;3:88-107.

Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.²

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия. Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск, Россия

Ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2 типа. Одним из широко обсуждаемых феноменов, возникающих при анализе ассоциации ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их осложнениями и смертностью, является феномен «гетерогенности фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска». В настоящее время выделено два основных фенотипа — метаболически здоровое и метаболически нездоровое ожирение, первый из которых характеризует пациентов с избыточным весом и ожирением в отсутствии ассоциированных метаболических нарушений. Вместе с тем сегодня широко обсуждается не только целесообразность выделения, но и существование этого фенотипа как такового. В статье приводится обзор существующих подходов к верификации метаболических

фенотипов ожирения и информации, касающейся вопросов эпидемиологии и ассоциации метаболически здорового ожирения с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, а также обсуждаются факторы, определяющие характер фенотипа ожирения.

Ключевые слова: фенотип ожирения, метаболически здоровое ожирение, висцеральное ожирение, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):161–167
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-161-167>

Поступила 17/05-2018

Принята к публикации 24/08-2018

Рецензия получена 02/07-2018



Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.²

¹Industrial hospital of the Federal Security Service Administration of Russia in the Republic of Karelia. Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University. Petrozavodsk, Russia

Obesity is associated with numerous metabolic disorders, the development and progression of a wide range of conditions and diseases, primarily cardiovascular disease and type 2 diabetes. One of the widely discussed phenomena of the association of obesity with cardiovascular diseases, their complications and mortality is the phenomenon of “heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk”. Currently, two main phenotypes have been identified — metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity. At the same time, not only the expediency of separation, but also the existence of this phenotype is widely discussed today. The article provides an overview of existing approaches to the verification of metabolic phenotypes of obesity and data relating to the epidemiology and the association of metabolically healthy obesity with the risk of cardiovascular diseases and death, and also discusses the factors that determine the features of the obesity phenotype.

Key words: obesity phenotype, metabolically healthy obesity, visceral obesity, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):161–167
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-161-167>

Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0003-1685-1777.

Received: 17/05-2018 **Revision Received:** 02/07-2018 **Accepted:** 24/08-2018

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МЗНВ — метаболически здоровые с нормальным весом, МЗО — метаболически здоровое ожирение, МНЗО — метаболически нездоровое ожирение, МС — метаболический синдром, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Ожирение в настоящее время приобрело характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2015г ~1,9 млрд человек в мире имели избыточный вес и ~600 млн

человек — ожирение, при этом каждое десятилетие наблюдается рост индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 0,4 кг/м² у мужчин и на 0,5 кг/м² у женщин [1].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 403-19-48; +7 (8142) 738-848

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А. — к. м. н., начальник терапевтического отделения стационара, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилова О. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-1685-1777].

Рассматриваемое как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание и проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями, развитием и прогрессированием широкого спектра состояний и заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2 типа [2], что в сочетании с обозначенной проблемой роста распространенности, определяет его как одну из главных проблем общественного здравоохранения, вносящей существенный вклад в преждевременную смертность, увеличивающей расходы на медицинскую помощь и ухудшающей качество жизни пациентов [3].

Этими фактами объясняется резкое повышение научного интереса к проблемным вопросам, связанным с ожирением. По данным базы PubMed за период 2013–2015 гг. было опубликовано >13 тыс. статей, посвященных методам его диагностики, выявлению дисфункции жировой ткани, изучению роли адипокинов, а также различным феноменам, возникающим при анализе ассоциации ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), их осложнениями и смертностью, — “парадоксам ожирения” и “гетерогенности фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска (ССР)” [4]. Заложенная в их основу гипотеза, что “ожирение не является облигатным фактором риска”, при рассмотрении последнего доказывается с позиции “non-inferiority” путем поиска механизмов и закономерностей существования варианта “доброкачественного” ожирения.

На основании результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших, что ожирение не всегда ассоциировано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем, было выделено два основных фенотипа: метаболически здоровое (МЗО) и метаболически нездоровое ожирение (МНЗО), первый из которых характеризовал пациентов с избыточным весом и ожирением в отсутствии ассоциированных метаболических нарушений [5, 6].

Несмотря на отмечавшиеся противоречия в подходах к верификации и отличия в показателях распространенности МЗО в различных работах [7], их авторы первоначально были единогласны во мнении, что лица с таким фенотипом не отличаются от метаболически здоровых пациентов с нормальным весом (МЗНВ) по риску развития ССЗ, их осложнений и смерти [6].

Однако, в последующих когортных проспективных исследованиях и мета-анализах, изучавших роль различных фенотипов ожирения в кардиоваскулярном континууме, были показаны противоположные результаты [8, 9], следствием чего стало отрицание отдельными авторами не только целесообразности выделения, но и существования фено-

типа МЗО как такового [10]. Другие эксперты, в т.ч. в рамках рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике Европейского общества кардиологов 2016 г, рассматривают такой фенотип ожирения как транзитное состояние, трансформирующееся со временем в МНЗО [11].

Вместе с тем, отсутствие стандартизованного определения метаболического здоровья и критические аспекты существующих классификационных критериев самого ожирения, не позволяющие в полной мере идентифицировать истинную величину ССР, являются основными факторами формирования противоречивых концепций в отношении ассоциации ожирения и кардиоваскулярной патологии [12]. Главным же проблемным вопросом в контексте рассматриваемого феномена становится оценка новых возможностей для более персонализированного подхода в назначении лечебно-профилактических мероприятий пациентам при стратификации ожирения на основании его различных фенотипов.

В статье приводится обзор существующих подходов к верификации метаболических фенотипов ожирения и данных, касающихся вопросов эпидемиологии и ассоциации МЗО с риском ССЗ и смерти, а также обсуждаются факторы, определяющие характер фенотипа ожирения.

Критерии метаболических фенотипов ожирения

Концепция МЗО впервые была предложена в 1982 г Sims E, et al. на основании результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований, а с 1981 г появляются различные варианты фенотипа МНЗО, к которым стали относить и “метаболически тучных лиц”, “метаболически тучных лиц с нормальным весом”, характеризующих пациентов с метаболическими нарушениями, ассоциированными с избыточным содержанием жировой ткани, при ИМТ <30 кг/м² или 25 кг/м², соответственно [13].

В 2004 г Karelis A, et al. предложили критерии метаболически аномального фенотипа, включающие сниженную чувствительность к инсулину (по индексу HOMA-IR), патологический липидный и гликемический профили, повышение артериального давления и высокий уровень С-реактивного белка крови. В свою очередь, пациенты с МНЗО характеризовались наличием как минимум двух из указанных нарушений при ИМТ ≥30 кг/м² [7].

После появления первых дефиниций метаболических фенотипов к настоящему времени в литературе описаны различные подходы их верификации, при этом различия заключаются как в определении главной составляющей — ожирения: пороговые величины ИМТ, процентное содержания жировой ткани и/или окружность талии (ОТ), так

и перечня и количество критериев, необходимых для констатации метаболически аномального фенотипа, которые в большинстве случаев соответствовали различным определениям метаболического синдрома (МС) [12, 13].

Меньшая пороговая величина ИМТ ($25,0 \text{ кг/м}^2$) для верификации ожирения предлагалась не только в странах Азии [14], но и для лиц европеоидной расы [15]. Кроме того, отдельные авторы считали возможным выбор между критериями ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ и процентным содержанием жировой ткани — $>25\%$ для мужчин и $>30\%$ для женщин [16]. Косвенный критерий абдоминального висцерального ожирения (ВО) ОТ в ряде концепций предлагался в качестве альтернативного критерия ожирения [17], в других — в качестве одного из компонентов метаболически аномального фенотипа [18].

В 2013г группой европейских экспертов в рамках программы BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union) были разработаны диагностические критерии МЗО, включающие наличие ожирения (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) и отсутствие всех компонентов МС согласно определению Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США, в т.ч. абдоминального ожирения, верифицированного на основании пороговой величины ОТ [19].

Аналогичный подход был предложен в 2016г американскими экспертами за исключением отсутствия пороговой величины ОТ среди компонентов метаболически аномального фенотипа, который в остальном соответствовал дефинициям Согласованного определения МС 2009г [4].

Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению 2016г также предусматривает выделение метаболических фенотипов ожирения, но преимущественно на основании только совокупной оценки показателей ИМТ и ОТ [3].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют единые стандартизованные критерии метаболических фенотипов ожирения, что затрудняет сравнительный анализ результатов исследований, посвященных изучению их роли в кардиоваскулярном континууме, и лежит в основе существенных различий показателей распространенности и противоречий в отношении прогностического значения.

Эпидемиология и прогностическое значение МЗО

Распространенность фенотипа МЗО составляет от 2,2% до 11,9% в общей популяции и от 6% до $\geq 40\%$ среди лиц с ожирением [5, 7]. Примером отчетливой зависимости этого показателя от дефи-

ний МЗО являются результаты исследования NHNES (the National Health and Nutrition Examination Surveys), среди 5440 участников которого 31,7% пациентов с ожирением были расценены как метаболически здоровые с учетом наличия у них не более одного из шести критериев метаболически аномального фенотипа. При более строгом подходе — отсутствие всех шести критериев, к группе МЗО были отнесены лишь 16,6% лиц с ожирением, а изменение пороговых значений индекса HOMA-IR с 5,1 до 2,5 привело к сокращению количества пациентов с МЗО до 6% [20].

Была продемонстрирована зависимость распространенности фенотипа МЗО от используемых критериев оценки самого ожирения: в случае его диагностики на основании пороговой величины ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) она составила 34%, а при использовании пороговых значений процентного содержания жировой ткани, определяемого с помощью рентгеновской абсорбциометрии, — 47,7% [21].

Авторы мета-анализа 27 исследований, выполненных в странах Европы, Северной Америки, Азии и Океании, в которых распространенность МЗО составляла 6-75% с учетом использования разных дефиниций, предположили, что на популяционную вариабельность этого показателя влияет не только выбор критериев, но и различия в образе жизни: особенности питания, физическая активность, курение, а также популяционно обусловленные генетические и эпигенетические факторы [22]. Этот вывод подтверждается результатами мета-анализа 10 когортных исследований ($n=163517$), пациенты без ССЗ, из 7 стран Европы: при одинаковых дефинициях фенотипа — ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ без какого-либо компонента МС, распространенность МЗО находилась в диапазоне 7-28% среди женщин и 2-19% среди мужчин, снижаясь с увеличением возраста пациентов [19].

Другим важным эпидемиологическим аспектом является стабильность фенотипа МЗО, при этом многие проспективные исследования характеризуются отсутствием динамического анализа его критериев на протяжении всего периода наблюдения за пациентами, у части которых менялись как метаболический статус, так и характеристики веса.

По данным ряда авторов, трансформация метаболического статуса у пациентов с исходно верифицированным МЗО была характерна для 30-50% лиц и ассоциировалась с динамикой показателей ИМТ и ОТ, а также уровнями абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), инсулина натощак и гликированного гемоглобина, липидного спектра и С-реактивного белка крови. Факторами, предотвращающими такую конверсию, являлись правильное питание, высокий уровень физической активности, отсутствие курения или отказ от него, более низкий уровень сис-

темных воспалительных реакций, оптимальный инкретиновый ответ [23-25].

Результаты исследований, характеризующих риск развития ССЗ и их осложнений у пациентов с МЗО, крайне противоречивы, в связи с чем на сегодняшний день не существует однозначного ответа на вопрос, является ли факт наличия этого фенотипа нейтральным при риск-стратификации [12].

В более ранних работах с длительностью наблюдения, как правило, не более 10 лет, не было выявлено различий величины ССР у лиц с таким фенотипом и МЗНВ [17, 26]. В частности, в исследовании [17] ($n=22203$, длительность наблюдения 7 лет, пациенты без ССЗ, 22% с фенотипом МЗО, относительный риск (ОР) смерти в группе с МЗО по сравнению с МЗНВ составил 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-2,13, в отличие от пациентов с МНЗО — ОР 1,64; 95% ДИ 1,17-2,3.

В последующих исследованиях и мета-анализах были показаны как более высокая величина ССР у лиц с этим фенотипом по сравнению с МЗНВ, так и практически аналогичные уровни ССР при сопоставлении с пациентами с МНЗО [8, 27-30].

В частности, по результатам двух больших когортных исследований — The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study и The Atherosclerosis Risk in Communities Study, с длительностью наблюдения 18,7 и 20 лет, соответственно, риск коронарной болезни сердца, инсульта и смерти у лиц с фенотипом МЗО занимал промежуточное положение между аналогичными показателями для МЗНВ и пациентов с МНЗО [27]. На основании анализа результатов исследования The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study ($n=17640$), длительность наблюдения 12,2 лет, показали, что ожирение увеличивало ССР, несмотря на наличие или отсутствие метаболических нарушений. ОР коронарной болезни сердца для метаболически здоровых лиц с избыточным весом и пациентов с МЗО составил 1,26; 95% ДИ 1,14-1,40 и 1,28; 95% ДИ 1,03-1,58, соответственно, по сравнению с МЗНВ [28]. После оценки электронных баз данных — 3,5 млн. пациентов без анамнеза ССЗ, длительностью наблюдения 5,4 года, продемонстрировано, что лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² в отсутствии сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии характеризовались увеличением ОР коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности на 49% и 96%, соответственно, по сравнению с МЗНВ [29].

В свою очередь, в исследовании the Whitehall II Study ($n=7122$), длительность наблюдения 17,4 лет, ОР развития ССЗ и их осложнений у лиц с МЗО не отличался от такового среди пациентов с МНЗО — 1,23, 95% ДИ 0,81-1,87 [8], что оказалось сопоставимым с результатами других работ [30, 31].

Факторы, определяющие фенотип ожирения

В последние десятилетия в многочисленных исследованиях проводится подробная детализация фенотипов ожирения. Благодаря успехам в области генетики, внедрению новых технологий изучения жировой ткани установлены механизмы, предопределяющие сохранность метаболического здоровья и препятствующие развитию кардиоваскулярного ремоделирования, ведется поиск генов, регулирующих дифференциацию и пластичность адипоцитов, их протеомный и секретомный профили, особенности распределения жировой ткани и ее функциональную активность [12].

Вместе с тем, при комплексном анализе этиологии наблюдающегося феномена “гетерогенности фенотипов ожирения”, как и в случае феномена “парадокса ожирения”, необходимо также выделять причины, связанные с несовершенством методологических подходов в исследованиях [32]. Недооценка влияния других факторов, в частности возраста, пола, курения, уровня кардиореспираторного фитнеса, на величину риска развития изучаемых показателей и ассоциацию “фенотип ожирения — исходы”, методологические ошибки при формировании выборки и оценке результатов в отдельных работах могли стать причиной формирования ошибочных представлений о гетерогенности фенотипов ожирения в отношении ССР. Например, в мета-анализе 10 проспективных исследований было показано, что тренированные пациенты с высоким и нормальным ИМТ имеют аналогичный ОР смерти, при этом ожирение ассоциировалось с 2,5-кратным увеличением риска смерти — 95% ДИ 1,9-3,1, в случае низкого уровня кардиореспираторного фитнеса [33].

Отдельно следует обозначить фактор длительности наблюдения в исследованиях, особенно при отсутствии динамической оценки наличия критериев МЗО. Вероятность трансформации этого фенотипа в МНЗО и время экспозиции вносят вклад в итоговую величину ССР. В мета-анализах продемонстрировано существенное увеличение ССР для пациентов с МЗО только после 10 и 15 лет наблюдения, соответственно [34, 35].

Вторая группа факторов, не имеющих непосредственного отношения к истинному феномену “гетерогенности фенотипов ожирения”, связана с недостатками используемых диагностических критериев как самого ожирения, так и ассоциированных метаболических нарушений.

ИМТ, предлагаемый в качестве единственного критерия ожирения в различных дефинициях его фенотипов [4, 19], характеризуется ограниченной способностью дифференцировать жировую массу от безжировой [36], что не позволяет учитывать пациентов с избыточным количеством жировой ткани в случае значений показателя, не превышаю-

щих пороговые величины [37], а в случае верификации МЗО определяет вероятность включения пациентов с нормальным процентным содержанием жировой ткани, объясняющим сохраненный метаболический профиль.

Вопрос о компонентах метаболически аномального фенотипа является не менее сложным. Во-первых, те или иные метаболические нарушения, включаемые в дефиницию метаболического фенотипа ожирения, должны быть в каждом случае этиопатогенетически обусловлены последним [38]. Во-вторых, традиционный набор компонентов, входящих в критерии МС [39], далеко не полностью отражает весь спектр метаболических нарушений, присущих фенотипу МНЗО, с учетом современных представлений об ассоциации ожирения и ССЗ, определяющих ведущее значение в развитии кардиоваскулярного ремоделирования параметров нейрогуморальной активности жировой ткани в рамках развивающейся дисадипокинемии [40]. Наконец, практически любые компоненты метаболически аномального фенотипа, так называемые “циркулирующие” биомаркеры, не являются константными величинами и подвержены временным колебаниям значений, что ограничивает возможность точной риск-стратификации на основании их определения [41].

Вполне возможно, что акцент на метаболических нарушениях, изначально положенных во главу концепции “гетерогенности фенотипов ожирения”, нежели на количественных и качественных характеристиках самой жировой ткани, является одной из основных причин неоднозначных результатов исследований, анализирующих ассоциацию фенотипов ожирения с риском развития ССЗ и их осложнений.

Сегодня, когда становится все более очевидным факт максимальной роли в увеличении ССР определенного характера распределения жировой ткани, преобладания висцерального жира, морфологических изменений ВЖТ в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции, подход к верификации ожирения, являющегося основополагающим компонентом любого фенотипа, должен включать определение своего рода “тканевых” биомаркеров перечисленных компонентов, а не сводиться исключительно к оценке ИМТ [6, 42, 43].

Одним из таких биомаркеров, безусловно, должен стать параметр, отражающий выраженность ВЖТ в абдоминальном и/или экстраабдоминальных жировых депо, т.е. критерий ВО, в качестве скринингового которым может являться показатель его косвенной оценки, например, пороговая величина ОТ. Интересными в данном аспекте являются результаты исследования [44], показавшие, что “метаболическое здоровье” удалось сохранить

пациентам, у которых в течение 8 лет наблюдения не менялась величина ОТ.

Однако, исследования с использованием современных методов визуализации жировой ткани, позволили сделать вывод, что ВО может сочетаться с любыми значениями как ИМТ, так и ОТ, вследствие чего прямая оценка ВЖТ является лучшим инструментом его диагностики и соответственно лучшим предиктором нарушенной кардиоваскулярной морфологии и высокого ССР [42, 43]. Несомненно, метод прямой верификации ВО должен быть, по возможности, общедоступен, воспроизводим, не требующим существенных временных и материальных затрат, чему более всего соответствуют ультразвуковые методы, в частности, ультразвуковая оценка толщины абдоминальной ВЖТ и ее отношения к толщине подкожно-жировой клетчатки, а также эхокардиографическая оценка толщины эпикардального жира [45].

Другими “тканевыми” биомаркерами, определяющими наличие ремоделирования и дисфункции жировой ткани, а, соответственно, и характер фенотипа ожирения, могут являться характер протеомного и секретомного профиля адипоцитов, тип экспансии жировой ткани (гипертрофия или гиперплазия), степень фиброза экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрации макрофагами, выраженность процессов ангиогенеза и “коричневения” адипоцитов, эндогенного иммунного ответа жировой ткани и местных паракринных взаимодействий [32].

В частности, было показано, что при фенотипе МЗО в жировой ткани наблюдается меньшее количество М₁-макрофагов, отмечается более низкий уровень провоспалительных адипоцитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина, резистина, ретинол-связывающего белка 4-го типа, и более высокая продукция адипонектина, обладающего антиатерогенными, антидиабетогенными, противовоспалительными эффектами [46], а размер адипоцитов в среднем на 15% меньше, чем при фенотипе МНЗО [47]. Менее выраженный фиброз жировой ткани при МЗО, определяемый по уровню экспрессии коллагена 6-го типа, способствует более высокой ее пластичности и способности к здоровой экспансии [48]. Соотношение различных видов жировой ткани (белой, бежевой и бурой) в различных жировых депо также предполагается в качестве детерминанты величины ССР при ожирении [49].

Вместе с тем, генетические и эпигенетические факторы, а также факторы окружающей среды, определяющие вышеуказанные свойства жировой ткани, остаются все еще до конца нераскрытыми. Требуется проведение многочисленных клинических и экспериментальных исследований, направ-

ленных на изучение ее пластичности, метаболизма, протеомики и транскриптомики адипоцитов, а также поиск биомаркеров, ассоциированных с дисфункцией жировой ткани и прогнозирующих развитие ожирением обусловленных состояний и заболеваний [12].

Заключение

Выделение различных фенотипов ожирения должно быть обусловлено необходимостью верификации пациентов с высоким ССР для своевременного начала проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития или прогрессирования ассоциированных состояний и заболеваний, а также направленных на редукцию и восстановление физиологических функций жировой ткани.

Концепция метаболических фенотипов ожирения в том виде, в котором она существует в настоящее время, не позволяет в полной мере решать данные задачи, подвергаясь все большей критике, равно как и модель МС [43].

Пациенты с фенотипом МЗО, учитывая используемые сегодня дефиниции, характеризуются различной величиной ССР, в связи с чем необходимо внедрение более чувствительных критериев для стратификации пациентов с ожирением “невы-

сокого” риска, основными чертами которого являются сохраненная чувствительность к инсулину, определенный характер распределения жировой ткани с более низким количеством ВЖТ, в т.ч. в составе эктопических висцеральных жировых депо, ее нормальная функциональная активность и физиологический паттерн секреции адипокинов, а также высокие уровни физической активности и кардиореспираторного фитнеса, отсутствие субклинического кардиоваскулярного ремоделирования и клинически значимых ССЗ.

Исходя из этого, истинная величина показателя распространенности данного фенотипа окажется более низкой. Ожирение “невысокого” риска (“доброкачественное” ожирение) не означает “здоровое”, и данные пациенты нуждаются в переоценке соответствующих критериев с учетом возможной и, вероятно, происходящей в динамике трансформации, что требует проведения соответствующих исследований, посвященных анализу ее предикторов для определения потенциальных целей терапевтического вмешательства [11].

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

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. World Health Organization website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (15 July 2016).
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol*. 2016;4:7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
- Ortega F, Lavie C, Blair S. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118:1752-70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Phillips C. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:219-27. doi:10.1007/s11154-013-9252-x.
- Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev*. 2014;15(9):697-708. doi:10.1111/obr.12199.
- Velho S, Paccaud F, Waeber G, et al. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1043-51. doi:10.1038/ejcn.2010.114.
- Hinnouho G, Czernichow S, Dugravot A, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36(9):551-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv123.
- Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956-66. doi:10.1177/2047487315623884.
- Garcia-Moll X. Obesity and prognosis: Time to forget about metabolically healthy obesity. *Eur Heart J*. 2018;39(5):407-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx535.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75-86. (In Russ.) Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):75-86. doi:10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
- Kim S, Després J, Koh K. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv509.
- Park J, Kim S, Cho G, et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1765-72. doi:10.1097/HJH.0b013e32834a50f3.
- Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2063-9. doi:10.1038/oby.2012.69.
- Ortega F, Lee D, Katzmarzyk P, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013;34(5):389-97. doi:10.1093/eurheartj/ehs174.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2482-8. doi:10.1210/jc.2011-3475.
- Roberson L, Aneni E, Maziak W, et al. Beyond BMI: The “Metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality — a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:14. doi:10.1186/1471-2458-14-14.
- van Vliet-Ostapchouk J, Nuotio M, Slagter S, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9. doi:10.1186/1472-6823-14-9.
- Wildman R, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-24. doi:10.1001/archinte.168.15.1617.
- Shea J, Randell E, Sun G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity*. 2011;19(3):624-30. doi:10.1038/oby.2010.174.
- Rey-López J, de Rezende L, Pastor-Valero M, et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781-90. doi:10.1111/obr.12198.
- Hamer M, Bell J, Sabia S, et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):703-8. doi:10.1530/EJE-15-0449.

24. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpah F, et al. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes*. 2015;39(3):514-9. doi:10.1038/ijo.2014.176.
25. Hwang Y, Hayashi T, Fujimoto W, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1365-70. doi:10.1038/ijo.2015.75.
26. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011;34(1):210-5. doi:10.2337/dc10-0665.
27. Guo F, Garvey W. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):516-25. doi:10.1002/oby.21344.
28. Lassale C, Tzoulaki I, Moons K, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(5):397-406. doi:10.1093/eurheartj/ehx448.
29. Caleyachetty R, Thomas G, Toulis K, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3,5 million men and women. *JACC*. 2017;70(12):1429-37. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763.
30. Hansen L, Netterstrøm M, Johansen N, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: A 10-year follow-up of the Inter99 Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1934-42. doi:10.1210/jc.2016-3346.
31. Mongraw-Chaffin M, Foster M, Kalyani R, et al. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: evidence against metabolically healthy obesity from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4117-24. doi:10.1210/jc.2016-2460.
32. Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 2017;113:1074-86. doi:10.1093/cvr/cvx106.
33. Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382-90. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
34. Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-69. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
35. Fan J, Song Y, Chen Y, et al. Combined effect of obesity and cardiometabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4761-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.230.
36. Blundell J, Dulloo A, Salvador J, et al. Beyond BMI — phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322-8. doi:10.1159/000368783.
37. Franco L, Morais C, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutr Rev*. 2016;74(9):558-70. doi:10.1093/nutrit/nuw019.
38. Titov VN, Dmitriev VA. Obesity is a pathology of adipocytes: cell number, arterial bed volume, local circulation pools in vivo, natriuretic peptides and arterial hypertension. *Translational Medicine*. 2015;1:26-38. (In Russ.) Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение — патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертония. *Трансляционная медицина*. 2015;1:26-38. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-1-26-38.
39. Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
40. Molica F, Morel S, Kwak B. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):553-66. doi:10.1160/TH14-06-0513.
41. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
42. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol*. 2015;4:111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4:111-7. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
43. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 200. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
44. Appleton S, Seaborn C, Visvanathan R, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2388-94. doi:10.2337/dc12-1971.
45. Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol*. 2017;4:81-7. (In Russ.) (Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
46. Khan U, Ogorodnikova A, Xu L, et al. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):786-94. doi:10.1002/oby.20139.
47. Badoud F, Perreault M, Zulyniak M, et al. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J*. 2015;29(3):748-58. doi:10.1096/fj.14-263913.
48. Khan T, Muise E, Iyengar P, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009;29(6):1575-91. doi:10.1128/MCB.01300-08.
49. Cedikova M, Kripnerova M, Dvorakova J, et al. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells Int*. 2016; ID 6067349. doi:10.1155/2016/6067349.

К 85-летию юбилею профессора А. Н. Бритова

Бритов Анатолий Николаевич родился 15 января 1934г в Москве. В 1959г окончил лечебный факультет 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н. И. Пирогова).

С 1959г по 1963г обучался в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ, руководимой академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. В 1965г защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинической и биохимической дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда. С 1963 по 1971гг — ассистент, а 1971-1979гг — доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. В 1976-1979гг руководил курсом профессиональных заболеваний. С 1979 по 1988гг — заведующий лабораторией профилактики артериальной гипертонии Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР. В период 1980-1984гг был координатором Всесоюзной кооперативной программы по профилактике артериальной гипертонии на промышленных предприятиях в 23 городах СССР. В 1985г успешно защитил докторскую диссертацию на тему “Вторичная профилактика артериальной гипертонии в организованных популяциях”.

С 1988г по 2006г — руководитель отдела профилактики внутренних заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. В связи с перепрофилированием структуры Центра с 2007г по 2013г (ноябрь) — ведущий научный сотрудник отдела разработки клинических методов вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), с 1 декабря 2013г — и.о. руководителя лаборатории профилактики артериальной гипертонии отдела первичной профилактики ХНИЗ. В настоящее время А. Н. Бритов — ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе практического здравоохранения Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины и одновременно является профессором кафедры кардиологии факультета последиplomного образования РНИМУ им. Н. И. Пирогова, по совместительству.

А. Н. Бритов активно осуществляет научно-исследовательскую деятельность в области профилактической кардиологии, в 90-х — 2000-х гг, в течение 15 лет, являлся руководителем темы по гранту РФФИ “Диагностика стабильности индекса жизненного стиля (механизмов психологической защиты) в проспективном популяционном исследовании”. Его научные интересы в основном направлены на изучение влияния социально-экономиче-



ских и психологических факторов на сердечно-сосудистую систему в популяционных исследованиях, также он уделяет большое внимание патогенетическим и клиническим аспектам артериальной гипертонии.

Под его руководством подготовлены и успешно защищены 19 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Он — автор более двухсот пятидесяти научных работ, в т.ч. монография “Профилактика артериальной гипертонии” (в соавторстве с В. Р. Вебером, 2002). Научную и педагогическую деятельность А. Н. Бритов сочетает с общественной работой, являясь членом правления Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Московского общества кардиологов, членом Европейского общества кардиологов, Американского и Европейского обществ гипертонии, членом правления ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г. Ф. Ланга и А. Л. Мясникова; ведет также большую редакционную работу, является членом редколлегии журналов “Профилактическая медицина”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, членом редакционного совета журнала “Клиническая медицина”; награжден серебряной медалью ВДНХ СССР, медалями “Ветеран труда”, “В память 850-летия Москвы”.

Коллеги и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” сердечно поздравляют Анатолия Николаевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, дальнейших творческих успехов.

Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации и Вторичной Профилактики (РосОКР),
Российское кардиологическое общество (РКО),
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Союз реабилитологов России (СРР),
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” МЗ РФ,
ФГБУ ВО “Приволжский Исследовательский медицинский университет” МЗ РФ,
Министерство здравоохранения Нижегородской области

21-22 мая 2019г, г. Нижний Новгород

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XIII Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием **“Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии”**, которая состоится 21-22 мая 2019г в Нижнем Новгороде.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологиях.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2019г.
2. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилия и инициалы авторов, без указания научных степе-

ней и титулов; с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 15 марта 2019г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в оргкомитет Фомину Игорю Леонидовичу E-mail: zentr-ma@yandex.ru

Тел.: +7 (831) 2776887 Моб.: +7 (908) 1658907.

Заявки на выступления направлять до 10 февраля 2019г по адресу оргкомитета: д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне MBubnova@gnicpm.ru, д.м.н., профессору Тарловской Екатерине Иосифовне etarlovskaya@mail.ru, д.м.н. Боровковой Наталье Юрьевне borovkov-nn@mail.ru.

Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета: 101990, Москва, Петрове-ригский пер.,10, стр. 3 ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, тел./факс: +7 (495) 624-01-15, E-mail: MBubnova@gnicpm.ru (проф. М. Г. Бубнова).

Информационно-технические организаторы:

• Общественная организация “Медицинская ассоциация Нижегородской области” Председатель правления Фомин Игорь Леонидович

E-mail: zentr-ma@yandex.ru

Тел.: +7 (831) 2776887, Моб.: +7 (908) 1658907.

• Редакция газеты “МИР ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЫ: Белова Ирина Алексеевна — оформление документов, статьи, информационные вопросы — тел.+7 (910) 8813387.

Адрес проведения конференции: г. Нижний Новгород, конгресс-центр “Маринс Парк Отель” (ул. Советская, д. 12).

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР и РКО (www.rosokr.ru, nzs-nn.ru).

Оргкомитет



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



ИНДАП

индапамид

НИТРЕМЕД

нитрендипин



УДАЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ С ВЫРАЖЕННЫМИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМИ,
МОЩНЫЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ БЕЗ ИНСУЛЬТА И ДЕМЕНЦИИ



- Надежный контроль артериального давления¹
- Доказанные преимущества в снижении риска инсультов¹ и деменции²
- Способствуют увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией²

1. Staessen JA, et al. Lancet. 1997; 350:757-764.; PATS Collaborating Group, Chin Med J (Engl). 1995 Sep;108(9):710-7.; PROGRESS Collaborative Group, Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
2. Forette F et al. Arch Intern Med. 2002; 162(18):2046-52.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ