

Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы
цитирования:
SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2013) 1,052

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: www.roscardio.ru

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

Информация о подписке: www.roscardio.ru

Подписка через Интернет, архивные номера:
www.akc.ru/rucont/itm/242762
www.rucont.ru/efd/242762?cldren=0

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

Зарубежная подписка (International subscription):
Catalog "Rospechat": 20849, 20435
"MK-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

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

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 Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 14 1'2015 / Vol.14 1'2015

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Марцевич С. Ю. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галлявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляhto Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

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

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyaheto E. V. (St-Petersburg)

Batyraliev T. A. (Gaziantep, Turkey)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow)

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: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Мычка В. Б., Верткин А. Л., Толстов С. Н., Прохорова Ю. В., Узueva Э. И., Хамурзова М. А.
Открытое рандомизированное перекрестное исследование клинической эквивалентности генерического и оригинального валсартана у больных артериальной гипертензией

Бритов А. Н., Платонова Е. М., Смирнова М. И., Горбунов В. М., Шаповалова В. П., Рыжов В. М., Олишевко С. В., Елисеева Н. А., Рыжова Т. В., Кошеляевская Я. Н., Деев А. Д.
Гипертоническая болезнь сердца при скрытой артериальной гипертензии у работников крупного промышленного предприятия

Инфаркт миокарда

Вышлов Е. В., Севастьянова Д. С., Крылов А. Л., Марков В. А.
Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow

Хроническая сердечная недостаточность

Коненков В. И., Повешченко О. В., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В., Ким И. Н., Бондаренко Н. А., Караськов А. М., Покушалов Е. А., Романов А. Б.
Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности

Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г.
Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Аритмии сердца

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Лерман О. В., Дмитриева Н. А. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ
Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ

Метаболический синдром

Корнеева Е. В., Трекина Н. Е., Мамина А. А.
Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Mychka V. B., Vertkin A. L., Tolstov S. N., Prokhorova Yu. V., Uzuyeva E. I., Khamurzova M. A.
Open-label randomized cross-sectional study of clinical equivalence of generic and original valsartan in patients with arterial hypertension

Britov A. N., Platonova E. M., Smirnova M. I., Gorbunov V. M., Shapovalova V. P., Ryzhov V. M., Olishchevko S. V., Eliseeva N. A., Ryzhova T. V., Koshelyavskaya Ya. N., Deev A. D.
Hypertensive heart disease in covert arterial hypertension of a large factory employee

Myocardial infarction

Vyshlov E. V., Sevastyanova D. S., Krylov A. L., Markov V. A.
Primary angioplastics and pharmacoinvasive reperfusion in myocardial infarction: impact on clinical outcomes and no-reflow phenomenon

Chronic heart failure

Konenkov V. I., Poveshchenko O. V., Prokofiev V. F., Shevchenko A. V., Kim I. N., Bondarenko N. A., Karaskov A. M., Pokushalov E. V., Romanov A. B.
The analysis of clinical, functional, laboratory and genetic parameters values on the condition of patients after myocardial infarction, and prognosis of intramyocardial autologous cell therapy effectiveness for chronic heart failure

Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G.
Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure

Arrhythmias

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Kutishenko N. P., Zakharova A. V., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Lerman O. V., Dmitrieva N. A. On behalf of the PROFILE registry workgroup
The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry

Metabolic syndrome

Korneeva E. V., Trekina N. E., Mamina A. A.
The influence of food related behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the Far North areas

Эпидемиология и профилактика

Болотова Е. В., Самородская И. В.,
Комиссарова И. М.

Гендерно-возрастные особенности
распространенности факторов риска сердечно-
сосудистых заболеваний в сельской популяции
Краснодарского края

Регистры сердечно-сосудистых заболеваний

Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С.,
Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В.,
Переверзева К. Г., Правкина Е. А., Деев А. Д.,
Андреев Е. Ю., Ершова А. И., Мешков А. Н.,
Мясников Р. П., Сердюк С. С., Харлап М. С.,
Базаева Е. В., Козминский А. Н., Мосейчук К. А.,
Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В.

Амбулаторно-поликлинический регистр
РЕКВАЗА: данные проспективного
наблюдения, оценка риска и исходы у больных
с кардиоваскулярными заболеваниями

Номоконова Е. А., Елыкомов В. А., Ефремушкина А. А.
Первые результаты внедрения регистра
хронической ишемической болезни сердца
в Алтайском крае

Мнение по проблеме

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

Теломеры и теломеразный комплекс.
Основные клинические проявления
генетического сбоя

Румянцева С. А., Ступин В. А., Оганов Р. Г.,
Силина Е. В., Колесникова Е. А., Петров В. А.,
Касымов В. А., Шушарина Н. Н., Ладаний Д. В.,
Богданов Е. А.

Пути развития систем длительного контроля
артериального давления

Обзоры

Марданов Б. У., Мамедов М. Н., Ахмедова Э. Б.,
Оганов Р. Г.

К вопросам течения и прогноза
кардиоваскулярных заболеваний у больных
сахарным диабетом

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Пасечник Д. Г.,
Асрумян Э. Г.

Ремоделирование почечных артерий — инициатор
и мишень кардиоренального континуума

Юбилей

Скибицкий Виталий Викентьевич

Epidemiology and prevention

Bolotova E. V., Samorodskaya I. V.,
Komissarova I. M.

Gender and age specifics of cardiovascular risk factors
prevalence in rural communities of Krasnodarsky Krai

Registries of cardiovascular diseases

Boytsov S. A., Lukyanov M. M., Yakushin S. S.,
Martsevich S. Yu., Vorobyev A. N., Zagrebelny A. V.,
Pereverzeva K. G., Pravkina E. A., Deev A. D.,
Andreenko E. Yu., Ershova A. I., Meshkov A. N.,
Myasnikov R. P., Serdyuk S. S., Kharlap M. S.,
Bazaeva E. V., Kozminsky A. N., Moseychuk K. A.,
Klyashorny V. G., Kudryashov E. V.

The outpatient based registry RECVASA: prospective
follow-up data, risk evaluation and outcomes
in cardiovascular patients

Nomokonova E. A., Elykomov V. A., Efremushkina A. A.
Pilot results of the chronic ischemic heart disease
registry implementation in Altaysky Krai

Opinion on a problem

Drapkina O. M., Shepel R. N.

Telomeres and telomerase complex. The main clinical
manifestation of genetic malfunctioning

Rumyantseva S. A., Stupin V. A., Oganov R. G.,
Silina E. V., Kolesnikova E. A., Petrov V. A.,
Kasymov V. A., Shusharina N. N., Ladaniy D. V.,
Bogdanov E. A.

The ways of long-term blood pressure control systems
development

Reviews

Mardanov B. U., Mamedov M. N., Akhmedova E. B.,
Oganov R. G.

Following the problem of prognosis and course
of cardiovascular diseases and diabetes

Levitskaya T. S., Batyushin M. M., Pasechnik D. G.,
Asrumian E. G.

Renal arteries remodelling — the initiator and target
of cardiorenal continuum

Jubilee

Vitaliy V. Skibitsky

Открытое рандомизированное перекрестное исследование клинической эквивалентности генерического и оригинального валсартана у больных артериальной гипертонией

Мычка В.Б.¹, Верткин А.А.¹, Толстов С.Н.², Прохорова Ю.В.¹, Узueva Э.И.¹, Хамурзова М.А.¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия; ²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России. Саратов, Россия

Цель. Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности, изменений показателей липидного и углеводного обменов, эректильной функции и качества жизни у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) на фоне терапии генерическим валсартаном (Тантордио) в сравнении с оригинальным.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с АГ, средний возраст — 54,6±3,1 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: I (n=30), которым был назначен генерический препарат валсартана (Тантордио) и II (n=30), принимавших оригинальный препарат. Через 4 нед. пациенты I группы были переведены на прием оригинального валсартана, а пациенты II — генерического препарата. Исходно, через 4 и 8 нед. приема препаратов всем пациентам проводили клиническое измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), исследование показателей липидного обмена и глюкозы плазмы крови натощак, заполнение анкеты качества жизни и оценки эректильной функции у мужчин.

Результаты. Переносимость изучаемых препаратов у пациентов обеих групп была удовлетворительной. Антигипертензивный эффект генерического валсартана (Тантордио) и оригинального препарата был сопоставим. Отмечено снижение систолического АД (САД) у пациентов I группы на 25% и диастолического (ДАД) на 20%, у пациентов II группы снижение САД на 25% и ДАД — на 20%. Динамика АД у женщин и мужчин значимо не менялась. В обеих группах отмечено значимое уменьшение ЧСС. В исследовании наблюдались сопоставимые с оригинальным препаратом

благоприятные метаболические эффекты генерического валсартана. На фоне приема генерического валсартана отмечено сопоставимое с оригинальным препаратом снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Повышение холестерина липопротеинов высокой плотности отмечено только во II группе с 1,6±0,5 ммоль/л до 1,7±0,5 ммоль/л. В обеих группах было сопоставимое и значимое снижение тощачной глюкозы в плазме в пределах нормальных значений. У женщин показатель не менялся, у мужчин II группы снизились показатели с 5,7±0,5 ммоль/л до 5,4±0,4 ммоль/л. Во всех группах отметили значимое повышение показателей эректильной функции у мужчин, сопоставимое в обеих группах улучшение показателя качества жизни без достоверных различий у мужчин и женщин.

Заключение. Результаты исследования подтвердили антигипертензивную эффективность и благоприятные метаболические эффекты валсартана. Генерический валсартан (Тантордио) продемонстрировал клиническую эквивалентность оригинальному препарату.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сексуальная функция, качество жизни, валсартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 4–9
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-4-9>

Поступила 10/12-2014

Принята к публикации 09/02-2015

Open-label randomized cross-sectional study of clinical equivalence of generic and original valsartan in patients with arterial hypertension

Mychka V. B.¹, Vertkin A. L.¹, Tolstov S. N.², Prokhorova Yu. V.¹, Uzuyeva E. I.¹, Khamurzova M. A.¹

¹Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Healthcare Ministry. Saratov, Russia

Aim. To compare antihypertensive effectiveness and changes of lipid and carbohydrate metabolism profiles, erectile function and life quality in patients with arterial hypertension (AH) while being treated by generic valsartan (Tantordio) comparing to the original.

Material and methods. Totally we included 60 patients with AH, mean age 54,6±3,1. Patients were randomized into 2 groups: I (n=30) were assigned for generic valsartan (Tantordio) and II (n=30) were taking original drug. In 4

weeks patients from the group I were switched to the original drug, and patients from II group — to generic. At baseline, in 4 and 8 weeks of drug intake patients underwent blood pressure (BP) assessment and heart rate (HR) measurement, laboratory tests for lipid profile and fasting plasma glucose, life quality questionnaires and erectile function assessment in men.

Results. Tolerability of the drugs studied in both groups was good enough. Antihypertensive effect of generic valsartan (Tantordio) and the original was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (906) 149-82-52

e-mail: victoria-mychka@yandex.ru, Tolstovsn@mail.ru

[Мычка В. Б.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Верткин А.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Толстов С.Н. — к.м.н., докторант кафедры, заведующий кардиологическим отделением МУЗ "1-я городская клиническая больница", Прохорова Ю.В. — аспирант кафедры, Узueva Э.И. — аспирант кафедры, Хамурзова М.А. — аспирант кафедры].

comparable. We noted a decrease of systolic BP (SBP) in patients from the I group by 25% and of diastolic BP (DBP) by 20%, and in patients from II group SBP decrease by 25% and DBP — by 20%. Dynamics of BP in men and women did not differ significantly. In both groups we found significant HR decrease. Also in both groups we found significant HR decrease. There were comparable to the original valsartan positive metabolic effects of generic valsartan. While taking generic valsartan there was comparable to the original drug decrease of levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. An increase of HDL cholesterol was found only in the II group from $1,6 \pm 0,5$ mmol/L to $1,7 \pm 0,5$ mmol/L. In both groups we found comparable and significant decrease of fasting plasma glucose inside normal ranges. In

women this value did not change, but in men there was a decrease from $5,7 \pm 0,5$ mmol/L to $5,4 \pm 0,4$ mmol/L. In all groups we found significant increase of erectile function parameters in men, comparable in both groups increase of life quality parameters without relevant differences by gender.

Conclusion. The results of the study have confirmed antihypertensive effectiveness and metabolic benefits of valsartan. Generic valsartan (Tantordio) showed clinical equivalence to the original drug.

Key words: arterial hypertension, sexual function, life quality, valsartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 4–9

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-4-9>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АРА — антагонист рецепторов к ангиотензину II, АП II — ангиотензин II типа 1, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОХС — общий холестерин сыворотки, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) являются одним из самых востребованных классов препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ) в различных клинических ситуациях.

В Рекомендациях по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ эксперты предлагают отдавать предпочтение АРА при лечении АГ у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), заболеваниями почек, атеросклерозом, перенесенными инфарктами миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС). АРА пользуются преимуществом при назначении терапии лицам мужского пола в связи с их благоприятным влиянием на функцию эндотелия сосудов и, опосредовано, на эректильную функцию.

Механизм антигипертензивного действия АРА заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II (АТ II) 1-го типа. Очевидно, что именно такое воздействие на ренин — ангиотензин — альдостероновую систему (РААС) позволяет достигнуть наиболее специфичной и, поэтому, полной ее блокады.

Образование АТ II может осуществляться помимо основного пути, в котором ключевую роль играет ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), и другими способами, в которых участвуют химаза, химотрипсин-чувствительный АТ II — продуцирующий фермент, катепсин G, тканевой активатор плазминогена, тонин. Поэтому ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде РААС, в то время как воздействие на рецепторы, через которые осуществляется действие АТ II, позволяет практически полностью заблокировать действие этого гормона. При селективной блокаде рецепторов АТ II 1-го типа, активация которых вызывает такие неблагоприятные эффекты, как вазоконстрикция, задержка жидкости, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующий АТ II, продуци-

руемый в повышенной концентрации, взаимодействует с рецепторами АТ II 2-го типа, стимуляция которых приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще более усиливать антигипертензивный эффект этого класса препаратов.

Еще одно отличие АРА от ингибиторов АПФ (ИАПФ) — они не влияют на брадикининовую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты как сухой кашель и ангионевротической отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

В клинических исследованиях было показано, что АРА оказывают антигипертензивное действие у пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой АГ вне зависимости от возраста и пола. Для них характерно постепенное начало действия и, таким образом, отсутствие эффекта первой дозы, который часто наблюдается при использовании других антигипертензивных средств. Максимум антигипертензивного действия при назначении АРА развивается через 4–6 нед. от начала терапии, антигипертензивный эффект препаратов сохраняется в течение 24 ч и, поэтому, для лечения АГ достаточно их однократного назначения.

Очевидные преимущества АРА — высокая антигипертензивная активность и их хорошая переносимость стали причиной того, что в национальных и зарубежных рекомендациях по лечению АГ, они были включены в число лекарств первого ряда для лечения АГ еще до того, как завершились крупномасштабные исследования, которые могли бы подтвердить их эффективность и безопасность.

К одному из представителей класса АРА относится валсартан, который представляет собой активное вещество, в отличие от многих других, являющихся пролекарствами; он является высоко-селективным препаратом [1].

С каждым годом фармацевты производят новые генерические препараты, в частности валсартана. Очень важно оценивать клиническую эквивалент-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (данные представлены в виде (М±m))

Параметры	1 группа, n=30	2 группа, n=30
Мужчин, %	50	50
Возраст, лет	55,0±1,9	54,2±3,9
Длительность АГ, лет	6,3±2,7	6,1±2,5
САД, мм рт.ст.	164,2±5,6	165,0±7,6
ДАД, мм рт.ст.	96,2±2,5	95,0±3,4
ЧСС, уд/мин	77,5±6,0	75,2±7,9
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,27±0,38	5,53±0,43
ОХС, ммоль/л	5,67±0,6	5,44±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,6	2,8±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	2,0±0,5	1,6±0,5
ТГ, ммоль/л	2,2±0,7	2,2±0,8

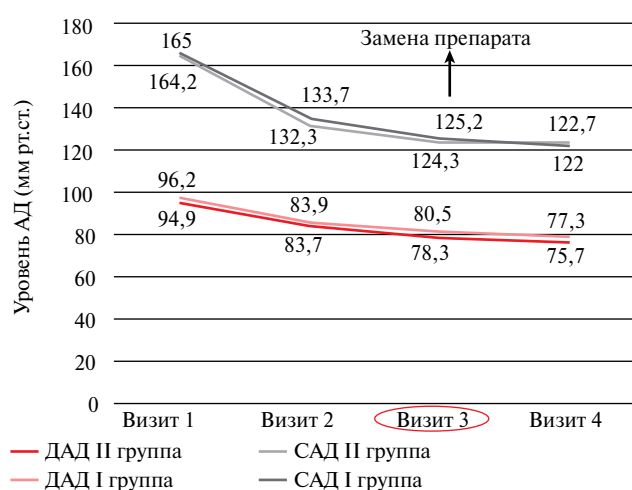


Рис. 1 Динамика АД на фоне лечения.

ность генериков оригинальному препарату, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — провести сравнительную оценку антигипертензивной эффективности, изменений показателей липидного и углеводного обмена, эректильной функции и качества жизни у пациентов с АГ на фоне терапии генерическим валсартаном (Тантордио, “Торрент Фармасьютис-калс Лтд”, Индия) в сравнении с оригинальным.

Материал и методы

В открытое перекрестное исследование были включены 60 пациентов с АГ 1-2 степеней, не получавших ранее постоянной антигипертензивной терапии, средний возраст — 54,6±3,1 лет.

Все пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы: I группа (n=30), которым был назначен генерический препарат валсартана (Тантордио) и II группа (n=30), принимавших оригинальный препарат. Средний возраст пациентов в I группе составил 55,0±1,9 лет, во II — 54,2±3,9 лет. Через 4 нед. пациенты I группы были переведены на прием ориги-

нального валсартана, а пациенты II группы — генерического препарата.

Пациентов не включали в исследование в случае выявления непереносимости АРА, вторичных форм АГ, при наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, выявляемых тяжелых нарушений функции печени и почек.

Исходно и через 4 и 8 нед. исследования всем пациентам проводили клиническое измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), исследование показателей липидного обмена: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы плазмы натощак, а также заполняли анкеты оценки эректильной функции у мужчин и качества жизни у мужчин и женщин.

Эффективность терапии оценивали по снижению систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД); безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях.

Начальная доза валсартана составляла 80 мг/сут., при необходимости для достижения целевого уровня АД доза препарата увеличивалась до 320 мг/сут. К окончанию исследования средние дозы оригинального и генерического валсартана были сопоставимы и составили 160±30 мг/сут.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Исходных значимых межгрупповых отличий по изучаемым показателям выявлено не было.

Статистические методы. В настоящей работе проводилось сравнение групп пациентов (организованных по разным признакам) с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения — точного метода Фишера и критерия χ^2 , а также вычислялся t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных. Использовались следующие уровни значимости различий: $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$.

Результаты

В результате лечения большинство пациентов отмечали улучшение своего самочувствия. За время исследования не было зарегистрировано не одного случая каких-либо побочных явлений как на фоне приема оригинального валсартана, так и при применении его генерика (Тантордио), что свидетельствует об отличной переносимости препаратов.

Антигипертензивный эффект генерического валсартана и оригинального препарата был сопоставим (рисунок 1).

У больных АГ на фоне терапии валсартаном произошло достоверное снижение клинического АД к окончанию исследования: в I группе САД снизилось на 25% — со 164,2±5,5 мм рт.ст. до 122,0±2,5 мм рт.ст. ($p<0,01$) и ДАД на 20% — с 96,2±2,5 мм рт.ст. до 77,3±3,15 мм рт.ст. ($p<0,01$). У пациентов II группы САД также снизилось на 25% — со 165,0±7,6 мм рт.ст. до 122,7±4,19

($p < 0,01$) и ДАД на 20% — с $94,9 \pm 3,4$ мм рт.ст. до $75,7 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

При оценке динамики АД отдельно у женщин и мужчин достоверные изменения на фоне проводимой терапии за весь период наблюдения отсутствовали.

В I группе у женщин САД снизилось на 26% — со $163,3 \pm 6,9$ мм рт.ст. до $121,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД на 20% — с $96,8 \pm 3,1$ мм рт.ст. до $77,0 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во II группе у женщин САД снизилось на 25% — со $162,3 \pm 8,2$ мм рт.ст. до $122 \pm 4,1$ ($p < 0,01$) и ДАД на 20% — с $94,6 \pm 3,4$ мм рт.ст. до $75,3 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

У мужчин в I группе САД снизилось на 26% — со $165 \pm 3,8$ мм рт.ст. до $122,7 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД на 19% — с $95,7 \pm 1,7$ мм рт.ст. до $77,7 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Во II группе у мужчин САД снизилось на 26% — со $167,7 \pm 6,2$ мм рт.ст. до $123,3 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД на 20% — с $95,3 \pm 3,5$ мм рт.ст. до $76,0 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

На фоне терапии было отмечено уменьшение ЧСС в I группе — с $77,5 \pm 6,0$ уд/мин до $69,6 \pm 3,3$ уд/мин ($p < 0,01$), во II группе — с $75,2 \pm 7,9$ уд/мин до $69,6 \pm 2,9$ уд/мин ($p < 0,01$).

У женщин I группы ЧСС уменьшилась с $77,5 \pm 4,5$ уд/мин до $70,4 \pm 2,9$ уд/мин ($p < 0,01$), II группы — с $74,2 \pm 9,6$ уд/мин до $69,7 \pm 3,1$ уд/мин ($p < 0,01$). У мужчин I группы ЧСС уменьшилась с $77,5 \pm 7,4$ уд/мин до $68,7 \pm 3,4$ уд/мин ($p < 0,01$), II группы — с $76,1 \pm 5,9$ уд/мин до $69,4 \pm 2,9$ уд/мин ($p < 0,01$).

На фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ отмечалось некоторое улучшение большинства показателей липидного обмена, однако статистически недостоверное.

К окончанию срока исследования уровень ОХС снизился в I группе с $5,67 \pm 0,6$ ммоль/л до $5,44 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе — с $5,44 \pm 0,9$ ммоль/л до $5,26 \pm 0,8$ ммоль/л.

Динамика уровня ОХС у мужчин и женщин не различалась. У женщин он снизился в I группе с $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,6$ ммоль/л, во II — с $5,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л. У мужчин уровень ОХС снизился в I группе с $5,8 \pm 0,7$ ммоль/л до $5,6 \pm 0,7$ ммоль/л, во II группе — с $5,3 \pm 0,7$ ммоль/л до $5,1 \pm 0,7$ ммоль/л.

Исходно повышенные показатели уровня ТГ также несколько уменьшились практически у всех пациентов, в I группе в среднем с $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л до $2,1 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе с $2,2 \pm 0,8$ ммоль/л до $1,9 \pm 0,8$ ммоль/л. У женщин в I группе уровень ТГ снизился в среднем с $2,1 \pm 0,7$ ммоль/л до $1,98 \pm 0,7$ ммоль/л, во II группе с $1,9 \pm 0,8$ ммоль/л до $1,6 \pm 0,8$ ммоль/л. У мужчин в I группе уровень ТГ снизился в среднем с $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,2 \pm 0,5$ ммоль/л, во II группе с $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л. Существенной разницы в снижении этого показателя у мужчин и женщин не отмечено.

На фоне лечения валсартаном уровень ХС ЛНП у пациентов с АГ снизился, в I группе в среднем с $2,7 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,5 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе с $2,8 \pm 1,1$ ммоль/л до $2,59 \pm 1,1$ ммоль/л. У женщин I группы уровень ХС ЛНП снизился в среднем с $2,6 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,3 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе с $2,8 \pm 1,3$ ммоль/л до $2,5 \pm 1,3$ ммоль/л. У мужчин I группы этот показатель снизился в среднем с $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,7 \pm 0,6$ ммоль/л, II группы с $2,8 \pm 0,9$ ммоль/л до $2,7 \pm 0,99$ ммоль/л. Значимой разницы в динамике ХС ЛНП у мужчин и женщин не наблюдалось.

У большинства больных наблюдали исходное снижение уровня ХС ЛВП. В результате приема валсартана на протяжении 8 нед. уровень ХС ЛВП повысился только во II группе с $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л до $1,7 \pm 0,5$ ммоль/л.

На фоне терапии валсартаном отмечалось снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак в пределах нормальных значений, в I группе с $5,27 \pm 0,38$ ммоль/л до $5,05 \pm 0,38$ ммоль/л, во II группе с $5,53 \pm 0,43$ ммоль/л до $5,25 \pm 0,42$ ммоль/л. У женщин этот показатель значимо не менялся, в то время как у мужчин на фоне терапии валсартаном отмечалось снижение глюкозы в плазме крови натощак только во II группе с $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л.

У мужчин обеих групп на фоне терапии как генерическим валсартаном, так и оригинальным препаратом, отмечалось достоверное улучшение эректильной функции.

У мужчин I группы средний балл увеличился с $20,5 \pm 1,18$ до $21,9 \pm 1,35$ баллов ($p < 0,01$), во II группе с $19,4 \pm 2,64$ до $20,7 \pm 1,57$ баллов ($p < 0,05$).

Также значимо улучшились показатели шкалы здоровья, оцениваемые самими пациентами исходно и по окончании исследования.

В I группе исходный показатель по шкале здоровья составлял $79,2 \pm 8,4$ балла, через 8 нед. — $96,8 \pm 4,8$ баллов ($p < 0,01$), во II группе — $81,7 \pm 8,7$ и $97,7 \pm 4,3$ баллов, соответственно, ($p < 0,01$).

У женщин I группы этот показатель увеличился с $79,3 \pm 8,6$ до $96,3 \pm 5,8$ баллов ($p < 0,01$), II группы с $83,3 \pm 7,5$ до $98,0 \pm 3,3$ баллов ($p < 0,01$). У мужчин показатель по шкале здоровья повысился в I группе с $79 \pm 8,5$ до $97,3 \pm 3,7$ баллов ($p < 0,01$), во II группе с $80 \pm 9,8$ балла до $97,4 \pm 5,3$ баллов ($p < 0,01$).

Обсуждение

В ряде исследований было показано, что антигипертензивный эффект валсартана сопоставим с препаратами других основных классов препаратов, а по результатам некоторых исследований даже превосходит отдельные ИАПФ и АРА. К примеру, в средних терапевтических дозах валсартан превосходит лозартан [2, 3].

В исследованиях, проведенных в России, было показано, что валсартан проявляет одинаковую антигипертензивную эффективность у мужчин и женщин, у курящих и некурящих. Валсартан уменьшает ГМЛЖ и, в отличие от других антигипертензивных препаратов, валсартан снижает уровень мочевой кислоты в крови [4].

В представленном исследовании генерический валсартан (Тантордио) продемонстрировал клиническую эквивалентность оригинальному препарату.

Как и в других исследованиях была отмечена хорошая антигипертензивная эффективность и благоприятные гемодинамические эффекты как оригинального препарата, так и его исследуемого генерика. В обеих группах обследуемых отмечалось сопоставимое снижение показателей САД, ДАД и ЧСС. Причем, значимых отличий в антигипертензивном действии у мужчин и женщин в проведенном исследовании выявлено не было.

Результаты крупных, международных исследований продемонстрировали выраженные протективные эффекты валсартана. В исследовании VALIANT (**V**alsartan in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction **T**rial) риск смерти у больных, перенесших острый ИМ, снижался на 25% у больных, принимавших валсартан [5]. Результаты исследования MARVAL (**M**icro**A**lbuminuria **R**eduction **W**ith **V**ALsartan) продемонстрировали нефропротективный эффект валсартана у больных СД 2 типа — на 44% отмечено снижение микроальбуминурии [6].

Результаты мета-анализа 11 клинических исследований, в которых участвовали более 56 тыс. пациентов установили снижение риска ФП на 29% [7].

В исследованиях с участием больных с ХСН, получавших валсартан, Val-HeFT (**V**alsartan **H**eart **F**ailure **T**rial), отмечено снижение смертности на 13%.

В настоящем исследовании были отмечены сопоставимые с оригинальным препаратом благоприятные метаболические эффекты генерического валсартана (Тантордио).

К окончанию исследования у пациентов на фоне приема генерика валсартана отмечено сопоставимое с оригинальным препаратом снижение уровня ОХС, ХС ЛНП и ТГ.

Значимой разницы в динамике изменений липидного обмена у мужчин и женщин за весь период наблюдения не отмечалось.

Валсартан более значимо в сравнении с другими АРА предупреждает риск развития СД. По результатам японского исследования [8, 9]

в группе больных, принимавших валсартан, в сравнении с группой плацебо наблюдалось снижение новых случаев СД на 33%, а в сравнении с группой лозартана на 23%. Также было продемонстрировано благоприятное влияние на течение диабетической нефропатии.

В проведенном исследовании у пациентов обеих групп на фоне приема валсартана отмечалось сопоставимое снижение тощакового уровня глюкозы в плазме крови в пределах нормальных значений.

Кроме того, в целом ряде исследований показано улучшение сексуальной функции как у мужчин, так и у женщин на фоне приема валсартана, причем во всех возрастных группах [10, 11]. В исследованиях было показано, что улучшение эректильной функции и повышение уровня тестостерона в крови у мужчин, получавших валсартан, происходит вследствие улучшения эндотелиальной функции [12, 13].

В представленном исследовании как на фоне приема генерика валсартана, так и оригинального препарата отмечено значимое повышение показателей эректильной функции у мужчин, отмечено сопоставимое в обеих группах улучшение показателя качества жизни, оцениваемого самими пациентами исходно и по окончании исследования без значимых различий у мужчин и женщин.

Заключение

Результаты настоящего исследования еще раз подтвердили хорошую антигипертензивную эффективность и благоприятные метаболические эффекты валсартана.

Генерический валсартан (Тантордио) продемонстрировал клиническую эквивалентность оригинальному препарату.

Отмечалось сопоставимое снижение показателей САД, ДАД и ЧСС. Значимых отличий в антигипертензивном действии у мужчин и женщин в проведенном исследовании выявлено не было.

Динамика показателей липидного и углеводного обменов была сопоставимой в обеих группах, и значимо не отличалась у мужчин и женщин.

В проведенном исследовании отмечено достоверное повышение показателей эректильной функции у мужчин как на фоне приема генерического валсартана, так и оригинального препарата. Отмечено сопоставимое в обеих группах улучшение показателя качества жизни, без выраженных различий у мужчин и женщин.

Литература

1. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875-86.
2. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, et al. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. J Hypertens 2004; 22(4): 837-46.
3. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. Curr Ther Res 2002; 63: 1-14.
4. Podzolkov VI, Bulatov VA, Vigdorichik AV. Valsartan in routine clinical practice in Russia: The antihypertensive effect and impact on sexual function in patients with hypertension. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6(2): 166-72. Russian (Подзолков В.И., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. Вальсартан в повседневной клинической практике России: Антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(2): 166-72).
5. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
6. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002; 106: 672-8.
7. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. JACC 2005; 45(11): 1832-9.
8. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-07.
9. Weycker D, Falvey H, Edelsberg J, et al. Risk of diabetes in hypertensive patients receiving valsartan versus losartan. J Clin Hypertens 2007; Suppl A (9): P448.
10. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. J Hum Hypertens 2003; 17(8): 515-21.
11. Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58(3): 177-80.
12. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Blood Press Suppl 2003; 2: 29-34.
13. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. Am J Hypertens 2001; 14(1): 27-31.

ТАНТОРДИО

ВАЛСАРТАН



Формы выпуска:

Таблетки 80 мг №28
Таблетки 160 мг №28

ЛП - 000843

Валсартан - самый назначаемый сартан в мире¹

- **Высокая антигипертензивная эффективность**
- **Мощное органопротективное действие**
- **Превосходная переносимость**
- Более 150 клинических исследований;
- Более 100 тыс. пациентов во всех исследованиях;
- Более 40 тыс. пациентов в исследованиях с изучением заболеваемости и смертности²

Производитель: ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС Лтд., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru



ТАНТОРДИО
ВАЛСАРТАН
ТОРРЕНТ
КАРДИОЛОГИЯ



1. А.Ф. Иванов, Сартаны в лечении сердечно-сосудистых заболеваний АПТЕКАРЬRx 2010/7.

2. А. Г. Барышников. РОЛЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА. ФОКУС НА ВАЛСАРТАН. Медиком, 2012.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Гипертоническая болезнь сердца при скрытой артериальной гипертензии у работников крупного промышленного предприятия

Бритов А. Н.¹, Платонова Е. М.², Смирнова М. И.¹, Горбунов В. М.¹, Шаповалова В. П.², Рыжов В. М.^{1,2}, Олишевко С. В.^{1,2}, Елисеева Н. А.¹, Рыжова Т. В.^{1,2}, Кошеляевская Я. Н.¹, Деев А. Д.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУЗ МСЧ № 170 ФМБА России, Королев, Московская область, Россия

Цель. Изучить структурно-функциональные изменения миокарда, трактуемые как признаки гипертонической болезни сердца (ГБС), при скрытой артериальной гипертензии (САГ) на рабочем месте у работников крупного промышленного предприятия по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы. Одномоментное когортное исследование в рамках ежегодного профилактического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия. Обследованы 376 работников с нормотонией и артериальной гипертензией (АГ) (47,9% мужчин), клиническим (офисным) артериальным давлением (кл.АД) <180/110 мм рт.ст. независимо от факта антигипертензивной терапии (АГТ), средний возраст 52,7±7,5 года. Работники с кл. АД <140/90 мм рт.ст. без АГ включались при наличии ≥1 фактора риска. Помимо стандартного обследования и измерения кл.АД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭхоКГ. Критериями САГ были кл.АД <140/90 мм рт.ст. в сочетании с АД в рабочее время ≥135/85 мм рт.ст. Критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин.

Результаты. Среди работников с нормальным кл.АД, не получающих АГТ, САГ выявлена у 50% лиц; у работников, получающих АГТ, скрытая неэффективность лечения АГ (СНЛ АГ) — у 24,8%. При САГ и СНЛ АГ по результатам ЭхоКГ зарегистрированы признаки ГЛЖ: увеличение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки, ИММЛЖ, сопоставимые с таковыми у пациентов со стабильной АГ (Ст.АГ) — повышено и амбулаторное (амб.АД) и кл.АД. При САГ

по сравнению с нормотониками отмечалось уменьшение соотношения Е/А за счет увеличения пика А (p<0,0001). Наиболее часто у пациентов с САГ и СНЛ АГ встречалась концентрическая ГЛЖ — в 60% и 78,1% случаев, соответственно, и концентрическое ремоделирование — у 15% пациентов обеих групп, что сопоставимо с пациентами со Ст.АГ получающими и не получающими АГТ. Эксцентрическая ГЛЖ выявлена у 5% и 1,6%, нормальная геометрия ЛЖ — у 20% и 4,7% в группах со САГ и СНЛ АГ, соответственно.

Заключение. Степень выраженности и частота ГБС при САГ на рабочем месте как на фоне АГТ, так и без нее сопоставимы с выраженностью и частотой поражения миокарда у работников с нелеченной Ст.АГ и работников, получающих неэффективную АГТ. В связи с высокой распространенностью САГ и СНЛ АГ, установленной при периодических профилактических медицинских осмотрах, особенно у лиц с факторами риска АГ, необходимо использовать СМАД и ЭхоКГ для своевременного назначения и коррекции АГТ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь сердца, артериальная гипертензия, скрытая артериальная гипертензия, скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-10-16>

Поступила 27/10-2014

Принята к публикации 03/01-2015

Hypertensive heart disease in covert arterial hypertension of a large factory employee

Britov A. N.¹, Platonova E. M.², Smirnova M. I.¹, Gorbunov V. M.¹, Shapovalova V. P.², Ryzhov V. M.^{1,2}, Olishkevko S. V.^{1,2}, Eliseeva N. A.¹, Ryzhova T. V.^{1,2}, Koshelyavskaya Ya. N.¹, Deev A. D.¹

¹FSBI State Scientific-Research Center of Preventive Medicine, Moscow, Russia; ²FSBHI MSI №170 FMBA of Russia, Korolev, Moscow Region, Russia

Aim. To study structural and functional changes of myocardium, that are explained as the signs of hypertensive heart disease (HHD), in covert arterial hypertension (CAH) at the workplace of a large factory employee using echocardiography (EchoCG).

Material and methods. One-time cohort study under the frames of annual prophylactic medical screening of a large factory employee.

Totally 376 workers studied with normotension and arterial hypertension (AH) (47,9% males), with office blood pressure (OBP) <180/110 mmHg not depended on the fact of hypertension therapy (AHT), mean age 52,7±7,5. Workers with OBP <140/90 mmHg without AHT were included if had ≥1 risk factors. In addition to standard assessment and OBP measurement ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) used and

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: abritov@gnicpm.ru

[Бритов А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии, профессор кафедры кардиологии РНИМУ им Н. И. Пирогова, Платонова Е. М. — врач функциональной диагностики, Смирнова М. И. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории применения амбулаторно-диагностических методов в профилактике ХНИЗ, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторно-диагностических методов в профилактике ХНИЗ, Шаповалова В. П. — заслуженный врач РФ, к.м.н., начальник, Рыжов В. М. — заслуженный врач РФ, к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертензии, зам. начальника, Олишевко С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертензии, зав. отделением скорой медицинской помощи, Елисеева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертензии, Рыжова Т. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертензии, врач-кардиолог, Кошеляевская Я. Н. — программист лаборатории биостатистики, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики].

EchoCG. Criteria for CAH were OBP <140/90 mmHg with work time BP $\geq$ 135/85 mmHg. Criteria for left ventricle hypertrophy (LVH) were the left ventricle myocardial mass index (LVMMI) >115 g/m² in men and >95 g/m² in women.

Results. Among workers with normal OBP not receiving AHT, CAH revealed in 50% cases; in workers with AHT, covert treatment insufficiency of AH (CTI AH) — in 24,8%. In CAH and CTI AH by the data of EchoCG there are signs of LVH: increase of the left ventricle thickness, back wall, LVMMI, that are comparable with those in patients with stable AH (St. AH) — the ambulatory BP (Amb.BP) and OBP also increased. In CAH comparing to normotensives there is an increase of E/A equation by increase of the A ($p < 0,0001$). The most prevalent in CAH and CTI AH was concentric LVH — in 60% and 78,1 cases, respectively, and concentric remodeling — in 15% cases in both groups, that is comparable to the patients with St. AH, receiving and not receiving AHT. Eccentric LVH was

found in 5% and 1,6%, normal LV structure in 20% and 4,7% in groups with SAH and CTI AH, respectively.

Conclusion. Prominence and prevalence of HHI in CAH at workplace as at the background of AHT, and without it, are comparable to the prominence and prevalence of myocardium damage in workers with nontreated St. AH and workers receiving non-effective AHT. Due to high prevalence of CAH and CTI AH found during annual prophylactic screenings, especially in those with AH risk factors, it is important to use ABPM and EchoCG for on time prescription and correction of AHT.

Key words: hypertensive heart disease, arterial hypertension, covert arterial hypertension, covert inefficacy of antihypertensive treatment, left ventricle myocardium hypertrophy

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-10-16>

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, амб.АД — амбулаторное артериальное давление, ГБС — гипертоническая болезнь сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДФ — диастолическая функция, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, кл.АД — клиническое (офисное) артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, рм — на рабочем месте, ПОМ — поражения органов-мишеней, САГ — скрытая артериальная гипертония, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНЛ АГ — скрытая неэффективность лечения артериальной гипертонии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, Ст.АГ — стабильная артериальная гипертония, Т — толщина, ЭхоКГ — эхокардиография, ASE — American Society of Echocardiography, DT — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, ESH — European Society of Hypertension, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Значимую роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) играют своевременная диагностика артериальной гипертонии (АГ) и тесно связанных с ней поражений органов-мишеней (ПОМ). Изучение ПОМ позволяет оценить не только тяжесть АГ и сердечно-сосудистый риск, но и состояние больного в динамике, в т.ч. эффективность проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) [1-3]. Структурно-функциональные изменения сердца у больных АГ — гипертрофию, диастолическую и систолическую дисфункции левого желудочка (ЛЖ), многие авторы объединяют термином “гипертоническая болезнь сердца” (ГБС) [4, 5].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при АГ формируется в процессе адаптации сердца к повышенной гемодинамической нагрузке. При этом имеет место, как увеличение размера кардиомиоцитов, так и увеличение их количества [6]. ГЛЖ определяют по различным измеряемым и вычисляемым параметрам, основными из которых являются масса миокарда (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) [6, 7], оцениваемые неинвазивно при эхокардиографии (ЭхоКГ). В целом ГЛЖ широко распространена. Основные патологические находки при аутопсии, ассоциируемые с АГ, касаются именно сердца, и проявляются, в первую очередь увеличением ММЛЖ из-за ГЛЖ [8].

В зависимости от величины ИММЛЖ и относительной толщины стенки (ОТС) выделяют следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофии [1, 2, 6]. Концентрическое ремоделирование характеризуется нормальным ИММЛЖ, увеличением ОТС и уменьшением объема ЛЖ. Концентрическое ремоделирование, возможно, является ранним проявлением адаптации ЛЖ к нарушениям в ренин-ангиотензиновой системе и изменению внутрисердечной гемо-

динамики при длительно повышенном артериальном давлении (АД) [6]. Концентрическая ГЛЖ развивается при декомпенсации первичных механизмов адаптации и сопровождается увеличением ИММЛЖ и ОТС. При эксцентрической ГЛЖ ОТС нормальная, но увеличены ИММЛЖ и полость ЛЖ. ГЛЖ у больных АГ, особенно концентрическая, является неблагоприятным прогностическим признаком [2].

Нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ при АГ обнаруживают уже на ранней стадии заболевания, и оно предшествует снижению насосной функции сердца [6]. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ среди больных АГ велика и по разным данным составляет от 40% до 70% [6]. Для оценки ДФ используют параметры трансмитрального диастолического спектра: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е), максимальную скорость потока во время предсердной систолы (пик А), соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). На ранней стадии АГ нарушение ДФ ЛЖ характеризуется замедлением расслабления вследствие уплотнения миокарда и увеличении его жесткости, что сопровождается увеличением продолжительности IVRT и DT, уменьшением пика Е, увеличением пика А, соотношение Е/А становится <1. Увеличение давления в левом предсердии приводит к его дилатации. При прогрессировании заболевания происходит дальнейшее снижение податливости стенок ЛЖ и значительный рост конечно-диастолического давления в его полости [6, 9, 10]. С ростом конечно-диастолического давления развивается дилатация ЛЖ, и становится возможной трансформация концентрической ГЛЖ в эксцентрическую с последующим формированием систолической сердечной недостаточности, характеризующейся при ЭхоКГ снижением фракции выброса.

В последние годы особое внимание уделяется различным фенотипам АГ, в т.ч. скрытой (маскированной или изолированной амбулаторной) АГ [1, 11-16]. При этой АГ регистрируются нормальные показатели клинического (офисного) АД (кл.АД) и повышенный уровень амбулаторного АД (амб.АД), определяемого методами суточного мониторирования (СМАД) и самоконтроля АД. Распространенность скрытой АГ (САГ) в популяции составляет ~13% и при ней так же как и при стабильной АГ (Ст.АГ) повышено и кл.АД и амб.АД, она связана с ПОМ АГ и высоким риском ССО [14-16, 17]. Одним из предикторов САГ является стресс. У ряда лиц стресс, возникающий во время работы, сопровождается значительным повышением АД. Такой феномен некоторые авторы определяют как САГ на рабочем месте (САГ_{рм}) [13, 18]. Информация о ГБС при САГ_{рм} пока весьма ограничена и требует дополнительного изучения. В то же время выявление как САГ, так и структурно-функциональных изменений миокарда при САГ, важно не только для оценки сердечно-сосудистого риска, но и подбора адекватной АГТ.

Цель исследования — изучить структурно-функциональные изменения миокарда, трактуемые как признаки ГБС при САГ_{рм} у работников крупного промышленного предприятия по данным ЭхоКГ.

Материал и методы

Проводилось одномоментное когортное исследование в рамках ежегодного периодического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия, занятых на работах с вредными и/или опасными условиями труда.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте 20-75 лет.
- Кл.АД <180/110 мм рт.ст. независимо от приема АГТ.
- При кл.АД <130/85 наличие ≥1 факторов риска АГ — семейный анамнез АГ, подъемы АД в анамнезе, курение, высокая физическая нагрузка, ожирение, дислиппротеидемия.
- Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Кл.АД ≥180/110 мм рт.ст.
- АГ белого халата: кл.АД ≥140/90 мм рт.ст. в сочетании с амб.АД в рабочее время <130/80 мм рт.ст.
- Работа в ночные смены.
- Беременность и лактация.

Всем пациентам проводили стандартное обследование в рамках профилактического осмотра, а также СМАД и ЭхоКГ.

При опросе изучали сведения об образовании, занимаемой должности, вредных профессиональных факторах, факторах риска АГ и ССО, об АГТ и другие. Проводилось измерение роста, веса и окружности талии, расчет индекса массы тела; определялась концентрация глюкозы крови натощак, липидный спектр крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицериды), мочевая кислота, креатинин.

Измерение кл.АД выполняли механическим тонометром Little Doctor LD-71A в утренние часы дважды в положении сидя после 10 мин отдыха с интервалом в 1-2 мин и расчетом средних величин.

СМАД проводили на приборах Oxford Medilog (модель Oscar-2, Англия) и Schiller MT 300 (модель BR-102 PLUS, Швейцария) в режиме рабочего дня с точным указанием рабочего времени. СМАД начинали и заканчивали в 08.00-09.00 ч утра. Регистрация АД в автоматическом режиме осуществлялась каждые 15 мин днем (07.00-23.00 ч, включая рабочее время с 08.00 до 17.00 ч) и каждые 30 мин ночью (23.00-07.00 ч). Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 ч, не менее 56 измерений АД и отсутствие пробелов в записи данных длительностью >60 мин.

По соотношению уровня кл.АД и среднего амб.АД во время работы (08.00-17.00 ч) из обследованных были выделены 6 групп:

- 1-я группа — нормотоники: кл.АД <140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время <135/85 мм рт.ст.,
- 2-я группа — пациенты со САГ_{рм}, не получающие АГТ: кл.АД <140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время ≥135/85 мм рт.ст.,
- 3-я группа — пациенты со стабильной АГ, не получающие АГТ: ст.АГ; кл.АД ≥140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время ≥135/85 мм рт.ст.,
- 4-я группа — больные АГ с оптимальным эффектом АГТ, т.е. нормотония на лечении: кл.АД <140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время <135/85 мм рт.ст.,
- 5-я группа — больные со САГ_{рм} на регулярной АГТ — скрытой неэффективностью лечения АГ (СНЛ АГ) на рабочем месте (СНЛ_{рм}): СНЛ_{рм}; кл.АД <140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время ≥135/85 мм рт.ст.,
- 6-я группа — пациенты, получающие неэффективную АГТ: неэффективная АГТ; кл.АД ≥140/90 мм рт.ст. и амб.АД в рабочее время ≥135/85 мм рт.ст.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Siemens Acuson S 2000 с использованием датчика 2,5-3,5 МГц в стандартных ЭхоКГ позициях в М- и В-режимах, а также импульсном, непрерывном волновом и цветном доплеровских режимах. Для выявления ГЛЖ и ее вида измерялись толщина (Т) межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки (ЗСЛЖ) в диастолу и конечно-диастолический размер. Вычислялась ОТС ЛЖ как отношение Т ЗСЛЖ к половине конечно-диастолического размера (считалась увеличенной при значении >0,42). ММЛЖ рассчитывалась по скорректированной формуле Американского эхокардиографического общества (ASE) [8]. ИММЛЖ вычислялся как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела: увеличенным считался >115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин. Типы геометрии ЛЖ описаны выше. Для анализа ДФ ЛЖ оценивались значения пика Е, пика А, соотношение Е/А, IVRT и DT. Величина левого предсердия определялась по его переднезаднему максимальному размеру. Состояние сократительной способности миокарда ЛЖ оценивалось по величине фракции выброса в % с использованием формулы Simpson.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью вычисления стандартных характеристик распределения, в т.ч. средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, квантилей. Применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для оценки различий между группами и метод оценки зависимости между категориальными переменными по Пирсону (χ^2).

Таблица 1

Характеристика работников, не получающих АГТ (n=118)

Показатель		1 группа (нормотоники, n=20)	2 группа (САГрм, n=20)	3 группа (Ст. АГ, n=78)
Возраст, годы	M±SD	52,3±9,5	51,7±6,4	50,9±8,9
Пол, м	n (%)	9 (45)	9 (45)	61 (78,2)**
ж	n (%)	11 (55)	11 (55)	17 (21,8)
Курение: никогда не курил,	n (%)	11 (55)	10 (50)	32 (41)
курил в прошлом,	n (%)	5 (25)	4 (20)	8 (10,3)
курит в настоящее время	n (%)	4 (20)	6 (30)	38 (48,7)*
ИМТ, кг/м ²	M±SD	29,4±4,3	29,9±,5	29±5,0
Холестерин, ммоль/л	M±SD	5,9±1,1	6,3±1,3	5,9±1,3
ЛНП, ммоль/л	M±SD	3,9±1,1	3,9±1,0	3,8±0,9
ЛВП, ммоль/л	M±SD	1,4±0,4	1,5±0,6	1,4±0,5
Триглицериды, ммоль/л	M±SD	1,3±0,5	1,4±0,9	1,6±1,1
Глюкоза, ммоль/л	M±SD	5,3±0,6	5,7±1,8	6,1±1,9*
Креатинин, ммоль/л	M±SD	77,8±14,1	76,7±17,2	82±15,1
Мочевая кислота, ммоль/л	M±SD	358,3±108,8	368,9±90,9	381,7±107,6
Кл.АД, мм рт.ст.	M±SD	123,0±11,5/79,8±7,3	125,8±7,6/82,5±3,3	151,5±12,3****/95,9±7,7****
Амб.АД (08.00-17.00), мм рт.ст.	M±SD	126,6±12,4/78,5±9,6	142,7±7,8**/90,6±7,0***	148,5±11,9****/93,2±8,0 ***

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, * — p<0,05, **<0,01, *** — p<0,001 — различия с 1 группой; # — p<0,01, ## — p<0,001 — различие между 2 и 3 группами.

Таблица 2

Характеристика работников, получающих АГТ (n=258)

Показатель		4 группа (НТ на лечении, n=81)	5 группа (СНЛрм, n=64)	6 группа (неэффективная АГТ, n=113)
Возраст, годы	M±SD	55,1±7,5	53,4±4,8	53,6±6,7
Пол, м	n (%)	25 (30,9)	28 (43,8)	48 (42,5)
ж	n (%)	56 (69,1)	36 (56,3)	65 (57,5)
Курение: никогда	n (%)	51 (63,0)	33 (51,6)	63 (55,8)
в прошлом	n (%)	16 (19,8)	16 (25,0)	19 (16,8)
сейчас	n (%)	14 (17,3)	15 (23,4)	31 (27,4)
ИМТ, кг/м ²	M±SD	30,6±5,2	31,5±5,1	32,1±5,0*
Холестерин, ммоль/л	M±SD	6,0±1,2	6,0±1,1	6,1±1,2
ЛНП, ммоль/л	M±SD	3,9±0,9	4,0±0,9	4,0±1,0
ЛВП, ммоль/л	M±SD	1,4±0,5	1,4±0,4	1,4±0,5
Триглицериды, ммоль/л	M±SD	1,3±0,6	1,6±1,0**	1,8±1,5**
Глюкоза, ммоль/л	M±SD	5,4±1,1	5,7±1,6	5,6±1,4
Креатинин, ммоль/л	M±SD	81,2±19,7	79,8±18,2	77,7±13,4
Мочевая кислота, ммоль/л	M±SD	357,2±84,6	388,6±89,6*	367,1±104,2
Кл.АД, мм рт.ст.	M±SD	121,6±9,1/78,7±6,1	123,5±9,8/80,1±5,4	148,68±13,1****/95,0±7,5****
Амб.АД в рабочее время, мм рт.ст.	M±SD	125,04±8,2/78,7±6,3	142,94±11,2***/91,9±8***	147,3±12,5****/93,2±9,2***

Примечание: НТ — нормотония, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — различия с 4 группой; #p<0,01, ##p<0,001 — различие между 5 и 6 группами.

Результаты

Среди обследованных работников предприятия указанным критериям включения/исключения соответствовали 376 человек, средний возраст 52,7±7,5 года. Это были лица с инженерно-техническими специальностями (44%), рабочими специальностями (52%) и сотрудники экономических подразделений. Из них нормальное кл.АД <140/90 мм рт.ст. зарегистрировано у 49,2%.

Среди обследованных, не получающих АГТ (n=118), нормальные значения кл.АД и амб.АД

во время работы имели 20 человек (5,3% всех обследованных), они составили 1-ю группу. САГрм также выявлена у 20 человек (5,3% всех включенных в исследование или 50% работников с нормальным кл.АД, не получающих АГТ) — 2-я группа. Ст.АГ диагностирована у 78 работников (20,7% всех обследованных), которые составили 3-ю группу.

Из работников, получающих АГТ (n=258), эффективно лечились по данным клинического и амбулаторного измерения АД 81 (31,4%), они

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ у работников, не получающих АГТ

Показатель		1 группа (нормотоники, n=20)	2 группа (САГрм, n=20)	3 группа (Ст. АГ, n =78)
Т МЖП, см	M±SD	1,02±0,29	1,23±0,26*	1,29±0,19***
Т ЗСЛЖ, см	M±SD	1,04±0,3	1,16±0,2	1,25±0,16***
КДР, см	M±SD	4,91±0,46	4,97±0,45	5,04±0,5
КСР, см	M±SD	3,06±0,36	3,02±0,38	3,13±0,49
ФВ, %	M±SD	66,2±3,9	67,4±3,3	65,7±4,3
ИММЛЖ, г/м ² , мужчины	M±SD	109,5±28,8	129,0±21,2	130,6±29,1*
ИММЛЖ, г/м ² , женщины	M±SD	87,7±26,3	105,2±43,2	109,2±18,1**
ОТС	M±SD	0,42±0,08	0,47±0,08*	0,50±0,08***
ОТС >0,42	n (%)	4 (20)	15(75)***	65(79)***
ЛП, см	M±SD	3,82±0,29	3,85±0,58	3,91±0,44
Е, м/с	M±SD	0,80±0,21	0,75±0,19	0,75±0,20
А, м/с	M±SD	0,66±0,19	0,87±0,17**	0,89±0,18***
Е/А	M±SD	1,31±0,4	0,89±0,28***	0,88±0,37***
DT, мс	M±SD	193,3±14,5	197,9±17,3	199,4±19,0
IVRT, мс	M±SD	94,0±10,1	100,9±14,5	104,7±11,7***

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ЛП — переднезадний размер левого предсердия, * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$ — различия с 1 группой; # — $p<0,05$ — различие между 2 и 3 группами.

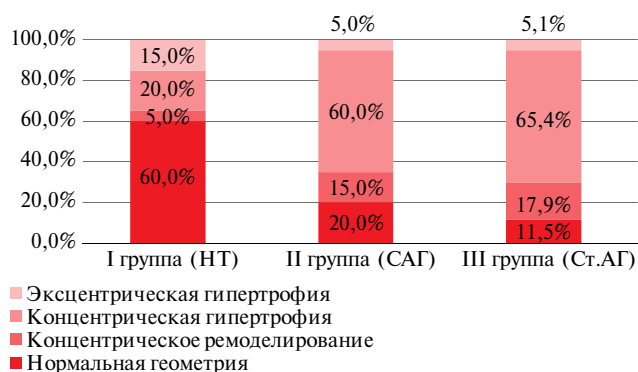


Рис. 1 Частота (%) различных видов ремоделирования миокарда у работников, не принимающих АГТ.

составили 4-ю группу. СНЛ АГ, проявлявшаяся повышенным уровнем АД во время работы, выявлена у 64 работников (24,8%) — 5-я группа. Неэффективной, по данным обоих видов измерения АД, АГТ была у 113 пациентов (43,8%) — 6-я группа.

Группа со САГрм (2 группа) по основным характеристикам не имела достоверных различий с нормотониками (1 группой) и пациентами со Ст. АГ (3 группой); за исключением гендерного состава. В 3 группе было больше мужчин, курильщиков и более высокий уровень гликемии (таблица 1).

При сравнении основных характеристик групп, получающих АГТ, достоверные отличия по сравнению с работниками, получающими эффективную АГТ (4 группой), выявлены в уровне триглицеридов и мочевой кислоты у пациентов с СНЛрм (5 группа) и по индексу массы тела и также уровню триглицеридов у работников с неэффективной АГТ (6 группа). Достоверных различий по основным

характеристикам между 5 и 6 группами не обнаружено (таблица 2).

При изучении результатов ЭхоКГ пациентов, не получающих АГТ, были выявлены следующие достоверные различия (таблица 3): в группах САГ (2 группа) и Ст.АГ (3 группа) отмечалось увеличение Т МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ИММЛЖ, пика А, а также уменьшение соотношения Е/А по сравнению с группой нормотоников (1 группой). В группе Ст.АГ (3 группе) только Т ЗСЛЖ была больше по сравнению с группой со САГ (2 группой), по остальным ЭхоКГ показателям группы со САГ и Ст.АГ имеют сопоставимые данные.

Анализ показателей ЭхоКГ работников, получающих АГТ, продемонстрировал следующие различия (таблица 4): пациенты с СНЛрм (5-я группа) и неэффективной АГТ (6-я группа) отличались большими значениями Т МЖП, ЗСЛЖ и ОТС в сравнении с группой эффективного лечения АГ (4-я группа). В группе СНЛ АГ (5-й группе) замедлено IVRT в отличие от группы, получающей эффективную АГТ (4-я группа). В группе со Ст.АГ на АГТ (6-й группа) ИММЛЖ у мужчин был достоверно больше по сравнению с работниками, получающими эффективную АГТ (4 группа). Показатели ЭхоКГ групп с СНЛрм (5 группа) и неэффективной АГТ (6 группа) не имели достоверных отличий.

Типы ремоделирования миокарда ЛЖ представлены на рисунках 1 и 2. У работников со САГрм и Ст.АГ, не получающих АГТ (2 и 3 группа), наиболее часто встречалась концентрическая ГЛЖ — 60% и 65,4%, соответственно, и концентрическое ремоделирование — 15% и 17,9%, соответственно, реже — эксцентрическая ГЛЖ (по 5% в обеих груп-

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у пациентов, получающих АГТ

Показатель		4 группа (НТ на лечении, n=81)	5 группа (СНЛрм, n=64)	6 группа (Неэффективная АГТ, n=113)
Т МЖП, см	M±SD	1,27±0,20	1,35±0,19*	1,35±0,20**
Т ЗСЛЖ, см	M±SD	1,21±0,16	1,27±0,14*	1,28±0,17**
КДР, см	M±SD	4,90±0,45	4,87±0,48	4,90±0,46
КСР, см	M±SD	3,04±0,41	3,09±0,42	3,11±0,42
ФВ, %	M±SD	65,3±4,4	64,8±4,7	64,6±5,1
ИММЛЖ, г/м ² , мужчины	M±SD	125,4±24,9	132,8±28,7	144,0±28,3**
ИММЛЖ, г/м ² , женщины	M±SD	115,6±22,9	117,1±21,9	114,4±23,5
ОТС	M±SD	0,50±0,08	0,53±0,07*	0,53±0,08**
ОТС >0,42	n (%)	69 (85%)	60 (93%)	103 (91%)
ЛП, см	M±SD	3,99±0,38	3,98±0,46	4,10 ±0,51
Е, м/с	M±SD	0,75±0,17	0,74±0,16	0,74±0,24
А, м/с	M±SD	0,93±0,19	0,92±0,16	0,98±0,23
Е/А	M±SD	0,84±0,28	0,83±0,25	0,78±0,25
DT, мс	M±SD	206,1±14,9	206,6±16,3	207,4±14,6
IVRT, мс	M±SD	105,2±12,2	109,2±10,3*	106,9±10,8

Примечание: НТ — нормотония, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ЛП — переднезадний размер левого предсердия, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — различия с 1 группой.

пах). Нормальная геометрия ЛЖ чаще встречалась при САГрм (20%), чем при Ст.АГ без лечения (11,5%). При этом нормальная геометрия у нормотоников (1 группа) была лишь у 60% (рисунок 1).

Более 85% работников с АГ, получающих АГТ, имели концентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ независимо от эффекта проводимой терапии в отношении уровня кл. и амб.АД (рисунок 2).

Обсуждение

Результаты представленного исследования демонстрируют высокую распространенность САГрм у работников, получающих и не получающих АГТ, что согласуется с данными других исследований [13, 18, 19].

Поражение миокарда, как и иных органов-мишеней АГ, при изолированном повышении амб. АД встречается часто. В ранее опубликованном исследовании MEDLINE распространенность ГЛЖ при САГ составила от 7% до 66% [15]. В другом исследовании (n=769) ИММЛЖ был значительно выше у лиц со САГ и высоким нормальным кл.АД (prehypertension) по сравнению с нормотониками [16]. Отечественные авторы, изучавшие ПОМ у пациентов с АГрм в группах САГ и впервые выявленной Ст.АГ без АГТ, диагностировали ГЛЖ у 23,7% и 21,4% больных, соответственно [13]. В настоящей работе частота ГЛЖ была выше: 65% в группе САГ и ~80% в группе с СНЛ АГ, что, по-видимому, связано не только с особенностями выборки, но и с использованием более “жестких” критериев ГЛЖ, предложенных ASE [7, 8] и при-

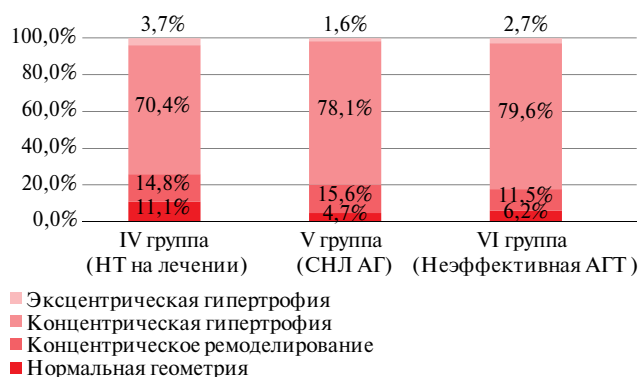


Рис. 2 Частота (%) различных видов ремоделирования миокарда у работников, принимающих АГТ.

нятых Рекомендациями по АГ 2013 [2]. В целом, представленное исследование подтвердило сопоставимость частоты и характера поражения миокарда при САГ с таковыми при Ст.АГ независимо от приема АГТ.

Заключение

Актуальность проблемы САГ и СНЛ АГ, в т.ч. на рм, не вызывает сомнений в связи с их большой распространенностью, наличием ПОМ и высоким риском ССО [20]. Распространенность ГБС в виде ГЛЖ и концентрического ремоделирования у работников предприятия с изолированным повышением амб.АД может достигать >80%. При проведении профилактических осмотров, особенно лиц с ≥ 1 факторами риска АГ, необходимо использовать СМАД и ЭхоКГ с целью своевременного назначения или коррекции АГТ.

Литература

1. Prevention, diagnosis, and treatment of arterial hypertension. Guidelines of Russian medical society for arterial hypertension and All-Russian scientific society of cardiologists, 2010. Russian (Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2010 г.)
2. Guidelines for the therapy of arterial hypertension ESH/ESC 2013. Russ J Cardiol 2014; 1: 7-94. Russian (Рекомендации Европейских обществ по лечению артериальной гипертензии 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1: 7-94).
3. Veber VR, Britov AN. Prevention of arterial hypertension 2002. Russian (Вебер В. Р., Бритов А. Н. Профилактика артериальной гипертензии 2002).
4. Gogin EE. Hypertensive disease 1997. Russian (Гогин Е. Е. Гипертензивная болезнь 1997).
5. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Prevention, diagnosis, and treatment of hypertensive heart disease. Cardiol Clin 2010; 28: 675-91.
6. Vasjuk JuA. Functional diagnosis in the cardiology. Clinical interpretation 2009. Russian (Васюк Ю. А. Функциональная диагностика в кардиологии. Клиническая интерпретация 2009).
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79-108.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42(6): 1206-52.
9. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. JACC 2001; 37: 1042-8.
10. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165-93.
11. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003; 21: 821-48.
12. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. Hypertens Res 2007; 30: 479-88.
13. Osipova IV, Antropova ON, Golovina KG, et al. Features of the masked arterial hypertension in the workers of operating profession. Arterial Hypertension 2010; 16(3): 316-20. Russian (Осипова И. В., Антропова О. Н., Головина К. Г. др. Особенности скрытой артериальной гипертензии у лиц операторской профессии. Артериальная гипертензия 2010; 16(3): 316-20).
14. Fagard RH, Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat. masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25:2193-8.
15. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Mancia G. Masked hypertension and echocardiographic left ventricular hypertrophy: an updated overview. Blood Press Monit 2012; 17(1): 8-13.
16. Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the masked hypertension study. Am J Hypertens 2012; 25(6): 664-71.
17. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. Am J Hypertens 2005; 18: 1422-8.
18. Harada K, Karube Y, Saruhara H, et al. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension. Hypertens Res 2006; 29(12): 969-76.
19. Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. Psychosom Med 2010; 72(8): 786-93.

Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow

Вышков Е. В.¹, Севастьянова Д. С.¹, Крылов А. Л.¹, Марков В. А.^{1,2}

¹ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. Томск; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет. Томск, Россия

Цель. Сравнить эффективность и безопасность первичной ангиопластики и фармакоинвазивной реваскуляризации у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях современного среднеурбанизированного города.

Материал и методы. Для достижения этой цели 326 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST без кардиогенного шока в первые 6 ч заболевания на догоспитальном этапе были рандомизированы на 2 группы: больные I группы (n=162) транспортировались на первичную ангиопластику, больные II группы (n=164) проводили догоспитальный тромболизис с последующей спасительной или отсроченной ангиопластикой, в зависимости от эффективности тромболизиса. Анализовались клинико-анамнестические характеристики пациентов, временные показатели и эффективность проводимых реперфузионных мероприятий, частота феномена no-reflow, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и клиническое течение заболевания.

Результаты. По времени от начала болевого синдрома до звонка на станцию скорой медицинской помощи и по времени от начала болевого синдрома до первого медицинского контакта (прибытие бригады скорой медицинской помощи к больному) группы не различались. Частота реперфузии коронарной артерии после тромболизиса в группе фармакоинвазивной стратегии составила 71,3%, а среднее время реперфузии — 86,1±32,1 мин. У пациентов с неэффективной тромболитической терапией время от введения тромболизиса до ангиопластики составило 152,6±95,1 мин. Первичная ангиопластика была проведена через 117,02±42,3 мин от первого медицинского контакта. Таким образом, общая продолжительность

ишемии миокарда в группах не различалась, и составила 232±71,6 мин и 236±138,2 мин в I и II группах, соответственно; госпитальная летальность — 5,6% и 4,9% в I и II группах, соответственно. Но механизмы смерти различались: при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) летальные исходы чаще происходили в результате кардиогенного шока: 89% vs 37,5% (p<0,05), тогда как при фармакоинвазивной реперфузии чаще происходили разрывы миокарда: 37,5% vs 0% (p<0,05). Во II группе обнаружено уменьшение частоты феномена no-reflow во время проведения отсроченной ЧКВ по сравнению с первичным ЧКВ: 1,2% vs 11,1% (p<0,05), более частое достижение кровотока TIMI-3 после ЧКВ: 80,5% vs 71,2% (p<0,05), и более эффективное сохранение ФВ ЛЖ: 56,5±10,2% vs 53,6±9,1% (p<0,05).

Заключение. При предполагаемом времени ожидания первичного ЧКВ ~120 мин от первого медицинского контакта, т.е. на границе допустимой задержки, предпочтительным является проведение догоспитального тромболизиса с последующим ЧКВ согласно клиническим рекомендациям, т.к. этот метод реперфузии миокарда более эффективно сохраняет ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, фармакоинвазивная реперфузия, феномен no-reflow.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-17-22>

Поступила 06/03-2014

Принята к публикации 04/08-2014

Primary angioplastics and pharmacoinvasive reperfusion in myocardial infarction: impact on clinical outcomes and no-reflow phenomenon

Vyshkov E. V.¹, Sevastyanova D. S.¹, Krylov A. L.¹, Markov V. A.^{1,2}

¹FSBI SRI of Cardiology SD RAMS. Tomsk; ²SEI HPE Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Aim. To compare efficacy and safety of primary angioplastics and pharmacoinvasive revascularization in patients with acute myocardial infarction with ST elevation in the modern moderately urbanized city.

Material and methods. To achieve the aim we randomized 326 patients with acute myocardial infarction with ST elevation and without cardiogenic shock during first 6 hours of the disease during prehospital stage into 2 groups: patients of the 1st group (n=162) transported to primary angioplastics, patients of the 2nd group (n=164) underwent prehospital thrombolysis with further rescue or delayed angioplastics, depended on the thrombolysis results. The clinical and anamnestic properties of patients were analyzed, timing and efficacy of reperfusion strategies,

no-reflow occurrence, left ventricle ejection fraction (LVEF) and clinical course of the disease.

Results. The time from pain onset to the emergency call and to the first medical contact (emergency team arrival) the groups did not differ. Reperfusion rate after thrombolysis in pharmacoinvasive strategy group reached 71,3%, and mean time of reperfusion — 86,1±32,1 min. In patients with non-effective thrombolytic therapy time from the drug load to angioplastics was 152,6±95,1 min. Primary angioplastics was performed in 117,02±42,3 min from the first medical contact. Therefore, total duration of myocardial ischemia in groups did not differ and was 232±71,6 min and 236±138,2 min in I and II groups, respectively.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (913) 851-86-82

e-mail: ew@cardio-tomsk.ru

[Вышков Е. В.* — д.м.н., вед научный сотр отделения неотложной кардиологии, Севастьянова Д. С. — врач отделения неотложной кардиологии, Крылов А. Л. — д.м.н., руководитель отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения, Марков В. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, ²заведующий кафедрой кардиологии].

In-hospital mortality was 5,6% and 4,9%, resp. However the mechanisms of death differ: in primary percutaneous intervention (PCI) the death was due to cardiogenic shock: 89% vs. 37,5% ($p < 0,05$), but in pharmacoinvasive reperfusion more often myocardium ruptures developed: 37,5% vs. 0% ($p < 0,05$). In the II group there was a decrease of no-reflow development during delayed PCI comparing to primary PCI: 1,2% vs. 11,1% ($p < 0,05$); more common TIMI-3 blood flow achievement after PCI: 80,5% vs. 71,2% ($p < 0,05$), and more effectively preserved LVEF: $56,5 \pm 10,2\%$ vs $53,6 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$).

Conclusion. With estimated time for primary PCI wait about 120 min. after first medical contact, i.e. at the threshold of possible delay, the preferable is prehospital thrombolysis with PCI according to guidelines, because this reperfusion method more effectively saves LVEF.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, pharmacoinvasive reperfusion, no-reflow phenomenon.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-17-22>

КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ОИМ[↑]ST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПМК — первый медицинский контакт, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

В настоящее время клинические рекомендации предлагают простой алгоритм выбора метода коронарной реперфузии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ[↑]ST). Согласно этим рекомендациям при существующей возможности проведения механической реканализации в течение 2 ч от первого медицинского контакта первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительным методом реперфузии. При отсутствии такой возможности, необходимо провести тромболитическую терапию (ТЛТ). Если через 90 мин от начала ТЛТ отсутствуют признаки реперфузии коронарной артерии (КА), показано экстренное (спасительное) ЧКВ. При появлении косвенных признаков реперфузии миокарда — уменьшении подъема сегмента ST на 50% и купировании болевого синдрома — проведение ЧКВ показано в течение 24 ч после ТЛТ [1]. Несмотря на сформулированный алгоритм действий, остаются открытыми как теоретические вопросы коронарной реперфузии, так и особенно вопросы практического применения этих рекомендаций, поэтому продолжаются дискуссии и исследования по этим вопросам. В частности, недавно было завершено исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction), в котором была показана равнозначность первичной ЧКВ и догоспитальной ТЛТ с последующей ангиопластикой у больных ОИМ[↑]ST в плане основных клинических исходов заболевания при условии рандомизации этих больных в первые 3 ч заболевания и при ожидаемом времени первый медицинский контакт — баллон >60 мин [2].

Учитывая большое влияние на результаты лечения особенностей клинико-анамнестических характеристик пациентов, проводимой терапии и логистики догоспитального и госпитального этапов по доставке больных для высокотехнологичной помощи, актуальным представляется вопрос о сравнительной эффективности этих стратегий коронарной реперфузии в реальных условиях отечественной медицины.

Цель работы — сравнить эффективность и безопасность первичной ангиопластики и фармакоин-

вазивной реваскуляризации у больных ОИМ[↑]ST в условиях современного среднеурбанизированного города.

Материал и методы

В исследование включали больных ОИМ[↑]ST на догоспитальном этапе в г. Томске в первые 6 ч от начала заболевания, которым предполагалось проведение реперфузионных мероприятий. Критерием исключения был кардиогенный шок. В исследование включены 326 пациентов. На догоспитальном этапе они были рандомизированы методом открытых конвертов на 2 группы: больных I группы (n=162) доставляли на первичное ЧКВ; больным II группы (n=164) в рамках фармакоинвазивной реперфузии на догоспитальном этапе проводили ТЛТ, и после этого больные доставлялись в стационар. ТЛТ на догоспитальном этапе выполнялась тенектеплазой, которая вводилась внутривенно (в/в) болюсом в дозе в зависимости от массы тела согласно инструкции или стрептокиназой, которую вводили в/в в дозе 750 тыс. ЕД за 5-10 мин. Через 30, 60 и 90 мин после ТЛТ регистрировалась ЭКГ. Решение о дальнейшей тактике принималось через 90 мин. после выполнения ТЛТ. Если наблюдались признаки реперфузии КА (снижение сегмента ST на $\geq 50\%$), ЧКВ назначали в плановом порядке в течение 24 ч после ТЛТ. При неэффективности ТЛТ, т.е. отсутствии признаков реперфузии КА, больной как можно раньше направлялся на спасительное ЧКВ. Всем больным на догоспитальном этапе назначали наркотические анальгетики, гепарин (максимум 4 тыс. ЕД) и аспирин 250 мг *per os*, а также по показаниям β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, седативные и антигистаминные препараты. При поступлении в стационар все больные получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

По основным клинико-анамнестическим характеристикам и по риску летального исхода в течение 30 сут. по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) группы пациентов между собой не различались (таблица 1).

Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до звонка на станцию скорой

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов

Показатели	Первичное ЧКВ		Фармакоинвазивная реперфузия		p
Количество больных (n)	162		164		
Единица измерения	n	%	n	%	
Мужской пол	113	69,8	115	70,1	нд
Постинфарктный кардиосклероз	21	13,0	29	17,7	нд
Сахарный диабет	31	19,1	34	20,7	нд
Курение	110	67,9	108	66,7	нд
Ожирение	104	64,2	114	69,5	нд
Артериальная гипертензия	133	82,1	139	84,8	нд
Дислипидемия	144	88,9	142	86,6	нд
Возраст, лет (M±SD)	57,9±10,7		57,5±10,4		нд
Стаж ИБС, лет (M±SD)	1,5±3,1		1,7±3,7		нд
Риск смерти по шкале GRACE	7,7		7,6		нд

Таблица 2

Временные показатели реперфузионных мероприятий

Временные периоды	Первичное ЧКВ (n=162)	Фармакоинвазивная реперфузия (n=164)	p
Боль-звонок, мин	86±62,8	82,2±47,3	нд
Звонок — ПМК, мин	29±15	26,1±24,5	нд
ПМК — дверь	48,7±30,6	52,7±21,1	нд
Дверь — баллон, мин	67,8±35,2	-	
Боль — баллон, мин	232±71,6	-	
ПМК — баллон, мин	117,02±42,3	-	
Боль — игла, мин	-	131,7±88,6	
Игла — реперфузия при эффективной ТЛТ, мин	-	86,1±32,1	
Игла — баллон при неэффективной ТЛТ (спасительное ЧКВ), мин	-	152,6±95,1	
Боль — реперфузия (время ишемии), мин	232±71,6	236±138,2	нд

медицинской помощи (боль — звонок), время от начала болевого синдрома до первого медицинского контакта (ПМК), т.е. до прибытия медицинской бригады (боль — ПМК), время от начала болевого синдрома до введения тромболитика на догоспитальном этапе (боль — игла), частота реперфузии миокарда после введения тромболитика, время ишемии миокарда при эффективной ТЛТ, время от начала болевого синдрома до раздувания баллона при первичной ангиопластике (боль — баллон), время от введения тромболитика до раздувания баллона при спасительном ЧКВ, общая продолжительность ишемии миокарда у каждого больного, степень кровотока в инфаркт-связанной КА по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) во время коронароангиографии (КАГ), частота синдрома no-reflow во время ЧКВ, который определялся как отсутствие кровотока по инфаркт-связанной КА после восстановления просвета окклюзированного участка без признаков тромбоза (эмболии) эпикардиальных ветвей, размер некроза миокарда по QRS-индексу при поступлении и перед выпиской, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным ультразвукового исследования сердца на 7 сут. заболевания, частота и степень геморрагических осложнений по критериям TIMI, частота летальных исходов, рецидивов ИМ, рецидивов ишемии миокарда (приступы стенокардии, сопровождающиеся динамикой сегмента ST), инсультов.

При создании базы данных использовался редактор баз данных MS Excel 7.0.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ “Statistica for Windows ver 6.0” фирмы “StatSoft, Inc”. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В связи с ненормальным распределением при анализе количественных признаков применялся непараметрический метод — тест Манна-Уитни. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M±SD, где M — среднее выборочное, SD — стандартное отклонение. Оценку групповых различий проводили определением значения t-критерия Стьюдента (нормальное распределение), U-критерия Манна-Уитни, если распределение отличалось от нормального и критерия χ^2 . Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Основные временные показатели по срокам оказания помощи больным и реперфузии миокарда представлены в таблице 2. В проведенном исследо-

Таблица 3

Исходы заболевания за госпитальный период

Клинические исходы n, (%)	Первичное ЧКВ (n=162)	Фармакоинвазивная реперфузия (n=164)	p
Летальный исход	9 (5,6%)	8 (4,9%)	нд
В том числе:			
Истинный кардиогенный шок	8 (88,9%)	3 (37,5%)	<0,05
Разрыв миокарда	-	3 (37,5%)	<0,05
Фибрилляция желудочков	1 (11,1%)	1 (12,5%)	нд
Геморрагический инсульт	-	1 (12,5%)	нд
ХСН	15 (9,2%)	22 (13,4%)	нд
Ре-ИМ	0	2 (1,2%)	нд
Ре-ишемия миокарда	2 (1,2%)	4 (2,4%)	нд
Ишемический инсульт	2 (1,2%)	1 (0,6%)	нд
Острая аневризма ЛЖ	29 (17,9%)	24 (14,6%)	нд
Смерть + Кардиогенный шок + Ре-ИМ	20 (12,3%)	19 (11,6%)	нд
Кровоток ТІМІ-3 после ЧКВ	116 (71,2%)	132 (80,5%)	<0,05
Кровоток ТІМІ-2после ЧКВ	41 (35,3%)	27 (16,7%)	<0,05
Неэффективное ЧКВ (сохранение окклюзии)	5 (3,1%)	5 (3,0%)	нд
Синдром no-reflow	18 (11,1%)	2 (1,2%)	<0,05
ФВ, %	53,6±9,1	56,5±10,2	<0,05
QRS-индекс, %	19,20±12,7	17,07±13,6	нд

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA III и IV функциональных классов.

вании обнаружено, что группы пациентов не различались по времени звонка в скорую помощь: через $86\pm 62,8$ и $82,2\pm 47,3$ мин от начала ангинозного приступа. Задержки, связанные со службой скорой медицинской помощи также не различались: бригады прибывали к пациентам через 29 ± 15 мин и $26,1\pm 24,5$ мин, а больные доставлялись в стационар через $48,7\pm 30,6$ мин и $52,7\pm 21,1$ мин от ПМК в группах первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии, соответственно. Введение тромболитика начиналось через $23,4\pm 21,4$ мин после ПМК и через $131,7\pm 88,6$ мин от начала ангинозного приступа. Частота реперфузии КА после ТЛТ в группе фармакоинвазивной стратегии составила 71,3%. Время реперфузии при этом отмечалось по времени регистрации ЭКГ с соответствующим снижением сегмента ST через 30, 60 или 90 мин после ТЛТ. При отсутствии признаков реперфузии миокарда больные направлялись на спасительное ЧКВ. Если на КАГ был обнаружен кровоток ТІМІ 2-3, делалось заключение, что артерия открылась во время транспортировки в катетеризационную лабораторию, ТЛТ оценивалась как эффективная, а время реперфузии отмечалось по времени проведения КАГ. Таким образом, среднее время реперфузии КА в группе эффективной ТЛТ составило $86,1\pm 32,1$ мин. У пациентов с неэффективной ТЛТ время от введения тромболитика до ЧКВ составило $152,6\pm 95,1$ мин. Первичная ангиопластика была выполнена через $117,02\pm 42,3$ мин от ПМК. Таким образом, общее время ишемии миокарда в группах не различалось, и составило $232\pm 71,6$ мин и $236\pm 138,2$ мин в I и II группах, соответственно.

В таблице 3 представлены основные клинические исходы заболевания. Госпитальная летальность составила 5,6% и 4,9% в I и II группах, соответственно. Но механизмы смерти различались: если в I группе смерть наступала в основном в результате кардиогенного шока (88,9%), то во II группе — равномерно от кардиогенного шока и разрыва миокарда (по 37,5%). Частота развития таких осложнений как кардиогенный шок, тяжелая сердечная недостаточность, рецидивы ИМ, рецидивирующая ишемия миокарда, инсульты, аневризмы ЛЖ, а также комбинаций этих точек, не различалась. Кровоток ТІМІ-3 после ЧКВ был выше во II группе: 80,5% vs 71,2% ($p<0,05$). Феномен no-reflow во время проведения ЧКВ чаще наблюдался в I группе: 11,1% vs 1,2% ($p<0,05$), причем в группе фармакоинвазивной реперфузии 2 (оба) случая феномена no-reflow наблюдались при спасительном ЧКВ. В группе первичного ЧКВ с развившимся феноменом no-reflow 2 пациента погибли на фоне кардиогенного шока, в группе фармакоинвазивной реперфузии такие больные отсутствовали. ФВ ЛЖ была выше во II группе: $56,5\pm 10,2$ vs $53,6\pm 9,1\%$ ($p<0,05$).

Обсуждение

Если делать выбор между первичным ЧКВ и ТЛТ при поступлении больного в стационар с возможностью выполнения первичного ЧКВ, то предпочтение необходимо отдавать ЧКВ, как методу, который более эффективно снижает летальность [3]. Но, если ТЛТ проводить значительно раньше, на догоспитальном этапе, а затем выполнить отсроченное или спасительное ЧКВ, то эти два метода

можно сочетать, что и носит название “фармакоинвазивная реперфузия КА”. При задержке первичного ЧКВ на >120 мин от момента ПМК, когда можно провести ТЛТ, предпочтение надо отдавать догоспитальной ТЛТ [1]. Почему именно 120 мин? Вероятно, это время, в течение которого у большинства больных, которым введен тромболитик, происходит реперфузия КА. Таким образом, основным критерием, который определяет сравнительную эффективность этих двух методов лечения остается ожидаемое время достижения реперфузии после ПМК.

Особенностью настоящего исследования явилось то, что среднее время “ПМК — баллон” при первичном ЧКВ составило 117 мин, т.е. практически “на границе” допустимой задержки, а общая продолжительность ишемии миокарда в группах не различалась: $232 \pm 71,6$ мин и $236 \pm 138,2$ мин в I и II группах, соответственно. Госпитальная летальность также не различалась, но механизмы смерти были разные: если после ТЛТ $\frac{1}{3}$ летальных исходов произошла в результате разрыва миокарда, то при первичном ЧКВ таких осложнений не было. Увеличение частоты разрывов миокарда после ТЛТ по сравнению с ЧКВ уже было известно и обсуждалось в литературе. Один из наиболее вероятных механизмов этого осложнения заключается в том, что тромболитики активируют не только плазминоген, но и другие протеолитические ферменты (металлопротеиназы, коллагеназы), которые дополнительно разрушают структуру соединительной ткани в очаге ишемии/реперфузии [4]. После ТЛТ происходит геморрагическое пропитывание области некроза с развитием геморрагического инфаркта, феномен повреждения микроциркуляторного русла с экстравазальным появлением эритроцитов в области реперфузии [5].

Преимуществом фармакоинвазивной стратегии в представленном исследовании оказалось уменьшение частоты феномена no-reflow во время ЧКВ по сравнению с первичным ЧКВ: 1,2% vs 11,1% ($p < 0,05$). Один из основных предполагаемых механизмов развития этого феномена — это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в КА [6]. Вероятно, в отличие от первичного ЧКВ, разрушение тромба под влиянием ТЛТ происходит относительно постепенно, без формирования большого количества микроэмболов, которые могут окклюзировать дистальное русло. ЧКВ у этих больных проводится уже при открытой КА, в которой или присутствуют только остатки тромба, или тромботические массы вообще отсутствуют в результате их медикаментозного лизиса.

Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким

внедрением первичного ЧКВ. Феномен no-reflow — это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена, его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [7]. Развитие феномена no-reflow резко усугубляет течение ИМ, и значительно ухудшает прогноз для жизни пациента [8]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, но единичные положительные результаты на миокардиальную перфузию получены только при назначении блокаторов Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов, особенно при внутрикоронарном введении абциксимаба, а также при использовании устройств для аспирации тромба [9, 10]. При этом положительное влияние этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано [1]. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow вообще не существует.

Вторым преимуществом фармакоинвазивной реперфузии в настоящем исследовании была более высокая частота достижения кровотока TIMI-3 после ЧКВ во II группе: 80,5% vs 71,2% ($p < 0,05$). По данным литературы исходная проходимость КА 2-3 степени по TIMI при экстренном ЧКВ у больных ОИМ $\uparrow$ ST (что, вероятно, надо рассматривать как спонтанную реперфузию) приводит к улучшению результатов вмешательства по сравнению с исходной проходимостью TIMI 0-1 [11].

Более частое развитие феномена no-reflow в группе первичного ЧКВ и более редкое достижение кровотока TIMI-3, вероятно, обусловили более низкую ФВ ЛЖ и более частое развитие кардиогенного шока как причины летального исхода в этой группе. Таким образом, при условии одинаковой продолжительности ишемии/некроза миокарда преимущества и недостатки первичного ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузии миокарда “уравниваются” друг друга: при первичном ЧКВ чаще развивается феномен no-reflow и истинный кардиогенный шок, а при догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ — разрывы миокарда. В результате сочетания этих факторов госпитальная летальность не различалась.

Недостатки фармакоинвазивной реперфузии известны: это риск геморрагических осложнений, особенно интракраниальных, и более высокая стоимость, т.к. к обязательному у всех больных ЧКВ еще добавляется стоимость догоспитальной ТЛТ. Но более сохраненная ФВ ЛЖ в группе фармакоинвазивной реперфузии дает основание предполагать улучшение отдаленных результатов.

Недавно появились отдаленные результаты наблюдения за пациентами исследования STREAM. Оказалось, что основные клинические исходы в течение 1 года после ОИМ $\uparrow$ ST у больных с пер-

вичным ЧКВ и фармакоинвазивной реперфузией не различаются [12]. Но при этом надо учитывать, что в это исследование рандомизировались пациенты только в течение первых 3 ч заболевания, тогда как в представленной работе рандомизировали пациентов в течение первых 6 ч от начала ангинозного приступа.

Таким образом, полученные результаты показывают, что при предполагаемом времени ожидания первичного ЧКВ ~120 мин, т.е. на границе допустимой задержки, предпочтительной является ТЛТ с последующим ЧКВ согласно клиническим рекомендациям.

Заключение

У больных ОИМ↑ST в первые 6 ч заболевания без кардиогенного шока при ожидаемом времени “ПМК—баллон” ~120 мин, т.е. на границе допустимой клиническими рекомендациями временной задержки, первичное ЧКВ и фармакоинвазивная

реперфузия приводят к одинаковой продолжительности ишемии/некроза миокарда.

При условии одинакового времени ишемии миокарда у больных ОИМ↑ST в первые 6 ч заболевания первичное ЧКВ и фармакоинвазивная реперфузия приводят к почти одинаковой госпитальной летальности — 5,6% и 4,9%, соответственно, но с разным механизмом смерти: при первичном ЧКВ летальные исходы чаще происходят в результате кардиогенного шока: 89% vs 37,5% ($p<0,05$), тогда как при фармакоинвазивной реперфузии чаще происходят разрывы миокарда: 37,5% vs 0% ($p<0,05$).

Фармакоинвазивная реперфузия по сравнению с первичным ЧКВ при условии одинакового времени ишемии миокарда обеспечивает уменьшение частоты феномена no-reflow во время ЧКВ: 1,2% vs 11,1% ($p<0,05$), более частое достижения кровотока TIMI-3 после ЧКВ: 80,5% vs 71,2% ($p<0,05$) и более эффективное сохранение ФВ ЛЖ: 56,5±10,2% vs 53,6±9,1% ($p<0,05$).

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569-619.
2. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2013; 368(15): 1379-87.
3. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Fibrinolytic Therapy in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Bayesian Hierarchical Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Circulation 2009; 119: 3101-9.
4. Zeltyn-Abramov AI. Cardiac rupture in myocardial infarction (Review). The Siberian medical J (Tomsk) 2010; 4(1): 14-22. Russian (Зелтынь-Абрамов Е.М. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда. Сибирский медицинский ж (Томск) 2010; 4(1): 14-22).
5. Okimo S, Nishiyama K, Ando K. Thrombolysis increases the risk of free wall rupture in patients with acute myocardial infarction. J Interv Cardiol 2005; 18(3): 167-72.
6. Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon. Circulation 2002; 105: 656-62.
7. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. Eur Heart J 2010; 31: 2449-55.
8. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. Nature Clinical Practice Cardiovasc Med 2006; 3: 499-506.
9. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial No-Reflow in Humans. JACC 2009; 54: 281-92.
10. Movsesyants MY, Mironkov AB, Abugov SA. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. Cardiology and cardiovascular surgery 2012; 5(4): 13-7. Russian (Мовсисянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012; 5(4): 13-7).
11. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. JACC 2004; 43: 1363-7.
12. STREAM: Pre-hospital Fibrinolysis Strategias Safeas Primary PClat 1 Yearin STEMI: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=122984> (09.01.2014).2

Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности

Коненков В. И.¹, Повещенко О. В.¹, Прокофьев В. Ф.¹, Шевченко А. В.¹, Ким И. Н.¹,
Бондаренко Н. А.¹, Караськов А. М.², Покушалов Е. А.², Романов А. Б.²

¹ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной лимфологии” СО РАМН. Новосибирск, Россия; ²ФГБУ “НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина” МЗ РФ. Новосибирск, Россия

Цель. Выявить наличие или отсутствие связи между особенностями структуры индивидуальных комплексов клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с эффективностью интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии (ИАКТ).

Материал и методы. Исследование проведено у 71 пациента, мужчин (87%) и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV (NYHA) в возрасте 37-76 лет (в среднем — 57,0±0,9 лет). Процедуру введения мобилизованных мононуклеаров крови и оценку клинической эффективности ИАКТ проводили на базе ФГБУ “НИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина” МЗ РФ (Новосибирск). Оценивались показатели ишемического анамнеза, объем фракции выброса левого желудочка, уровень продукции TNF-α и GM-CSF в культуре клеток крови пациентов, количество CD34+ клеток в крови до и после стимуляции G-CSF. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона генов цитокинов (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) и матриксных металлопротеиназ (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*).

Результаты. Из 11 клинических и лабораторных показателей, а также 14 полиморфных участков генов, лишь для двух генотипов

VEGF в полиморфной позиции +936 C/T выявлены достоверные ($p=0,0134$) различия для групп пациентов с наличием или отсутствием отдаленного клинического эффекта применения ИАКТ. Информативность комплексных количественных показателей и генотипических признаков существенно возрастает ($J=4,28-5,25$, $p<0,001$). При этом индивидуальные значения диагностических коэффициентов зачастую превышают, минимально необходимые для 95% вероятности прогноза, пороговые значения ($\pm 12,8$).

Заключение. Комплексные лабораторные и генетические показатели, сегрегированные в определенные комбинации, обладают высокой прогностической значимостью и могут быть использованы при разработке критериев оценки эффективности предстоящей клеточной терапии у больных с ХСН.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аутологичные стволовые клетки, клеточная терапия, прогноз эффективности терапии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 23–29
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-23-29>

Поступила 08/07-2014

Принята к публикации 09/09-2014

The analysis of clinical, functional, laboratory and genetic parameters values on the condition of patients after myocardial infarction, and prognosis of intramyocardial autologous cell therapy effectiveness for chronic heart failure

Konenkov V. I.¹, Poveshchenko O. V.¹, Prokofiev V. F.¹, Shevchenko A. V.¹, Kim I. N.¹, Bondarenko N. A.¹, Karaskov A. M.², Pokushalov E. V.², Romanov A. B.²

¹FSBI “SRI of clinical and experimental lymphology” SD RAMS. Novosibirsk, Russia; ²FSBI “SRI of circulatory pathology n.a. E. N. Meshalkin” of the Healthcare Ministry. Novosibirsk, Russia

Aim. To reveal or rule out an interconnection of the specifics of structure of clinical, functional, laboratory and genetic parameters of patients, who had myocardial infarction, with the effectiveness of intramyocardial autologous cell therapy (IACT).

Material and methods. The study involved 71 patients, 87% of men, with ischemic heart disease and III-IV functional class (NYHA) heart

failure at the age 37-76 y.o. (mean age 57,0±0,9 y.o.). The procedure of mobilized mononucleares loading into the blood and clinical effectiveness assessment was done at FSBI “SRICP n.a. E. N. Meshalkin” HM RF (Novosibirsk). The parameters of ischemic anamnesis were studied, left ventricle ejection volume, level of TNF-α and GM-CSF in cell cultures of patients' blood, the amount of CD34+ before and after G-CSF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: + 7 (383) 311-05-40, (383) 311-05-89

e-mail: vf_prok@mail.ru

[Коненков В. И. — академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий лабораторией клинической иммуногенетики, директор, Повещенко О. В. — к.м.н., заведующая лабораторией лимфотропной терапии и лимфодиагностики, Прокофьев В. Ф. — к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической иммуногенетики, Шевченко А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммуногенетики, Ким И. Н. — н.с. лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики, Бондаренко Н. А. — аспирант лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики, Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, Покушалов Е. А. — д.м.н., профессор, заместитель директора, Романов А. Б. — к.м.н., хирург кардиохирургического отделения нарушений ритма сердца].

stimulation. The mononucleotide polymorphism of promotor region of cytokine genes studied (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), of endothelial growth factor (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) and of matrix metalloproteinases (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*).

Results. Among 11 clinical and laboratory parameters, and 14 polymorphic gene areas, just for two genotypes of *VEGF* in polymorphic position +936 C/T there were significant ($p=0,0134$) differences revealed for patients groups with and without long-term clinical effect of IACT usage. Amount of information obtained from complex quantitative parameters and genotypic signs increases dramatically ($J=4,28-5,25$, $p<0,001$). Also individual values of diagnostic coefficients usually are

higher than minimally necessary of the 95% significance of prognosis, with threshold value ($\pm 12,8$).

Conclusion. Complex laboratory and genetic parameters, segregated into specific combinations have high prognostic value and can be used while developing the criteria of effectiveness evaluation of further cell therapy in CHF patients.

Key words: myocardial infarction, autologous stem cells, cell therapy, prognosis of therapy effectiveness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 23–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-23-29>

ИАКТ — интрамиокардиальная аутологичная клеточная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНК — мононуклеары крови, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 95%CI — 95% Confidence Interval (95%-й доверительный интервал), DK — диагностические коэффициенты, G-CSF (Г-КСФ) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, GM-CSF (ГМ-КСФ) — гранулоцитарно макрофагальный колониестимулирующий фактор, CD (CD34+) — кластер дифференцировки клеток, IL — гены интерлейкинов, OR — odds ratio (отношение шансов), TNF- α — фактор некроза опухолей альфа.

Введение

Эффективность терапии аутологичными стволовыми клетками, осуществляемой интракоронарной инфузией или интрамиокардиальным введением, была оценена в ряде пилотных исследований, показавших улучшение в 60% случаев через 12 мес. после процедуры [1-3]. Сходные по эффективности результаты были получены в исследованиях авторов настоящей работы, показавших отдаленную эффективность терапии в 70% случаев [4]. Во всех случаях не удается добиться 100% результатов, что справедливо связывают с различным исходным состоянием пациента, обширностью и локализацией перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), их количеством, с функциональным состоянием миокарда и т.п.

Вместе с тем, проблема выбора терапии у конкретного пациента стоит очень остро, т.к. применение процедуры интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии (ИАКТ) занимает длительный период, требует специализированного высокотехнологического стационара, специалистов кардиохирургов и клеточных технологов, и, в какой-то степени, является альтернативой трансплантации сердца [5]. Исходя из этого, правильный подбор пациента для проведения ИАКТ является одной из актуальных задач персонализированной терапии, который способен значительно повысить ее эффективность у пациентов с прогнозируемым позитивным эффектом и исключения из листа ожидания пациентов с заведомо низким результатом или его отсутствием.

Учитывая актуальность проблемы, целью настоящего исследования служило выявления наличия или отсутствия связи между особенностями структуры индивидуальных комплексов клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей с эффективностью ИАКТ для последующей разработки персонифицированных критериев прогноза эффектов клеточной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы

Пациенты. Исследование проведено с участием 71 пациента, страдающего ишемической болезнью сердца (ИБС) с функциональным классом ХСН (NYHA) III-IV. Средний возраст пациентов $57,04 \pm 0,90$ ($M \pm m$) лет, 87% из них составляли мужчины. Длительность заболевания ИБС — $9,63 \pm 0,68$ лет, количество ИМ — $1,62 \pm 0,11$. Давность перенесенного ИМ ≥ 12 мес. Пациенты проходили обследование и плановое хирургическое лечение в Центре хирургической аритмологии ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ» (руководитель центра д.м.н. Покушалов Е. А.). Эффект терапии был изучен у 30 пациентов, из них у 21 больного клеточная терапия была эффективной, а у 9 — положительный эффект отсутствовал. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами и учеными советами обоих учреждений соисполнителей.

Объектом исследования служила периферическая кровь пациентов до введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ, G-CSF) и после мобилизации на 6 сут. В гематологической практике действие Г-КСФ как мобилизующего агента стволовых клеток в периферическую кровь хорошо изучено, при этом кластер дифференцировки клеток (CD34+) используется как маркер эффективности мобилизации [3, 4].

Мобилизация мононуклеаров периферической крови (МНК). Рекомбинантный человеческий Г-КСФ (Grasvalva, Израиль) вводился подкожно в дозе 3,3–5,0 мкг/кг/сут. общим количеством 5 инъекций. До (0 сут.) и после мобилизации Г-КСФ (6 сут.) у пациентов забирались венозная кровь на параклинические исследования. На 6 сут. пациентам проводилась процедура аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). Использовалась программа PBSC (получение периферических стволовых клеток), параметры циркуляции и рециркуляции — recirculation №2, recirc ratio 1:3. Мононуклеарные клетки из сепарированной крови выделяли на градиенте плотности фиколла/верографи-на ($\rho=1,078$ г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе, подсчитывали количество; жизнеспособность выделенных клеток оценивали окрашиванием витальным красителем (трипановый синий).

Определение фенотипа МНК периферической крови и мобилизованных МНК. Фенотип мононуклеаров перифериче-

ской крови исследовали на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США) в программе FACSDiva (Becton Dickinson, США), в соответствии с инструкциями к прибору. Фенотип гемопозитических и эндотелиальных клеток предшественников исследовали с использованием моноклональных антител меченых FITC к CD34, (Becton Dickinson, США) согласно инструкции производителя.

Исследование уровней цитокинов в кондиционных средах МНК. Уровень продукции цитокинов фактора некроза опухолей (TNF- α) и гранулоцитарно макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF) изучали в кондиционных средах от 48 часовых культур МНК в спонтанном тесте. Концентрацию цитокинов определяли методом проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-PlexTM 200 System (BioRad, США) с использованием набора “Human Cytokine Th1/Th2 Assay” (BioRad, США).

Интрамиокардиальное введение мобилизованных МНК и оценка эффективности введения у пациентов с ХСН. Процедуру введения МНК, оценку клинической эффективности проводили на базе ФГУ “НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ”. Пациентам интрамиокардиально под контролем навигационной системы NOGA XR в 10 точках вводили клетки по $1,5 \times 10^8$ /мл в объеме 2 мл. Эффективность интрамиокардиального введения мобилизованных Г-КСФ мононуклеаров периферической крови оценивали через 6 и 12 мес. по объему фракции выброса левого желудочка сердца с помощью эхокардиографии. Толерантность к физической нагрузке у пациентов оценивалась по тесту 6-минутной ходьбы, также определяли изменение функционального класса ХСН.

Генотипирование. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона генов цитокинов *TNFA* -863 C→A, *TNFA* -308 G→A, *TNFA* -238 G→A, *IL1 β* -511 T→C, *IL1 β* -31 C→T, *IL-4* -590 C→T, *IL-6* -174 G→C, *IL-10* -1082 G→A и *IL-10* -592 A→C; генов матричных металлопротеиназ *MMP2*-1306 C→T, *MMP3*-11715A→6A, *MMP 9* -1562 C→T; гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*+936 C→T, *VEGF* -2578 C→A. Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP — restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, как описано ранее [6, 7], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции (“СибЭнзим”, Новосибирск). Электрофорез выполняли в 2,5% агарозном геле.

Статистика. При статистическом анализе результатов генетических исследований использовали такие показатели как частота распространения генов, генотипов и их комбинаций, как это принято в популяционной генетике [8].

Для описания количественных переменных использовались стандартные параметрические и непараметрические методы анализа, с учетом рекомендаций Гланц С. (1998) [9].

Расчет величины отношения шансов (OR, odds ratio) и 95%-го доверительного интервала (95% Confidence Interval — 95%CI) для него проводили по методу Вульфа-Холдейна, который допускает рассчитывать OR по таблице 2×2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение ноль [10].

Для повышения степени выраженности взаимосвязи между количественными лабораторными показателями и разными эффектами терапии применяли критерия χ^2 Кол-

могорова — Смирнова. С помощью данного критерия определяли точку максимального расхождения между выборками, которая может использоваться как критическая при разделении всех испытуемых на тех, у кого “есть эффект”, и тех, у кого “нет эффекта” [11, 12].

Для оценки диагностической ценности клинико-лабораторных и генетических комплексов вычисляли значения специфичности (Sp), информативности (J) и диагностический коэффициент (DK) [12].

Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков при сравнении в группах обследованных определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [9]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированных пакетов прикладных программ “Statistica 6.1” и “SPSS 13,0”.

Результаты и обсуждение

Предварительный анализ информативности целого ряда показателей состояния здоровья пациентов с ХСН, развившейся после перенесенного ИМ, выявил ряд потенциально значимых признаков, параметры которых связаны с последующей эффективностью ИАКТ. Перечень всех признаков оценки состояния пациентов, использованных в настоящем исследовании, и их коды для включения в последующие таблицы результатов исследования представлены в таблице 1.

Среди них оказались такие базовые клинико-анамнестические параметры, как пол и возраст пациента, длительность ишемического анамнеза, количество перенесенных ИМ и их отдаленность от времени проведения терапии. Из всех показателей оценки функционального состояния миокарда потенциально пригодным оказался лишь показатель фракции выброса левого желудочка. Среди большого числа использованных в настоящем ограниченном клиническом исследовании лабораторных показателей потенциально значимую прогностическую ценность показали всего четыре признака: уровень продукции TNF- α в супернатанте культур клеток крови пациентов; уровень продукции GM-CSF в культуре клеток крови пациентов; количество CD34+ клеток в крови до стимуляции G-CSF и количество CD34+ клеток в крови после стимуляции G-CSF.

Следует заметить, что когда выборки пациентов сопоставляются по каким-либо количественно измеренным показателям, возникает проблема выявления той точки распределения, которая может использоваться как критическая при разделении всех испытуемых на тех, у кого “есть эффект”, и тех, у кого “нет эффекта”. Для решения такого рода задачи зачастую используют квантильный анализ, с помощью которого удается получить оптимальные диапазоны, по которым сравниваемые выборки существенно различаются. Однако для исследуемых

Таблица 1

Перечень исследуемых предикторов эффективности ИАКТ

Клинические, функциональные и лабораторные показатели	Код	Значения		
Пол	SEX	M	F	
Возраст	AGE	L: ≤58	H: >58	
Длительность ишемического анамнеза (в годах)	LONG-IBC	L: ≤16	H: >16	
Количество перенесенных острых ИМ	NUMB-IM	L: ≤2	H: >2	
Давность ИМ (в годах)	LONG-IM	L: ≤4	H: >4	
Объем фракции выброса левого желудочка — до лечения (в %)	FVLJ-1	L: ≤43	H: >43	
Объем фракции выброса левого желудочка — после лечения (в %)	FVLJ-2	L: ≤53	H: >53	
Продукция TNF-α в культуре клеток крови пациентов (в пг/мл)	TNF-A	L: ≤292,05	H: >292,05	
Продукция GM-CSF в культуре клеток крови пациентов (в пг/мл)	GMCSF	L: ≤0,02	H: >0,02	
Количество CD34+ клеток в крови до стимуляции G-CSF (в %)	CD34+ 1	L: ≤0,01	H: >0,01	
Количество CD34+ клеток в крови после стимуляции G-CSF (в %)	CD34+ 2	L: ≤0,28	H: >0,28	
Генетические показатели	Код	Значения		
Генотип гена ФНОА	TNF-863	CC	CA	AA
	TNF-308	GG	GA	AA
	TNF-238	GG	GA	AA
Генотип гена интерлейкина-1В	IL1B-511	TT	TC	CC
	IL1B-31	TT	TC	CC
Генотип гена интерлейкина-4	IL4-590	CC	CT	TT
Генотип гена интерлейкина-6	IL6-174	GG	GC	CC
Генотип гена интерлейкина-10	IL10-1082	AA	AG	GG
	IL10-592	CC	CA	AA
Генотип гена фактора роста эндотелия сосудов	VEGF-2578	CC	CA	AA
	VEGF+936	CC	CT	TT
Генотип гена матричной металлопротеиназы 2	MMP2-1306	TT	TC	CC
Генотип гена матричной металлопротеиназы 3	MMP3-1171	5A5A	5A6A	6A6A
Генотип гена матричной металлопротеиназы 9	MMP9-1562	CC	CT	TT

Примечания: альтернативные диапазоны значений признаков — верхний (H) и нижний (L) с точками максимального расхождения значений количественных показателей между выборками больных ХСН с разными эффектами клеточной терапии, рассчитанные на основе критерия Колмогорова — Смирнова.

показателей такой метод оказался неэффективным в силу малой численности подгрупп сравнения. Поэтому использовали другой, не менее мощный статистический подход — расчет критерия χ^2 Колмогорова — Смирнова, позволивший обнаружить точки максимального расхождения между двумя выборками по всем количественным показателям. По данным точкам максимального расхождения для каждого из признаков были определены альтернативные диапазоны — верхний (H) и нижний (L). Для решения вопроса о возможности изолированного (без связи с другими признаками) использования данных показателей в качестве биоединиц, пригодных для прогнозирования, было изучено сравнительное распределение исследованных клинических и лабораторных показателей, а также пола и возраста в двух группах больных с различными эффектами клеточной терапии.

Проведенный анализ показал достаточно низкую информативность для использования этих отдельных показателей в качестве прогностических признаков — лишь в двух случаях удалось получить уровень достоверности различий по двустороннему

критерию точного метода Фишера между сопоставляемыми группами пациентов <0,05. Этими показателями оказались гомозиготные генотипы CC гена VEGF в позиции +936 C/T, который выявился у всех пациентов с позитивным эффектом ИАКТ, но и половины пациентов с негативным ответом (OR=17,35; p=0,0134). Ассоциированность с негативным ответом на ИАКТ установлена для пациентов с гетерозиготным генотипом CT того же гена в той же точке полиморфизма (OR=0,07; p=0,0289). Для всех остальных 23 признаков достоверных ассоциаций с эффективностью терапии установлено не было.

Известно высказывание о том, что математический анализ признаков значительно повышает полноту использования информации, а анализ комплекса показателей не только суммирует дифференцирующие способности признаков, но и выявляет новые дополнительные возможности распознавания, не содержащиеся ни в одном отдельном признаке [13].

Получив такие результаты, перешли к следующему этапу анализа, при котором в качестве прогностических признаков используются самые различные комбинации клинических, анамнестиче-

Таблица 2

Частота комбинации комплексов клинических, функциональных и лабораторных признаков в группах пациентов с ХСН с наличием и отсутствием клинической эффективности ИАКТ

Комбинации исследуемых признаков	Значения признаков	Нет эффекта, %	Есть эффект, %	OR	OR95%CI	Специфичность (Sp, %)
AGE:LONG-IM:FVLJ-1:CD34+ 2	L-H-L-H	80,00	0,00	81,00	2,78 — 2364,33	100,00
SEX:AGE:LONG-IM:FVLJ-1:CD34+ 2	M-L-H-L-H	80,00	0,00	81,00	2,78 — 2364,33	100,00
LONG-IM:FVLJ-2:CD34+ 2	H-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
SEX:LONG-IM:FVLJ-2:CD34+ 2	M-H-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
AGE:LONG-IM:FVLJ-2:CD34+ 2	L-H-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:CD34+ 2	H-L-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
SEX:AGE:LONG-IM:FVLJ-2:CD34+ 2	M-L-H-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
SEX:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:CD34+ 2	M-H-L-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
AGE:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:CD34+ 2	L-H-L-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
SEX:AGE:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:CD34+ 2	M-L-H-L-L-H	80,00	0,00	69,00	2,35 — 2028,86	100,00
AGE:LONG-IM:CD34+ 2	L-H-H	80,00	7,69	48,00	2,40 — 958,29	92,31
LONG-IM:FVLJ-1:CD34+ 2	H-L-H	80,00	7,69	48,00	2,40 — 958,29	92,31
SEX:AGE:LONG-IM:CD34+ 2	M-L-H-H	80,00	7,69	48,00	2,40 — 958,29	92,31
SEX:LONG-IM:FVLJ-1:CD34+ 2	M-H-L-H	80,00	7,69	48,00	2,40 — 958,29	92,31
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1	M-L-H-L	66,67	5,26	36,00	3,12 — 414,91	94,74
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-2	M-L-H-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-2	L-L-H-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
SEX:AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-2	M-L-L-H-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2	M-L-H-L-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2	L-L-H-L-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
SEX:AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2	M-L-L-H-L-L	62,50	5,88	26,67	2,24 — 317,16	94,12
AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1	L-L-H-L	55,56	5,26	22,50	2,03 — 249,25	94,74
SEX:AGE:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1	M-L-L-H-L	55,56	5,26	22,50	2,03 — 249,25	94,74
NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1	L-H-L	66,67	10,53	17,00	2,26 — 127,75	89,47
AGE:LONG-IM:FVLJ-2	L-H-L	75,00	16,67	15,00	1,98 — 113,56	83,33
SEX:AGE:LONG-IM:FVLJ-2	M-L-H-L	75,00	16,67	15,00	1,98 — 113,56	83,33
AGE:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2	L-H-L-L	75,00	16,67	15,00	1,98 — 113,56	83,33
SEX:AGE:LONG-IM:FVLJ-1:FVLJ-2	M-L-H-L-L	75,00	16,67	15,00	1,98 — 113,56	83,33

Примечания: OR95%CI — 95%-й доверительный интервал для OR. Приведены значения частот (в %) комбинированных признаков в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,01$; AGE — возраст; SEX — пол.

ских и лабораторных показателей. Таких показателей, уровень достоверности различий которых превышает $p < 0,05$, оказалось довольно много — 162, что позволило отобрать из них показатели с наибольшей информативностью (таблица 2).

К применению в прогностических целях можно рекомендовать 28 комбинированных клинко-лабораторных показателей, частота которых в сопоставляемых группах пациентов с ХСН, различается с уровнем достоверности $p < 0,01$. Особое внимание привлекают показатели верхней части ранжированной таблицы, частота которых в группе пациентов с отсутствием клинического эффекта от ИАКТ, равна нулю, тогда как среди пациентов с положительным эффектом эти показатели встречаются в 80% случаев. Следовательно, выявление такого симптомокомплекса у пациента с тяжелой ХСН, может служить основанием для назначения ИАКТ.

Имея результаты генотипирования таких пациентов, была оценена прогностическая значимость

генетических признаков. Она оказалась примерно сходной с предыдущими результатами. Здесь также выявили достаточное количество признаков — 146, достоверно различающихся по частоте распространения в альтернативных группах, 98 из которых ни в одном случае не встречались среди пациентов с отсутствием клинического эффекта ИАКТ. Однако невысокая частота их распространения среди пациентов с положительным эффектом (<40%) терапии не позволяет рекомендовать их раздельное использование в качестве прогностических критериев.

Только сочетанное применение всех имеющихся данных о пациенте позволило выработать высокоинформативные прогностические критерии эффективности ИАКТ (таблица 3). При заданном уровне достоверности различий $p < 0,05$, программа выделила значительный массив признаков-предикторов, альтернативно распространенных в сопоставляемых группах пациентов. Введение более жестких критериев уровня достоверности различий

Таблица 3

Частота комбинаций различных комплексов клинических, функциональных, лабораторных и генетических признаков в группах пациентов с ХСН с наличием и отсутствием клинической эффективности ИАКТ

Комбинации исследуемых признаков	Значения признаков	% Нет эффекта, % Есть эффект, %		OR	OR95%CI	J	DK
		Нет эффекта, %	Есть эффект, %				
AGE:NUMB-IM:FVLJ-2:VEGF+936	L-L-L-CC	75,00	0,00	91,00	3,83 — 2160,16	5,25	14,3
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:VEGF+936	L-L-L-L-CC	75,00	0,00	91,00	3,83 — 2160,16	5,25	14,3
AGE:NUMB-IM:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936	L-L-L-GG-CC	75,00	0,00	91,00	3,83 — 2160,16	5,25	14,3
NUMB-IM:FVLJ-1:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-GG-CC-CC	75,00	0,00	91,00	3,83 — 2160,16	5,25	14,3
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936	L-L-L-L-GG-CC	75,00	0,00	91,00	3,83 — 2160,16	5,25	14,3
AGE:FVLJ-1:FVLJ-2:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-CC-CC	71,43	0,00	72,60	3,00 — 1756,45	4,86	13,8
FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	72,60	3,00 — 1756,45	4,86	13,8
AGE:FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	72,60	3,00 — 1756,45	4,86	13,8
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:VEGF+936	L-L-L-CC	66,67	0,00	72,43	3,28 — 1597,11	4,70	14,3
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1:VEGF+936	M-L-H-L-CC	66,67	0,00	72,43	3,28 — 1597,11	4,70	14,3
SEX:NUMB-IM:FVLJ-1:TNF-238:VEGF+936	M-L-L-GG-CC	66,67	0,00	72,43	3,28 — 1597,11	4,70	14,3
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:TNF-238:VEGF+936	L-L-L-GG-CC	66,67	0,00	72,43	3,28 — 1597,11	4,70	14,3
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:FVLJ-1:TNF-238:VEGF+936	M-L-H-L-GG-CC	66,67	0,00	72,43	3,28 — 1597,11	4,70	14,3
AGE:NUMB-IM:FVLJ-2:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
NUMB-IM:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-L-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
AGE:NUMB-IM:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
NUMB-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
AGE:NUMB-IM:FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-L-L-GG-CC-CC	71,43	0,00	68,20	2,81 — 1653,89	4,76	13,6
AGE:FVLJ-1:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
NUMB-IM:LONG-IM:VEGF+936:MMP2-1306	L-H-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
NUMB-IM:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	L-CC-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:VEGF+936:MMP2-1306	M-L-H-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
AGE:FVLJ-1:FVLJ-2:VEGF-2578:VEGF+936	L-L-L-CA-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
AGE:FVLJ-1:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-L-GG-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
LONG-IBC:NUMB-IM:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	L-L-CC-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
NUMB-IM:LONG-IM:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	L-H-GG-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
NUMB-IM:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	L-GG-CC-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
SEX:NUMB-IM:LONG-IM:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	M-L-H-GG-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
AGE:FVLJ-1:FVLJ-2:TNF-238:VEGF-2578:VEGF+936	L-L-L-GG-CA-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8
LONG-IBC:NUMB-IM:TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	L-L-GG-CC-CC-CC	62,50	0,00	58,14	2,59 — 1306,73	4,28	13,8

Примечания: OR95%CI — 95%-й доверительный интервал для OR, J — информативность по Кульбаку. Приведены значения частот (в %) комбинированных генотипов в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,001$; AGE — возраст; SEX — пол.

($p < 0,001$), позволило включить в итоговую прогностическую матрицу 31 комплексный показатель, где частота каждого из них в группе пациентов с ХСН и отсутствием эффекта применения ИАКТ, равна нулю. Тогда как среди пациентов с положительным эффектом ИАКТ отмечается высокая частота данных комплексов. Показатель информативности этих признаков, рассчитанный по методу Кульбака, колеблется в интервале от 4,28 до 5,25. Специфичность всех, включенных в таблицу 3 признаков, составляет 100%, а величина диагностического коэффициента колеблется в интервале от 13,8

до 14,3. Такие значения DK свидетельствуют о том, что вероятность правильного прогноза о предполагаемой высокой эффективности процедуры ИАКТ у пациента с соответствующей комбинацией признаков составляет $>95\%$ [12].

Частичная, хотя и преобладающая, эффективность применения ИАКТ в лечении в течение, как минимум 12 мес., после процедуры ее проведения доказана в работах целого ряда кардиохирургических центров [14, 15] и подтверждена в представленном клиническом исследовании. Такая избирательная эффективность требует попытки выработать критерии

отбора пациентов для применения ИАКТ. Как правило, такими клиническими критериями являются нарастающая тяжесть ХСН и угроза жизни пациента, его толерантность к лекарственной терапии и отсутствие реальной возможности трансплантации сердца. Предлагаемые дополнительные критерии включения отдельных пациентов с их индивидуальным генотипом и формализованными данными анамнеза, функционального состояния миокарда, показателями состояния пула собственных стволовых прогениторных клеток, могут способствовать более персонализированному применению ИАКТ, повышению ее эффективности и более широкому применению в кардиологической практике.

Заключение

Проведенное исследование показало, что из 11 последовательно проанализированных клинико-лабораторных показателей состояния пациента и 14 полиморфных участков генов цитокинов, факторов роста и металлопротеиназ, лишь для двух генотипов *VEGF* в полиморфной позиции *+936 C/T* выявлены достоверные различия для групп пациен-

тов с наличием или отсутствием отдаленного клинического эффекта применения ИАКТ. Эти результаты свидетельствуют о низкой информативности и прогностической значимости их изолированного использования в клинической практике.

С другой стороны, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что лишь совместное использование в анализе клинических, функциональных, лабораторных и генетических признаков позволило включить в итоговую диагностическую таблицу >30 статистически достоверных ($p < 0,001$) комплексных показателей с высокой прогностической значимостью. При этом информативность комплексных количественных показателей и генотипических признаков (генных ансамблей) существенно возрастает, а по ряду позиций достигает 100% специфичности, при этом индивидуальные значения ДК зачастую превышают пороговые значения ($\pm 12,8$). Эти результаты указывают на возможность использования данных комбинированных показателей в качестве прогностических критериев оценки эффективности предстоящей интрамиокардиальной аутологичной клеточной терапии у пациентов с ХСН.

Литература

1. Bokerija LA, Buziashvili Jul, Mackeplishvili ST, Kamardinov DH. First experience of bone marrow stem cells for regenerative therapy of coronary heart disease. *Kardiologija* 2004; 44(9): 16-22. Russian (Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардинов Д.Х. Первый опыт применения стволовых клеток костного мозга для регенерационной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2004; 44(9): 16-22).
2. Chang SA, Kang HJ, Lee H.Y, et al. Peripheral blood stem cell mobilisation by granulocyte-colony stimulating factor in patients with acute and old myocardial infarction for intracoronary cell infusion. *Heart* 2009; 95(16): 1326-30.
3. Kang HJ, Kim HS, Koo BK, et al. Intracoronary infusion of the mobilized peripheral blood stem cell by G-CSF is better than mobilization alone by G-CSF for improvement of cardiac function and remodeling: 2-year follow-up results of the Myocardial Regeneration and Angiogenesis in Myocardial Infarction with G-CSF and Intra-Coronary Stem Cell Infusion (MAGIC Cell) 1 trial. *Am Heart J* 2007; 153(2): 237.e1-8.
4. Kim II, Poveshhenko OV, Bondarenko NA, et al. The influence of morphological and functional properties of mobilized progenitor cells in patients with chronic heart failure on the effectiveness of autologous intramyocardial cell transplantation. *Cell Technologies in Biology and Medicine* 2014; 2: 117-23. Russian (Ким И.И., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А. и др. Влияние морфофункциональных свойств мобилизованных прогениторных клеток пациентов с хронической сердечной недостаточностью на эффективность аутологичной интрамиокардиальной клеточной трансплантации. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2014; 2: 117-23).
5. Kononkov VI, Poveshhenko OV, Karas'kov AM, Pokushalov EA. Cellular technology treatment of severe chronic heart failure, as an alternative to heart transplantation. I National Congress on Regenerative Medicine 4-6 December 2013. Moscow 2013; 124. Russian (Коненков В.И., Повещенко О.В., Караськов А.М., Покушалов Е.А. Клеточные технологии лечения тяжелой хронической сердечной недостаточности, как альтернатива трансплантации сердца. I Национальный конгресс по регенеративной медицине 4-6 декабря 2013 г. Москва 2013; 124).
6. Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Cytokine gene networks in a personalized prediction of human health and the formation of groups at high risk for disease prevention. *Preventive Medicine* 2013; 4: 19-26. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Цитокиновые генные сети в персонализированном прогнозе состояния здоровья человека и формирования групп высокого риска развития заболеваний для проведения профилактических мероприятий. *Профилактическая медицина* 2013; 4: 19-26).
7. Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, Maksimov VN. Complex cytokine genotypes as a genetic risk factor for myocardial infarction in men Caucasoid population in Russia. *Kardiologija* 2012; 7: 22-9. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Максимов В.Н. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. *Кардиология* 2012; 7: 22-9).
8. Weir B. Genetic Data Analysis: Discrete genetic traits. Translation from English. M.: Mir; 1995. Russian (Бейр Б. Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М.: Мир; 1995).
9. Glantz S. Biomedical Statistics. Translation from English. M.: Praktika; 1998. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998).
10. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Application of modern statistical methods in the practice of clinical research. Third message. Odds ratio: concepts, calculation and interpretation. *Ukrainian Medical J* 2005; 2(46): 113-9. Russian (Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. *Украинский медицинский ж* 2005; 2(46): 113-9).
11. Lashkov KV, Poljakov LE. Application of the methods of nonparametric statistics in scientific medical research. In: Statistical methods of research in medicine and health. M.: Medicina 1971; 32-92. Russian (Лашков К.В., Поляков Л.Е. Применение методов непараметрической статистики в научных медицинских исследованиях. В кн.: Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении. М.: Медицина 1971; 32-92).
12. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. L.: Medicina; 1983. Russian (Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1983).
13. Genes VS. Some simple methods of cyber data diagnostic and physiological studies. M.: Nauka; 1967. Russian (Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука; 1967).
14. Davydenko VV, Gricenko VV, Afanas'ev BV, et al. Intracardiac and other mononuclear cells transplantation of autologous bone marrow in treatment of patients with valvular heart. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova* 2007; 166(3): 16-21. Russian (Давыденко В.В., Гриценко В.В., Афанасьев Б.В. и др. Интракардиальная трансплантация мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга в комплексном лечении больных с пороками клапанов сердца. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2007; 166(3): 16-21).
15. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(Suppl. II): 213-8.

Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Мартынович Т.В.¹, Акимова Н.С.¹, Федотов Э.А.², Шварц Ю.Г.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия; ²ООО «Медицинский Di центр». Саратов, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфных вариантов генов, участвующих в развитии атеросклероза, с когнитивными функциями, состоянием центральной нервной системы и особенностями течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. 40 пациентам с ХСН I-IV функциональных классов (NYHA) ишемического генеза проводились когнитивные тесты, ядерно-магнитная резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение полиморфизма генов *APOC3*, *ABCA1* и *PON1*, определялись уровни липидов, гомоцистеина, мозговой натрийуретический пептид (BNP).

Результаты. Выявлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *ABCA1*, *APOC3* и *PON1*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Наличие аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) и аллели А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) ассоциированы с ухудшением корректурной пробы Бурдона, а наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482C>T) связано с уменьшением коэффициентов диффузии как в сером, так и в белом веществе головного мозга. Установлены статистически значимые связи между полиморфизмом изученных генов и уровнем липидов плазмы крови, гомоцистеи-

на, диаметром сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа. При изучении связи полиморфных вариантов генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с длительностью ХСН, уровнем BNP и конечно-систолическим размером левого предсердия установлено, что наличие аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) ассоциировано с более длительным течением ХСН. Увеличение размеров левого предсердия и более высокие уровни BNP наблюдались у пациентов-носителей аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм -428 C>T).

Заключение. Существует взаимосвязь между полиморфизмом генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, течением ХСН, когнитивными функциями и морфологическими изменениями центральной нервной системы у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, полиморфизм генов, когнитивные функции, коэффициенты диффузии молекул воды в головном мозге.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-30-34>

Поступила 06/03-2014

Принята к публикации 06/11-2014

Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure

Martynovich T.V.¹, Akimova N.S.¹, Fedotov E.A.², Shvarts Yu. G.¹

¹SBEI HPE «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky». Saratov, Russia; ²LLC «Medical DI Center». Saratov, Russia

Aim. To study the interrelation of polymorphic gene variants playing role in atherosclerosis development, with cognition disorders, central nervous system condition and chronic heart failure (CHF) course specifics in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. 40 patients with CHF I-IV functional class (NYHA) of ischemic origin underwent cognition testing, nuclear-magnetic resonance tomography of the brain, duplex brachiocephalic arteries scanning, gene *APOC3*, *ABCA1* and *PON1* polymorphism assessment, and lipid, homocystein, brain natriuretic peptide measurement (BNP).

Results. The interrelations of polymorphic gene variants *APOC3*, *ABCA1* and *PON1* were found with morphological changes in the brain and cognition tests results. T allele at *PON1* (polymorphism L55M A>T) and allele A at *PON1* (polymorphism Q192R A>G) associated with the worsening of Burdone correction test, and T allele of *APOC3* gene

(polymorphism -482C>T) was linked to the decrease of diffusion coefficients in gray as in white matters. There are statistically significant relations of the polymorphisms studied with the levels of plasma lipids, homocysteine and carotid arteries diameter and intima-media complex thickness. While studying relations of polymorphic genes *ABCA1* and *APOC3* variants (C3238G) and CHF duration, BNP level and end-systolic size of the left atrium it was found that the allele A of gene *ABCA1* and allele G of gene *APOC3* (C3238G) are associated with longer duration of CHF. The increase of the left atrium size and higher BNP levels were shown in patients — carriers of C allele gene *APOC3* (polymorphism -428 C>T).

Conclusion. There is interrelation of gene polymorphism that are associated with lipid metabolism disorders, CHF course and cognition functioning and morphological changes in central nervous system in CHD patients.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (987) 337-66-57

e-mail: martynovich-t@mail.ru

[Мартынович Т.В.* — аспирант и ассистент кафедры, Акимова Н.С. — к.м.н., докторант и ассистент кафедры, Федотов Э.А. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением лабораторной диагностики, Шварц Ю.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета].

Key words: chronic heart failure, atherosclerosis, gene polymorphism, cognitive function, water molecule diffusion coefficient in the brain

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-30-34>

АГ — артериальная гипертензия, БВ — белое вещество, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСР — конечно-систолический размер, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, СВ — серое вещество, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЯМРТ — ядерно-магнитно-резонансная томография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается многочисленными системными расстройствами, среди которых изменения в центральной нервной системе (ЦНС), в т.ч. развитие когнитивной дисфункции, занимают не последнее место [1]. Когнитивные расстройства: снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов, при их несвоевременной диагностике и лечении, могут прогрессировать до степени деменции, значительно снижая качество жизни пациентов [2, 3]. Таким образом, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика и лечение когнитивных нарушений у пациентов кардиологического профиля представляется весьма актуальной проблемой, требующей детального изучения и разработки новых подходов для выявления и коррекции когнитивного дефицита.

В настоящее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и связанных с ними кардиальных и экстракардиальных осложнений, в частности формирование ХСН и когнитивной дисфункции. Идентифицирован полиморфизм десятков генов, кодирующих рецепторы, ферменты и гормоны нейрогуморальных систем, занимающих основное место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также генов, конечные продукты которых участвуют в развитии окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Описаны их связи с риском развития ИБС, АГ и ХСН [6, 7]. Однако в литературе отсутствуют публикации исследований, целенаправленно изучающих связь полиморфизма генов, кодирующих белки-переносчики липидов, с наличием когнитивных нарушений, течением ХСН у пациентов с ИБС. Ранее проводились исследования, в результате которых были установлены значимые взаимосвязи между тяжестью течения ХСН, морфологическими показателями головного мозга, когнитивными функциями и факторами риска атеросклероза у пациентов с ИБС [3, 8]. Представляется актуальным изучение влияния полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, на особенности развития ХСН и когнитивной дисфункции у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов европеоидной расы, <65 лет, с ХСН I-IV функционального класса (ФК) (NYHA) ишемического генеза.

Критериями исключения явились острые или подострые формы ИБС, тяжелая экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале MMSE (mini mental score examination).

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Одной из наиболее частых причин развития ХСН является ИБС. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями, во многих отношениях не сопоставимы с пациентами, страдающими ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все другие возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, т.к. АГ, как и ИБС, — одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения, соответствующего по возрасту исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС — 70% [3, 9]. Таким образом, исследуемая группа пациентов является, насколько это возможно, и однородной, и представительной.

В молекулярно-генетических исследованиях принципиально важным является учет этнической принадлежности обследованных лиц. Каждая популяция обладает собственной генетической структурой, которая определяется исходным соотношением аллелей, естественным отбором и элементарными эволюционными факторами: мутационный процесс и давление мутаций, изоляция, популяционные волны, миграции и др., в связи с чем в исследование включали пациентов только европеоидной расы, проживающих на территории г. Саратова и Саратовской области, и не являющихся родственниками.

Кроме общеклинического обследования проводились стандартное ультразвуковое исследование сосудов шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга, электрокардиография, доплерокардиография, определение липидного спектра, концентрации гомоцистеина в венозной крови, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), а также исследование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) пациентов методом пиросеквенирования.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина серого вещества (СВ) головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном от-

Таблица 1

Характеристика изученных полиморфных вариантов.

Локус	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
<i>ABCA1</i>	ABCA1 транспортер	R219K G>A	rs2230806	GG, GA, AA
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	-455 C>T	rs2854116	CC, CT, TT
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	-482 C>T	rs2854117	CC, CT, TT
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	C3238G G>C	rs5128	GG, GC, CC
<i>PON1</i>	Параоксоназа 1	L55M A>T	rs854560	AA, AT, TT
<i>PON1</i>	Параоксоназа 1	Q192R A>G	rs662	AA, AG, GG

Примечание: rs — reference sequence (референс последовательность).

Таблица 2

Распределение частот генотипов у пациентов с ХСН

Ген	Полиморфизм	Распределение генотипов	
		Генотип	Частота, %
<i>ABCA1</i>	R219K G>A	GG	67,7%
		GA+AA	32,3%
<i>APOC3</i>	-455 C>T	CC	25,8%
		CT+TT	74,2%
<i>APOC3</i>	-482 C>T	CC	48,4%
		CT+TT	51,6%
<i>APOC3</i>	C3238G G>C	GG	77,4%
		GC+CC	22,6%
<i>PON1</i>	L55M A>T	AA	48,4%
		AT+TT	51,6%
<i>PON1</i>	Q192R A>G	AA	41,9%
		AG+GG	58,1%

делах. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в сером и белом веществе (БВ) различных отделах головного мозга, а именно: в затылочном, лобном, теменном, базальном.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью этих методов проводится оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью и простотой [3, 9].

Выделения ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с применением протеиназы-К и последующей фенол-хлороформной экстракцией разрушенных белков. Полимеразная цепная реакция проводилась на аппарате MAXYGENE Therm-1000 с последующим получением одноцепочечной ДНК, и секвенированием с помощью системы генетического анализа “PyroMark Q24”. Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 1.

Для обработки результатов использовался непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall), однофакторный дисперсионный анализ “ANOVA” и частотный анализ (метод кросс-табуляции) с применением критериев χ^2 и Фишера. Использовалась программа Statistica-7.

Для проведения корреляционного анализа гомозиготные “дикие”, гетерозиготные и гомозиготные “му-

тантные” генотипы кодировались как 1, 2 и 3. Учитывая тот факт, что к изменению конечного продукта гена приводит наличие “мутантного” аллеля, находящегося в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, а также относительно низкую частоту распространения в популяции гомозигот по “мутантному” аллелю, для статистической обработки полученных данных методом однофакторного дисперсионного анализа решено объединить генотипы с наличием данного аллеля в одну группу.

Результаты

В исследование включены 40 пациентов, из них 27 мужчин и 13 женщин в возрасте 45–65 лет (средний возраст 55,2). 87,5% пациентов имели АГ.

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов в исследуемой выборке больных с ХСН представлено в таблице 2.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа выявлены значимые взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *ABCA1*, *APOC3* и *PON1*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Установлено, что наличие аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) и аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов, а именно, со снижением способности к концентрации внимания, оцениваемой корректурной пробой Бурдона. Наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482C>T) достоверно связано с уменьшением коэффициентов диффузии как в СВ, так и в БВ головного мозга, а наличие аллеля А гена *ABCA1* ассоциировано с уменьшением толщины СВ головного мозга затылочной доли.

Проведен корреляционный анализ связей между полиморфными вариантами изучаемых генов и различными признаками, характеризующими тяжесть ХСН, нарушением липидного обмена, а также показателями выраженности атеросклеротических изменений сосудов головы и шеи. Основные результаты представлены в таблице 3.

При проведении непараметрического корреляционного анализа статистически достоверных взаимосвязей между распределением генотипов, возрастом, массой тела, количеством перенесенных инфарктов миокарда, ФК ХСН и фракцией выброса левого желудочка у пациентов установлено не было.

Таблица 3

Связь полиморфизма генов с показателями ХСН, липидного обмена и атеросклероза сонных артерий (коэффициент корреляции Kendall, $p < 0,05$).

Ген	<i>ABCA1</i>	<i>APOC3</i>	<i>PON1</i>		
Полиморфизм	R219K G>A	-482 C>T	C3238G G>C	L55M A>T	Q192R A>G
Длительность ХСН	-0,33*	-0,19	-0,35*	-0,01	0,12
КСР ЛП	0,12	-0,27*	-0,11	-0,12	0,10
BNP	-0,10	-0,35*	-0,13	-0,26	0,09
Гомоцистеин	0,36	-0,09	0,19	0,42	-0,66*
Триглицериды	-0,25	0,18	0,22	0,44*	-0,25
ЛВП					
ЛНП	0,17	0,23	0,39*	-0,19	-0,28
Диаметр левой ВСА	-0,03	-0,47*	-0,38*	-0,10	0,03
Диаметр правой ВСА	-0,04	-0,47*	-0,33	-0,03	-0,01
Диаметр правой ОСА	-0,49*	-0,34	-0,17	-0,14	0,04
КИМ	0,04	0,07	0,18	0,13	-0,38*

Примечание: * — статистически значимые взаимосвязи; ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ВСА — внутренняя сонная артерия; ОСА — общая сонная артерия.

Довольно ожидаемыми стали выявленные взаимосвязи между полиморфизмом изученных генов и уровнем липидов плазмы крови, гомоцистеина и диаметром сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ). Наличие аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм C3238G G>C) и аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) ассоциировано с более высокими уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов. Наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482 C>T) значимо связано с уменьшением диаметра сонных артерий, а наличие аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) с повышением уровня гомоцистеина и увеличением ТКИМ.

Статистически значимые результаты получены и при изучении связи полиморфных вариантов генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с длительностью ХСН, уровнем BNP и конечно-систолическим размером (КСР) левого предсердия (ЛП). Наличие аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) ассоциировано с более длительным течением ХСН. Увеличение размеров ЛП и более высокие уровни BNP наблюдались у пациентов-носителей аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм -428 C>T).

Обсуждение

Полученные результаты в основном подтверждают данные литературы о важной роли полиморфизма изученных генов в патологии липидного обмена и развитии атеросклероза [11, 12]. Необходимо отметить, что выявленная статистически значимая связь между генами, ассоциированными с нарушением липидного обмена, и показателями когнитивных функций у пациентов с ХСН в предшествующих исследованиях не изучалась. Интерпретировать полученные результаты можно с различных позиций.

Во-первых, не исключено, что имеется весьма опосредованная связь, например, обусловленная

взаимодействием изучаемых генов с генами, конечные продукты которых участвуют в регуляции деятельности ЦНС.

Во-вторых, полученные взаимосвязи могут быть опосредованы через влияние изучаемых генов на формирование и течение кардиоваскулярной патологии, такой как ИБС и ХСН, которая, как установлено, негативно отражается на когнитивном статусе пациентов [4, 10]. Очевидно, более выраженное прогрессирование атеросклеротического процесса, связанное с наличием мутантных аллелей *ABCA1*, *APOC3* (полиморфизм -482C>T) и *PON1* (полиморфизм L55M A>T), может приводить к усугублению гипоксии головного мозга, что, вероятно, и обуславливает снижение когнитивных функций у этой группы пациентов. Кроме того, более выраженный когнитивный дефицит у пациентов-носителей “мутантного” аллеля гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T), может быть связан с активацией перекисного окисления липидов в нейронах и, как следствие, снижением продолжительности жизни нервной клетки в условиях окислительного стресса и гипоксии, т.к. ген *PON1* кодирует параоксоназу 1, фермент, участвующий в угнетении окислительной модификации ЛНП, и наличие мутантного аллеля данного гена ассоциировано с образованием низкоактивного фермента.

Некоторое снижение коэффициентов диффузии в БВ головного мозга у пациентов с мутацией в гене *APOC3* (полиморфизм -482C>T), также может быть связано с развитием гипоперфузии и гипоксии вещества головного мозга на фоне прогрессирования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, что, вероятно, способствует нарушению процессов миелинизации волокон БВ. Как известно скорость диффузии молекул воды непосредственно зависит от степени миелинизации нервных волокон, составляющих БВ [10].

Наличие “дикого” аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G), по данным литературы ассоци-

ировано с увеличением уровня ЛНП и прогрессирующим атеросклерозом и ИБС [13, 14]. В представленном исследовании получена достоверная связь наличия этого аллеля с более высоким уровнем гомоцистеина, являющегося независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, и увеличением ТКМ, что косвенно подтверждает вышеприведенные литературные данные. Таким образом, можно сделать вывод, что точечная мутация в гене *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) может являться полезной с точки зрения предупреждения развития атеросклероза и ИБС.

Немаловажным представляется факт выявления достоверной связи наличия “диких” аллелей генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с более длительным течением ХСН и связанными с ним увеличением КСР ЛП и уровня BNP. С одной стороны, отсутствие выраженных нарушений липидного обмена, а, следовательно, и менее выраженные атеросклеротические изменения, могут способствовать замедлению процессов ремоделирования миокарда и улучшению кардиальных механизмов компенсации у пациентов с формирующейся ХСН, что в конечном итоге может приводить к увеличению продолжительности жизни этих пациентов. Кроме того, BNP, как известно, также обладает кардиопротективным действием, способствуя торможению выработки ренина, альдостерона и вазодилатации [15]. Таким образом, можно сделать вывод об определенной кардиопротективной роли аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) у пациентов с ХСН ишемического

генеза. С другой стороны, высокий уровень BNP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН, т.к. отражает непосредственную нагрузку на миокард.

В-третьих, выявленные взаимосвязи между полиморфизмом генов, кодирующих белки-транспортеры липидов, и когнитивными функциями пациентов могут быть обусловлены генетически детерминированным нарушением транспорта липидов через мембрану нейронов головного мозга. Как известно, для мембран нервной ткани характерно большое содержание липидов — до 50-60% от сухой массы ткани. Липиды перемещаются в пределах бислоя мембран нейронов, тем самым принимая участие в передаче информации через мембрану и в осуществлении внутриклеточного ответа. Вероятно, изменение транспорта липидов через мембрану нейрона может приводить к нарушению сложнейшей деятельности ЦНС, в т.ч. и формированию когнитивной дисфункции.

Таким образом, можно сделать вывод, что установленные статистически значимые связи между полиморфизмом генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, и выраженностью когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН ишемического генеза не случайны, и могут быть обусловлены как непосредственным влиянием данных генов на строение и функционирование нейронов, так и опосредованным влиянием на ЦНС, связанным с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии.

Литература

- Shvarc JG, Akimova NS, Martynovich TV. Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratov scientific medical Journal* 2013; 9(1): 78-82. Russian (Шварц Ю. Г., Акимова Н. С., Мартынович Т. В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9(1): 78-82).
- Heckman GA, Patterson CHJ, Demers C, et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. *Clinical interventions in aging* 2007; 2: 209-18.
- Akimova NS, Zuev VV, Martynovich TV, et al. The relationship between the severity of chronic heart failure with the central nervous system with ischemic heart disease. *Fundamental studies* 2011; 11(3): 467-71. Russian (Акимова Н. С., Зюев В. В., Мартынович Т. В. и др. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца. *Фундаментальные исследования* 2011; 11(3): 467-71).
- Dorofeeva NP, Kastanaian AA, Silik SV, et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease complicated with chronic heart failure. *Magazine "Arterial hypertension"* 2005; 11(4): 235-8. Russian (Дорофеева Н. П., Кастанаян А. А., Шлык С. В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Ж Артериальная гипертензия* 2005; 11(4): 235-8).
- Spinarova L, Spinar V, Vasku A, et al. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients. *Exp Mol Pathol*. 2008 Jun; 84(3): 251-5. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.002. Epub 2008 Mar 21.
- Bai Y, Wang L, Hu S, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem* 2012 Feb; 361(1-2): 297-304.
- Pereira SB, Velloso MW, Chermon S, et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Report*. 2012 Oct 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
- Akimova NS, Martynovich TV, Shvarc JG, et al. Cognitive disorders, and the status of the gray matter of the brain in CHF against the background of CAD. *J Heart Failure* 2011; 5(67): 282-5. Russian (Акимова Н. С., Мартынович Т. В., Шварц Ю. Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Ж Сердечная Недостаточность* 2011; 5(67): 282-5).
- Ostroumova OD, Desnickaja IV. The influence of Rosuvastatin on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1(2):61-3. Russian (Остроумова О. Д., Десницкая И. В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1(2): 61-3).
- Skvorcova VI, Stahovskaja LV, Gudkova VV, et al. Chronic Ischemic disease of the brain. *Consilium medicum* 2006; 1(3): 92-4. Russian (Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Гудкова В. В. и др. Хроническая ишемия головного мозга. *Consilium medicum* 2006; 1(3): 92-4).
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Med Genet*. 2007; Published online Jun 6, 2007. doi: 10.1186/1471-2350-8-30
- Andreassi MG, Adlerstein D, Carpegiani C, et al. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2):409-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029. Epub 2012 Jun 6.
- Hassan MA, Al-Attas OS, Hussain T, et al. The Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene is a risk factor for coronary artery disease in Saudi subjects. *Mol Cell Biochem*. 2013 Aug; 380(1-2): 121-8. doi: 10.1007/s11010-013-1665-z. Epub 2013 Apr 27.
- Scacchi R, Corbo RM, Rickards O, et al. New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192-Arg) gene frequencies. *Hum Biol* 2004 Jun; 75(3): 365-73.
- Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843-9.

Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Лерман О. В., Дмитриева Н. А. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ**

ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. В рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ оценить риск тромбозомболических осложнений (ТЭО) согласно шкале CHA₂DS₂-VASc, структуру и динамику назначения антитромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) за двухлетний период (2012-2014гг).

Материал и методы. В регистре ПРОФИЛЬ выделены больные с ФП, обратившиеся за период с 10.2013 по 06.2014 за консультацией в специализированный кардиологический центр. Данный визит является референсным (РВ). Всем пациентам (n=91) ретроспективно по данным анкетирования, опроса и представленным медицинским документам проведена оценка терапии оральными антикоагулянтами (ОАК), которую они получали в 2012г. Проспективно оценена терапия ОАК на момент визита по данным заполненной медицинской документации: общая карта пациента, включенного в регистр ПРОФИЛЬ, и карта пациента с ФП. Проанализирована рекомендованная терапия.

Результаты. За период наблюдения выявлено достоверное увеличение частоты назначения ОАК пациентам высокого риска

с ТЭО и ФП (p<0,05). В 2012г ОАК принимали 32,3%, в 2014г на момент РВ — 63,8%. После РВ была 84,6% пациентам рекомендована терапия ОАК. Увеличение частоты назначения ОАК было только за счет увеличения частоты назначения новых ОАК, частота назначения варфарина не изменилась: 25,6% в 2012г vs 24,2% на момент РВ vs 20,9% рекомендованной терапии после РВ.

Заключение. Появление новых ОАК на российском рынке позволило увеличить количество пациентов с ФП, принимающих ОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, регистр, новые оральные антикоагулянты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-35-40>

Поступила 18/11-2014

Принята к публикации 04/12-2014

The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Kutishenko N. P., Zakharova A. V., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Lerman O. V., Dmitrieva N. A. On behalf of the PROFILE registry workgroup**

FSBI "State Scientific-Research Center of Preventive Medicine" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. As a part of outpatient registry PROFILE to study the thromboembolic risk (TER) according to CHA₂DS₂-VASc score, the structure and dynamics of antiplatelet drugs prescription for the patients with atrial fibrillation (AF) during two-year period (2012-2014).

Material and methods. In the PROFILE registry the patients with AF were selected, requested medical assistance from 10.2013 till 06.2014 at specialized cardiological center. The visit was marked as Referent (RV). All patients (n=91) were retrospectively assessed using questionnaires, and medical data, and then they underwent the oral antithrombotic medication (OAM) evaluation that they had been receiving since 2012. Prospectively OAM therapy at the visit was evaluated by the data of medical documents filled: the main chart of a patient, included into PROFILE registry, and AF patient chart. The recommended therapy was analyzed.

Results. During follow-up period there was relevant increase of OAM prescription to the patients with high TER and AF (p<0,05). In 2012 the OAM took 32,3% and in 2014 at RV — 63,8%. After RV to 84,6% patients the OAM were recommended. Increase of OAM prescription was found just by the novel OAM, warfarin prescription rate did not change: 25,6% in 2012 vs 24,2% at RV vs 20,9% of recommended during RV.

Conclusion. Availability of novel OAM led to the increase of AF patients receiving OAM.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, registry, novel oral anticoagulants.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-35-40>

ABK — антагонисты витамина К, КР — клинические рекомендации, МИ — мозговой инсульт, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОПФ — отдел профилактической фармакотерапии, РВ — референсный визит, ПРОФИЛЬ — регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, GLORIA-AF — Global Registry on long-term oral Anti-thrombotic treatment in patients with Atrial Fibrillation — международный амбулаторно-поликлинический регистр фибрилляции предсердий, CHA₂DS₂-VASc (C — Congestive heart failure/LV dysfunction, H — Hypertension, A — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A — Age 65-74 y., S — Sex category (ie female gender)) — шкала оценки риска тромбозомболических осложнений, HAS-BLED (H — Hypertension, A — Abnormal renal and liver function, S — Stroke, B — Bleeding, L — Labile INRs, E — Elderly, D — Drugs or alcohol) — шкала оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bk_nar@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Навасардян А. Р.* — аспирант отдела, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии, Захарова А. В. — к.м.н., н.с. отдела, Толпыгина С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Дмитриева Н. А. — к.м.н., н.с. отдела].



Рис. 1 Схема настоящего исследования.

Введение

Важнейшей частью лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является оптимальная антикоагулянтная терапия с целью предотвращения мозгового инсульта (МИ) в результате тромбоэмболии (ТЭ). Терапия антикоагулянтами в соответствии с современными клиническими рекомендациями обязательна у всех пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и любым риском геморрагических осложнений на фоне такой терапии [1]. Принципы профилактики МИ, основанные на оценке риска данного осложнения и назначения антикоагулянтов *per os* были разработаны более 20 лет назад. С начала второй половины прошлого столетия основными средствами, предотвращающими возникновение МИ на фоне ФП, являлись антагонисты витамина К (АВК). Наиболее часто из препаратов этой группы назначают варфарин. Применение варфарина по данным ряда рандомизированных, клинических исследований существенно снижает вероятность развития ТЭО: AFASAK I (Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation) [2], SPAF I (Stroke prevention in atrial fibrillation study) [3], BAATAF (The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators) [4], SPINAF (the Stroke Prevention in Non-Rheumatic Atrial Fibrillation) [5], EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) [6]. Основные критерии терапии АВК уже много лет отражены в клинических рекомендациях [7, 8].

Проблема полноценного охвата терапией оральными антикоагулянтами (ОАК) пациентов с ФП и высоким риском ТЭ существует уже давно. В настоящее время в странах Запада АВК получают от 40% до 60% пациентов высокого риска ТЭО [9–11]. В РФ по данным разных иссле-

дований варфарин реально получают от 2 — 4,2% до 30% [12–15]. Одним из объяснений недостаточности использования АВК является неудобство его приема. Недавно появившиеся новые ОАК (НОАК), с одной стороны позволили сделать терапию антикоагулянтами более удобной, с другой — значительная часть пациентов становится перед трудной задачей приобретения этих препаратов, т.к. стоимость их весьма высока, и они, как правило, не охвачены льготным обеспечением.

Целью настоящего исследования было оценить динамику назначения антитромботической терапии пациентам с ФП, по данным регистра ПРОФИЛЬ (Регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии) за период с 2012г по 2014г, в т.ч. оценить долю НОАК в структуре такой терапии.

Материал и методы

Протокол регистра ПРОФИЛЬ (далее Регистр) был описан, в предыдущих работах [16–18]. В него включают всех больных, обращающихся в отдел профилактической фармакотерапии (ОПФ) ГНИЦПМ с целью консультации. За период с января 2012г по июнь 2014г в Регистр включили 1141 человек, 157 из которых имели ту или иную форму ФП, что составляет 13,7% от общего числа больных.

Представленная работа является одномоментным исследованием с ретроспективным анализом в рамках Регистра. Предметом изучения послужили все пациенты с ФП, обратившиеся за период с 01.10.2013г по 30.06.2014г (n=91). Этот визит рассматривается как референсный. Во время референсного визита (РВ) врачом помимо базовой карты Регистра, заполнялась специализированная карта пациента с ФП; дополнительно проводили анкетирование пациента. Специально созданная для этого анкета включала вопросы о понимании опасности данного заболевания, о приверженности рекомендованной терапии, о понимании смысла приема ОАК, а также о возможных нежелательных явлениях на фоне такой терапии.

На основании карты Регистра, а также данных анкетирования, ретроспективно оценивалась антитромботическая терапия и течение самого заболевания за последние несколько лет. Более подробно дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

Данные, полученные в настоящем исследовании, анализировались методами описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

За указанный период времени анкетирование проведено у 91 пациента с ФП. В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов на момент проведения РВ. Средний возраст пациентов составил $69,7 \pm 9,2$ лет, средний срок наблюде-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов на момент РВ

	Пациенты с ФП (n=91)
Возраст (лет)	69,7±9,2
Срок наблюдения в ОПФ (лет)	5,1±4,9
Пол (ж/м)	42/49
Пароксизмальная/ постоянная форма	59/32
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	4,0±1,5
HAS-BLED (баллы)	1,8±0,9

Примечание: ОПФ — отдел профилактической фармакотерапии.

Таблица 2

Общая оценка риска МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc и частота ее отдельных компонентов (n=91)

Фактор риска	Частота распространения (%)
АГ	79,1%
Сосудистые заболевания	72,5%
Женский пол	46,2%
ХСН*	45,0%
Возраст 65-74 года	51,6%
Возраст ≥75 лет	26,4%
СД-2	19,8 %
МИ	12,1%
ТИА	3,3%
Среднее значение CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,0±1,5

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД-2 — сахарный диабет 2 типа; ТИА — транзиторная ишемическая атака, * — застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса <40%.

Таблица 3

Оценка геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED

и частота ее отдельных компонентов (n=91)

Факторы риска	Частота (%)
Возраст >65 лет	78,0%
АГ (САД >160 мм рт.ст.)	35,2%
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения.	33,0%
ОНМК	12,1%
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям	12,1%
Лабильное МНО	6,6%
Нарушение функции почек	3,3%
Злоупотребление алкоголем	3,3%
Нарушение функции печени	1,1%
Среднее значение HAS-BLED	1,8±0,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ния — 5,1±4,9 лет. Мужчин было 49 (53,8%), женщин — 42 (46,2%). Пароксизмальная форма ФП отмечена у 59 (64,8%), постоянная форма — у 32 (35,2%) пациентов. При оценке риска ТЭО средние значения согласно шкале CHA₂DS₂-VASc составили

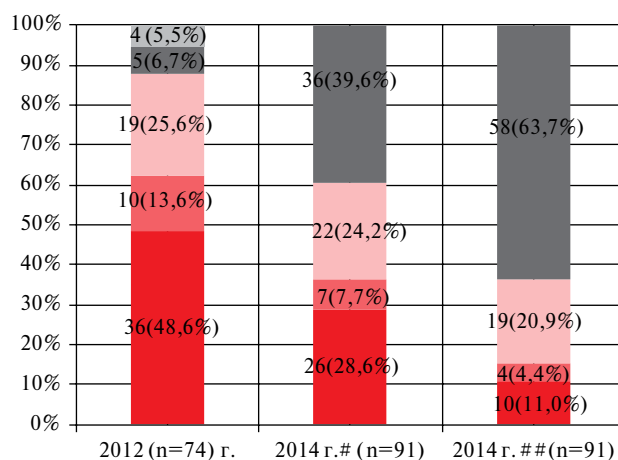


Рис. 2 Динамика анти тромботической терапии у пациентов с ФП по данным регистра ПРОФИЛЬ.

Примечание: # — анти тромботическая терапия до референсного визита; ## — анти тромботическая терапия после РВ.

4,0±1,5 баллов. Средние значения риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии согласно шкале HAS-BLED составили 1,8±0,9 баллов. Более детально распределение отдельных компонентов вышеуказанных шкал представлены в таблицах 2 и 3.

По данным анамнеза, представленным медицинским документам и опросу, среди 91 пациента с ФП, в 2012г ФП отсутствовала у 12 человек. У 5 больных с ФП в 2014г четких данных о ее наличии в 2012г не было. Соответственно, у этих 17 больных в 2012г отсутствовали показания к использованию терапии АК. За два года у 4 пациентов пароксизмальная форма ФП трансформировалась в постоянную.

Среди 74 пациентов с ФП в 2012г антикоагулянтную терапию, соответствующую современным клиническим рекомендациям (КР), принимали 24 (32,3%) пациента, из которых 19 (25,6%) принимали варфарин, 5 (6,7%) — НОАК (преимущественно дабигатран). Антиагреганты в качестве профилактики ТЭО использовали 36 (48,6%) пациентов, отсутствовала любая анти тромботическая терапия у 10 (13,6%) пациентов.

На момент РВ в ОПФ ОАК принимали уже 58 (63,8%) среди 91 пациента с ФП, имевших показания к назначению антикоагулянтной терапии, варфарин использовали 22 (24,2%), НОАК — 36 (39,6%). Антиагреганты принимали 26 (28,6%) пациентов; у 7 (7,7%) пациентов анти тромботическая терапия отсутствовала.

После РВ ОАК были рекомендованы 77 (84,6%) пациентам с ФП, в т.ч. варфарин — 19 пациентам (20,9%), НОАК — 58 (63,7%). Антиагреганты рекомендованы к приему 10 (11,0%) больным с ФП, что меньше исходного количества принимающих анти-

Таблица 4

Характеристика пациентов с высоким риском ТЭО, кому не был рекомендован прием ОАК на момент анкетирования в ОПФ (октябрь 2013г — июнь 2014г)

	Пациенты, которым не рекомендован прием ОАК (n=13)*	Пациенты, которым рекомендован прием ОАК (n=78)	p
Срок наблюдения в ОПФ (лет)	6,15±5,06	4,88±4,94	p=0,395
Возраст (лет)	65,75±9,43	70,29±8,63	p=0,098
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	2,61±1,04	3,60±1,54	p=0,028
HAS-BLED(баллы)	1,69±1,11	2,00±0,83	p=0,245
Пароксизмальная форма ФП/ Постоянная форма ФП	13/0	46/32	-

Примечание: * — у всех пациентов, кому не рекомендовали прием ОАК — пароксизмальная форма ФП, у 9 пациентов пароксизм был однократно в жизни. У 4 пациентов — нет данных о частоте пароксизмов.

Таблица 5

Оценка антитромботической терапии у пациентов с ФП по данным регистра ПРОФИЛЬ, всей популяции регистра GLORIA-AF и данных регистра GLORIA-AF по Азиатскому региону

	GLORIA-AF (n=10675)	GLORIA-AF Азия (n=1957)	ПРОФИЛЬ (n=91) (терапия до РВ)
Антиагреганты	11,5%	25,7%	28,6%
Отсутствие терапии	7,6%	16,9%	7,6%
Варфарин	32,3%	31,9%	24,2%
НОАК	47,7%	25,5%	39,6%
Другие	0,9%	-	-

агреганты (28,6%). Отсутствие всякой антитромботической терапии в 2012г отмечено в 13,6%, в 2014г: до РВ — 7,6%, после РВ — 4,4%. Динамика получаемой антитромботической терапии за последние несколько лет представлена на рисунке 2.

Таким образом, за 2 года увеличилось количество пациентов, принимавших антикоагулянтную терапию, удовлетворяющую современным КР, преимущественно за счет приема НОАК ($p>0,05$). Динамика роста частоты приема варфарина отсутствовала ($p<0,05$). Также, уменьшилось количество пациентов, использующих антиагреганты, как основной препарат в качестве профилактики ТЭО ФП ($p>0,05$).

В таблице 4 представлена характеристика больных (n=13), которым во время РВ не была рекомендована терапия ОАК. Эта когорта пациентов не отличалась от пациентов, которым была рекомендована терапия ОАК по возрасту ($p=0,0981$), сроку наблюдения в ОПФ ($p=0,3951$), риску геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED ($p=0,2453$). Однако в группе, где отсутствовала терапия ОАК, риск ТЭО был ниже, чем в группе принимающих ОАК ($p=0,028$). У всех пациентов была пароксизмальная форма ФП. При детальном анализе, из анамнеза известно, что у 9 пациентов пароксизм был однократно в жизни. У 4 пациентов — отсутствовали сведения о частоте пароксизмов.

Учитывая недостаточное количество Российских регистров ФП, была предпринята попытка сравнения

пациентов с ФП, вошедших в Регистр, с крупным международным регистром GLORIA-AF, данные которого были опубликованы недавно [19, 20].

В таблице 5 отражена оценка антитромботической терапии у пациентов с ФП по данным Регистра, всей популяции регистра GLORIA и сведений регистра GLORIA по Азиатскому региону, куда была отнесена РФ. Частота приема НОАК и отсутствие антитромботической терапии были приблизительно на одном уровне, как в общей популяции Регистра GLORIA, так и в Регистре. Варфарин в международном регистре был рекомендован чаще, чем в Регистре. Частота рекомендации антиагрегантов в общей популяции регистра GLORIA была ниже, чем в Азиатском регионе и в Регистре.

Обсуждение

Для решения основной задачи исследования — оценки динамики назначения ОАК у больных с ФП за двухлетний период — были изучены данные Регистра. Это относительно небольшой регистр больных, обратившихся по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в специализированный медицинский центр. Поэтому в первую очередь интересовало, насколько больные с ФП, включенные в Регистр, отличались от таких же больных, вошедших в значительно более крупные регистры.

Одним из крупных регистров ФП является GLORIA-AF, куда включены 10675 человек с ФП. При сопоставлении с этим международным реги-

стром GLORIA-AF, средний возраст пациентов с ФП в котором составил 71,0 год (64,0-78,0), в Регистре 69,7 лет (60,5-78,9). Доля женщин с ФП в международном регистре — 45,5%, в Регистре — 46,2%. Распространенность артериальной гипертензии в зарубежном регистре составила 74,9%, сахарного диабета 2 типа — 23,0%, в Регистре — 79,1% и 19,8%, соответственно. Наличие острых нарушений мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда у пациентов с ФП в регистре GLORIA составило 9,4% и 10,5%, в Регистре — 12,1% и 16,5%, соответственно. В Регистре распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и заболеваний коронарных артерий была выше, чем в GLORIA-AF. ХСН в Регистре отмечена у 45,0%, атеросклеротическое поражение коронарного русла — у 35,2%; в зарубежном регистре — 23,7% и 20,6%, соответственно. Средний и высокий риск ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc в регистре GLORIA составил 14,5% и 85,5%, в Регистре — 2,2% и 97,8%, соответственно. По-видимому, более высокую долю пациентов со средним риском ТЭО в регистре GLORIA можно объяснить ранней диагностикой ФП за рубежом и более высокой распространенностью ХСН и ишемической болезнью сердца у пациентов в Регистре.

Таким образом, по полу, возрасту, распространенности артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения и острым инфарктом миокарда больные в регистрах были вполне сопоставимы. В Регистре чаще встречали ХСН и атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что привело к более высокому количеству пациентов с высоким риском ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc.

В представленном исследовании выявлено увеличение числа больных, принимающих ОАК за последние два года. Необходимо отметить, что именно за этот промежуток времени (начиная с 2012г) появились на лекарственном рынке НОАК, хотя частота назначения варфарина оставалась прежней. Это подтверждает мысли о том, что основной причиной неназначения ОАК были неудобства приема варфарина ввиду необходимости контроля международного нормализованного отношения (МНО).

Это свидетельствует также о том, что пациенты в принципе готовы покупать НОАК, несмотря на их высокую стоимость. С другой стороны, нельзя не обращать внимания, что частота приема варфарина по данным Регистра оказалась значительно выше, чем по данным других российских регистров [12, 13, 15]. По-видимому, сравнительно низкая частота назначения варфарина в представленных регистрах связана как с недостаточностью понимания проблемы ФП врачами, в частности, знанием ее осложнений, так и невыполнением пациентами рекомендаций врачей

по приему варфарина, в т.ч. из-за неудобства его использования. В определенной степени, неудобство использования этого препарата связано с его приемом, невозможностью сочетания с рядом других препаратов, лабильностью МНО и необходимостью контроля МНО [21].

Нельзя не учитывать, что Регистр является регистром специализированного стационара федерального уровня, врачи которого активно используют в своей практике КР. Стоит отметить также, что пациенты Регистра достаточно длительно наблюдались в ОПФ (45,1% пациентов >4 лет). Одновременно, нельзя не учитывать, что большая часть больных (74,7%) имела высшее образование, в т.ч. ученую степень (20,8%). Это свидетельствует о том, что выборка Регистра хотя и соответствовала в целом другим регистрам по клиническим характеристикам, но отличалась от них по социальному статусу. Все выше представленные факторы, по-видимому, и повлияли на достаточно высокую частоту приема ОАК пациентами из Регистра.

У ряда пациентов (n=13), которым, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc был необходим прием ОАК, данного лечения назначено не было. У всех пациентов была пароксизмальная форма ФП с редкими и/или единичными пароксизмами. В тактике ведения таких пациентов, по-видимому, ключевую роль сыграл клинический опыт врача, а не КР.

Заключение

За период проведения настоящего исследования (2012-2014гг) выявлено достоверное увеличение доли больных, принимающих ОАК, в основном за счет увеличения доли больных, получающих НОАК.

По данным Регистра, 63,8% пациентов с ФП принимали ОАК на момент РВ (2014г) и 84,6% пациентам был рекомендован прием ОАК после референсного визита. Относительно высокий охват ОАК в Регистре, по-видимому, обусловлен длительным сроком наблюдения пациентов в специализированном центре и их высоким социальным статусом.

Что касается неназначения пациентам ОАК с редким или единичным пароксизмом ФП и высоким риском ТЭО, то в данной когорте пациентов на тактику ведения преобладало влияние клинического опыта врача над КР.

****Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ:** Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Дроздова Л. Ю., Загребельный А. В., Захарова А. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Мартынова Г. В., Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Никулина А. А., Рязанова Г. С., Суворов А. Ю., Толпыгина С. Н.

Благодарность. Все авторы выражают благодарность Г.С. Рязановой за помощь в организации работы.

Литература

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2013r.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
- The SPAF I working group. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
- The BAATAF working group. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
- EAF (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; AHA/ASA Guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSSA AND ACS, 2012. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г.).
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290(20): 2685-92.
- Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Nieuwlaet R; European Heart Survey Investigators. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2422-34. Epub 2005 Oct 4.
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167(3): 329-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.006. Epub 2013 Dec 19.
- Marcevic SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2012; 8(5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(5): 681-4).
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2013; 9(2): 114-22. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(2): 114-22).
- Serdechnaja E, Jur'eva S. Atrial fibrillation: Stroke prevention in real clinical practice. *Cardiology* 2013; 4: 17-21. Russian (Сердечная Е., Юр'ева С., Фибрилляция предсердий: Профилактика инсульта в реальной практике врача. Кардиология 2013; 4: 17-21).
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (According to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2014; 10(4):366-77. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиовАскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(4): 366-77).
- Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(2):133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсёнок О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиплипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(2): 133-7).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Gaysenok OV, Tripkosh S.G. Original Medicines and Generics: an Analysis of Efficacy and Safety via Controlled Studies and Using the Register on the Example of Amlodipine. *Kardiologiya* 2013; 5: 4-55. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. Кардиология 2013; 5: 4-55).
- Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(2): 35-9. Russian (Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(2): 35-9).
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167(3): 329-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.006. Epub 2013 Dec 19.
- Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice — an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(2): 115-9. doi: 10.1159/000352062. Epub 2013 Sep 11.
- William L Baker, Pharm D, et al. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharmacy* 2009; 15 (3): 244-52.

Влияние пищевого поведения и физической активности на развитие метаболического синдрома у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера

Корнеева Е. В.¹, Трекина Н. Е.², Мамина А. А.¹

¹ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет ХМАО-Югры. Сургут; ²БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии". Сургут, Россия

Цель. Оценить изменение пищевого поведения, физической активности (ФА) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от пола, длительности проживания на территории, приравненной к Крайнему Северу.

Материал и методы. Обследованы 183 пациента с МС и 65 здоровых человек в возрасте 18-40 лет, в течение трех лет проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре. Проведено анкетирование с целью выявления нарушения пищевого поведения с помощью опросника DEBQ. ФА оценивалась, используя инструментарий для опроса о состоянии общего здоровья, рекомендованного РАМН ГУ Национальным научно-исследовательским институтом общественного здоровья и Европейским региональным бюро ВОЗ (2005).

Результаты. Большинство из всех обследованных проживало в северных условиях >10 лет. Нарушения пищевого поведения были выявлены у 86,7%. Среди обследованных женщин преобладали эмоциогенный (41,3%) и ограничительный (30,8%) типы пищевых нарушений. Для 50,5% мужчин характерен был экстернальный тип нарушения пищевого поведения. На фоне соблюдения рекомендаций пациенток с ограничительным типом питания стало больше

на 47,9%. Среди мужчин с МС, не соблюдавших рекомендации, продолжало увеличиваться число пациентов (на 22,7%) с экстернальным типом нарушений. Большинство обследованных лиц имели среднюю ФА в нед. Мужчин без лечения МС с гиподинамией стало на 14,9% больше, чем женщин без лечения МС. За время наблюдения увеличили свою ФА 21,1% мужчин с МС.

Заключение. Индивидуальные возможности и образ жизни определяют основные принципы формирования системы жизнеобеспечения и отношения к сохранению своего здоровья пришлое населения на Севере. Поэтому необходимо усилить профилактическую работу среди населения по здоровому образу жизни.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, пищевое поведение, гиподинамия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 41–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-41-46>

Поступила 28/10-2013

Принята к публикации 10/11-2014

The influence of food related behavior and physical activity on the development of metabolic syndrome in young economically active population living in the Far North areas

Korneeva E. V.¹, Trekina N. E.², Mamina A. A.¹

¹SBEI HPE Surgut State University KMAD-Yugra. Surgut; ²BI KMAD-Yugra District Cardiovascular Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular surgery". Surgut, Russia

Aim. To assess the changes in food related behavior, physical activity (PA) in patients with metabolic syndrome (MS) related to the gender, duration of living on territories equal to the Far North.

Material and methods. Totally 183 patients with MS and 65 healthy volunteers studied at the age 18-40 y.o., for 3 living in Khanty-Mansiysky Autonomic District — Yugra. Questionnaire DEBQ used to assess changes in food consumption behavior. PA assessed with questionnaires on general health, that is recommended RAMS SI National Scientific-Research Institute of Population Health and European Regional WHO bureau (2005).

Results. Almost all patients studied had been living in the north for more than >10 years. Food related disorders of behaviour were found in 86,7%. Among women there were emotiogenic (41,3%) or restrictive (30,8%) types of disorder. In 50,5% men the main was external type of disorder. While following recommendations quantity of women with

restrictive type increased by 47,9%. Among men with MS not following recommendations the quantity of those with external type also increased (by 22,7%). Most of the participants had average weekly PA. Men without MS treatment and with hypodynamia got 14,9% more, than women without MS treatment. During follow up their PA increased 21,1% of men with MS.

Conclusion. Individual opportunities and behavior predetermines the main principals of life supporting system and attitude to the self-health of novel inhabitants of the Far North. Therefore it is necessary to improve prevention among inhabitants by their healthy life style compliance.

Key words: metabolic syndrome, obesity, food related behavior, feeding behavior, hypodynamia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 41–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-41-46>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (3462) 25-01-89

e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

[Корнеева Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Медицинского института, Трекина Н. Е. — врач-кардиолог терапевтического отделения консультативного отдела, аспирант кафедры, Мамина А. А. — ассистент кафедры].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеины низкой плотности.

Введение

Заболевания, приводящие к развитию сердечно-сосудистых осложнений, тесно связаны с образом жизни, в частности с курением, питанием, физической активностью (ФА) [1]. По данным ВОЗ, более 3/4 всей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно предотвратить с помощью изменений образа жизни [2, 3]. По данным проведенного 20-летнего исследования в США, Нидерландах в 1978–1985гг смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) снизилась при уменьшении влияния факторов риска (ФР) на 44%, в Финляндии в 1972–1992гг — на 76% [4, 5].

Распространенность метаболического синдрома (МС) и связанных с ним ССЗ на Крайнем Севере остается в настоящее время высокой [6]. Рост ССЗ обусловлен более выраженными по сравнению с жителями средней полосы изменениями со стороны липидного обмена — увеличением фракций липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и очень низкой плотности, активацией процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты [7].

Для успешной адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера важным является соблюдение правильного питания с преобладанием белка и жиров при крайне малом количестве углеводов. Однако систематический избыток усвояемых углеводов в питании может способствовать возникновению ожирения, сахарного диабета (СД), атеросклероза [8].

В Российских рекомендациях второго пересмотра по диагностике и лечению МС (2009г) отмечено, что гиподинамия является вторым по значению фактором после переизбытка. По данным за 2002г, уровень ФА у 2/3 взрослого населения стран Европейского Союза в возрасте ≥ 15 лет был низким [2]. Отсутствие мотивации у пациента в сочетании с холодными климатическими условиями и низкой инсоляцией способствуют снижению ФА, ограничивают выбор способов и форм занятий спортом.

Цель настоящей работы — оценить изменение пищевого поведения, ФА у пациентов с МС в зависимости от пола, длительности проживания в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

Представлены результаты обследования 183 больных с МС в возрасте 18–40 лет (средний возраст $31,23 \pm 0,85$) в течение трех лет на базе Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа — Югра (ХМАО-Югра) «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» г. Сургута.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией. Основным признаком МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения, который определяется измерением окружности талии (ОТ): >80 см для женщин и >94 см у мужчин. Дополнительные критерии: артериальная гипертензия (АГ) — артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт.ст.; дислипидемии — повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; повышение уровня ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак — глюкоза в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л. Наличие у пациентов центрального ожирения и 2 дополнительных критериев является основанием для диагностики МС.

Контрольную группу представили 65 здоровых человек (31 мужчина и 34 женщины). В I группу были включены 46 женщин с МС без лечения, во II группу — 48 женщин с МС, принимавших лечение, в III группу — 42 мужчин с МС без лечения, в IV группу — 47 мужчин с МС, принимавших лечение.

С целью выявления нарушений пищевого поведения использовали Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) (1986). Для ограничительного пищевого поведения характерны преднамеренные усилия для достижения или поддержания веса посредством самоограничения в питании. При эмоциогенном типе желание поесть возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния. При экстерналистском типе желание поесть стимулирует внешний вид еды, ее запах, вид других людей, принимающих пищу. Нормальными значениями ограничительного, эмоциогенного и экстерналистского пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 2,4, 1,8 и 2,7 балла, соответственно.

Для оценки ФА использовали рекомендованный РАМН ГУ Национальным НИИ общественного здоровья и Европейским региональным бюро ВОЗ инструментарий для опроса состояния общего здоровья (2005). Пациентам предлагали вспомнить свою физическую нагрузку за последние 7 дней. Под ФА понимали нагрузку в течение >10 мин, приводящую к повышению пульса на $>20\%$. Согласно Международному опроснику по оценке физической активности IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) определяли количественную оценку общей ФА за нед. в мин (метаболический эквивалент в мин — MET), основанную на частоте в нед. и продолжительности интенсивных и умеренных физических нагрузок, а также ходьбы пешком.

Общая оценка минут MET за нед. рассчитывалась по следующей схеме, изложенной в Разработке общего инструментария для опросов о состоянии здоровья EUROHIS (Developing common instruments for health surveys, 2005): общая оценка минут MET для интенсивных нагрузок (частота в неделю $\times$ продолжительность в сут. $\times 8$ MET), для умеренных нагрузок (частота в нед. $\times$ продолжительность в сут. $\times 4$ MET), для ходьбы (частота в нед. $\times$

продолжительность в сут. $\times 3,3$ MET). Суммарная оценка минут MET = сумма трех показателей. MET в нед. ≤ 499 мин соответствовало низкому уровню ФА, 500-999 мин MET в нед. — среднему уровню, ≥ 1000 мин MET в нед. — высокому.

Всем пациентам были проведены антропометрическое — ОТ, индекс массы тела (ИМТ), лабораторное — ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, глюкоза в плазме крови натощак и с нагрузкой через 2 ч, инструментальное — измерение АД, исследования.

Лечение больных с МС было индивидуальным, включая рекомендации по рациональному питанию — умеренно гипокалорийная диета с ведением дневника питания; по ФА — ежедневная ходьба 5-10 км, индивидуальная аэробная нагрузка до 30 мин/сут. Пациентам с МС без АГ гипогликемическую (метформин) и гиполипидемическую (статины) терапию проводили через 2-3 мес. немедикаментозного лечения при отсутствии нормализации уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови. Пациентам с МС и АГ при высокой и очень высокой степени риска ССЗ были назначены комбинированные антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и диуретики.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного комплекса Statistica for Windows v.7.0.

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты

Результаты антропометрического, инструментального и лабораторного исследований представлены в таблице 1. У женщин I группы ИМТ был постоянным, но увеличился показатель ОТ на 17,6%, в отличие от мужчин III группы — ИМТ вырос на 14,4%, ОТ на 15,4%. У женщин II и мужчин IV групп показатели ИМТ и ОТ снизились на 14,1% и 14%, 13,5%, и 10,2%, соответственно. Ежегодная прибавка в весе у мужчин ($0,79 \pm 0,001$ кг/год) была выше, чем у женщин ($0,43 \pm 0,001$ кг/год) в 2,1 раз. Нормализация ОТ у мужчин IV группы была более заметна, чем у женщин II группы (на 32,2%) (таблица 1).

Выявлены гендерные отличия в липидном профиле. У мужчин значительно превышал уровень ХС ЛНП референсные значения на 25,6% в III группе и на 21,1% в IV группе и этот показатель у женщин с МС. Для пациенток с МС характерным было снижение ХС ЛВП на 29,2% (таблица 1).

СД I типа ($n=12$; 4,2%) и НТГ ($n=114$; 40,1%) чаще встречались у мужчин с МС — у 62 (45,3%) мужчин, на 14,9%, чем у женщин с МС. За время наблюдения в I группе увеличилось число женщин с НТГ на 44,7%, а во II группе на фоне лечения уменьшилось число женщин с НТГ на 58,6%. У всех мужчин III группы сохранялась НТГ, в отличие от пациентов IV группы (36,1%). Исходные уровни глюкозы в сыворотке крови натощак у женщин I и II групп превышали нормальные показатели на 23,6% и 14,1%, соответственно. У пациентов III и IV клини-

Таблица 1

Клиническая характеристика здоровых лиц и пациентов клинических групп (M $\pm$ m)

Параметры	Группы		I группа (женщины) n=46		II группа (женщины) n=48		Контрольная группа (мужчины) n=31		III группа (мужчины) n=42		IV группа (мужчины) n=47	
	Контрольная группа (женщины) n=34	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года
ИМТ, кг/м ²	23,94 $\pm$ 0,67	24,40 $\pm$ 0,15	34,12 $\pm$ 0,10 ⁰	35,67 $\pm$ 0,72	32,24 $\pm$ 0,33	27,69 $\pm$ 0,36	24,34 $\pm$ 0,65	24,40 $\pm$ 0,20	29,27 $\pm$ 0,15	33,47 $\pm$ 0,31*	32,25 $\pm$ 0,21*	27,89 $\pm$ 0,32
ОТ, см	74,18 $\pm$ 2,01	75,94 $\pm$ 0,12	82,29 $\pm$ 0,18	86,19 $\pm$ 1,22*	84,93 $\pm$ 1,05*	77,18 $\pm$ 1,37	84,12 $\pm$ 2,1	85,67 $\pm$ 0,23	103,32 $\pm$ 0,31	96,15 $\pm$ 1,62	101,21 $\pm$ 1,11*	87,31 $\pm$ 1,34
САД, мм рт.ст.	115,2 $\pm$ 12,0	117,0 $\pm$ 9,5	134,5 $\pm$ 12,5	144,5 $\pm$ 12,5	145,5 $\pm$ 8,5	132,4 $\pm$ 8,5 ^{0*}	125,2 $\pm$ 15,5	110,5 $\pm$ 4,5	132,2 $\pm$ 15,5	125,5 $\pm$ 10,5	138,5 $\pm$ 14,5	127,8 $\pm$ 12,5
ДАД, мм рт.ст.	77 $\pm$ 4,0	78 $\pm$ 3,5	91 $\pm$ 15,5	85 $\pm$ 7,5*	92 $\pm$ 10,5	79 $\pm$ 5,5 ⁰	79 $\pm$ 6,0	75 $\pm$ 3,0	95 $\pm$ 14,5*	97 $\pm$ 8,0 ⁰	98 $\pm$ 12,5	84 $\pm$ 6,5*
ТГ, ммоль/л	2,26 $\pm$ 0,08	1,98 $\pm$ 0,06	3,37 $\pm$ 0,08*	3,72 $\pm$ 0,09*	3,63 $\pm$ 0,06 ⁰	2,15 $\pm$ 0,05	2,61 $\pm$ 0,06	1,94 $\pm$ 0,02 ⁰	4,02 $\pm$ 0,04	4,52 $\pm$ 0,02 ⁰	4,15 $\pm$ 0,03	2,25 $\pm$ 0,02 ⁰
ХС ЛНП, ммоль/л	3,57 $\pm$ 0,07	3,11 $\pm$ 0,10	3,93 $\pm$ 0,06*	4,37 $\pm$ 0,07 ⁰	3,24 $\pm$ 0,18*	2,70 $\pm$ 0,06 ⁰	2,96 $\pm$ 0,05	2,31 $\pm$ 0,03	3,98 $\pm$ 0,03	4,42 $\pm$ 0,04	3,75 $\pm$ 0,02	3,25 $\pm$ 0,01*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,79 $\pm$ 0,04	1,77 $\pm$ 0,05	1,13 $\pm$ 0,05*	0,80 $\pm$ 0,03*	1,19 $\pm$ 0,03 ⁰	1,74 $\pm$ 0,03	1,72 $\pm$ 0,04	1,88 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,04	1,00 $\pm$ 0,01*	0,94 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,03
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	3,90 $\pm$ 0,28	4,10 $\pm$ 0,13	5,82 $\pm$ 0,24	6,71 $\pm$ 0,13	5,93 $\pm$ 0,02	5,21 $\pm$ 0,16	4,51 $\pm$ 0,13	4,17 $\pm$ 0,15	6,73 $\pm$ 0,04	6,88 $\pm$ 0,02	5,80 $\pm$ 0,31	5,01 $\pm$ 0,01 ⁰
Глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки, ммоль/л	4,13 $\pm$ 0,02	3,82 $\pm$ 0,22	8,10 $\pm$ 0,15	8,91 $\pm$ 0,08	8,12 $\pm$ 0,02*	6,52 $\pm$ 0,11	4,25 $\pm$ 0,10	3,92 $\pm$ 0,12	8,56 $\pm$ 0,11*	9,12 $\pm$ 0,12	7,92 $\pm$ 0,32	6,91 $\pm$ 0,02 ⁰

Примечание: ⁰ — $p < 0,01$ — в сравнении между группами, * — $p < 0,01$ — в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

**Распространенность ожирения у пациентов с МС
в зависимости от длительности проживания в условиях Севера, (%)**

Пол	Степень ожирения	<3-х лет		<7 лет		>10 лет	
		Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года
Мужчины	Избыточный вес	3,4	-	1,1	7,9	-	14,6
	I степень	1,1	-	9,0	6,7	11,2	13,5
	II степень	-	-	1,1	4,5	10,1	9,0
	III степень	-	-	-	-	1,1	1,1
Женщины	Избыточный вес	2,1	-	-	14,9	-	8,5
	I степень	-	-	5,3	5,3	12,8	11,7
	II степень	-	-	4,3	1,1	9,6	6,4
	III степень	-	-	-	-	-	2,1



Рис. 1 Длительность проживания мужчин и женщин в условиях Севера.

ческих групп уровень глюкозы в сыворотке крови был выше на 71,1% и 28,9%, чем у здоровых мужчин. На фоне лечения у пациентов II и IV групп гликемический профиль соответствовал норме.

АГ до начала исследования страдали 14 мужчин, что в 1,5 раза чаще, чем женщины ($n=10$). Три пациента отметили перенесенный инфаркт миокарда в I (2,2%), III (2,4%) и IV (2,1%) группах и 1 (2,1%) пациент IV группы — инсульт головного мозга. Возраст пациентов на момент заболеваний составил 39,4, 40,5, 37,8 и 40,7 лет, соответственно. Средняя величина АД у пациентов I группы превышала АД у здоровых женщин на 16,9%, у пациенток II группы — на 25,7% (таблица 1). Среди мужчин III и IV клинических групп среднее значение АД было выше на 5,6% и 13,3%, соответственно, чем у здоровых мужчин. У пациентов I группы среднее значение АД увеличилось на 8,2% и у пациентов III группы — на 9,3%. На фоне проводимого лечения средняя величина АД уменьшилась на 8,3% у пациенток II группы, у мужчин IV группы на 7,9% (таблица 1).

Большинство обследованных пациентов проживало в северных условиях >10 лет ($17,4 \pm 1,25$ лет). Распределение мужчин и женщин по дли-

тельности проживания на Севере представлено на рисунке 1.

На начало исследования 34,1% женщин с МС и 39,3% мужчин с МС имели избыточную массу тела и ожирение. Через 3 года наблюдения на 15,9% увеличилось число пациенток с ожирением за счет I группы и на 18% мужчин с ожирением за счет III группы (таблица 2).

Результаты исследования показали, что нарушения пищевого поведения были выявлены у 86,7% пациентов из клинических групп. Среди женщин преобладали эмоциогенный (41,3%) и ограничительный (30,8%) типы пищевых нарушений. Для 50,5% мужчин характерен был экстернальный тип пищевого нарушения. Причинами нарушений пищевого поведения обследованные пациенты назвали пищевые привычки в семье (42,6%), неудовлетворенность собой (12,6%), конфликты на работе (9,8%), отсутствие самоконтроля (35%). Через 3 года наблюдения выросло число женщин II группы с ограничительным типом питания на 47,9%. Среди мужчин III группы продолжало увеличиваться (на 22,7%) число пациентов с экстернальным типом нарушений. Среди пациентов IV клинической группы стало в 7 раз больше мужчин с ограничительным типом.

У большинства обследованных мужчин (40,8%) и женщин (40,6%) состояние ФА соответствовало среднему уровню как исходно, так и через 3 года наблюдения. Уменьшили свою высокую ФА 12% женщин и 5,8% мужчин. Половина здоровых женщин сохранили высокую ФА. Пациентки I группы (39,1%) имели низкий уровень ФА. Во II группе 54,2% женщин имели средний уровень ФА (таблица 3).

Здоровых мужчин со средним уровнем ФА наблюдалось на 8,1% (исходно) и на 11,3% (через 3 года наблюдения) больше, чем среди здоровых женщин. Интенсивную ФА отметили 29% человек. Через 3 года высокая ФА сохранилась у 19,4% мужчин. В III группе увеличилось в 2 раза мужчин

с гиподинамией. В IV группе ФА увеличили 34,0% пациентов, из них 10,7% пациентов имели высокий уровень ФА (таблица 3).

Нарушение пищевого поведения, уровень ФА и ИМТ, ОТ имели прямые положительные корреляционные связи ($r=0,62$; $r=0,74$; $r=0,69$; $r=0,71$, $p<0,001$). При увеличении массы тела, ОТ у обследованных пациентов снижалась ФА ($r=-0,45$; $r=-0,52$; $p<0,001$). Длительное проживание на территории, приравненной к Крайнему Северу, способствовало нарушению пищевого поведения у пациентов ($r=0,68$; $r=0,66$, $p<0,001$) и снижению ФА ($r=-0,52$; $r=-0,47$, $p<0,001$).

Обсуждение

Согласно литературным данным частота МС среди населения, длительно проживающих в северных условиях, выросла более чем в 3 раза у мужчин (с 6,3% до 23%) и у женщин (с 9,2% до 32,4%) [9]. Значимость выявления ФР развития ССЗ и МС остается высокой [3].

Однако исследования, проведенные в рамках Европейской программы по вторичной профилактике через уменьшение количества событий EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) 2006–2007гг, продемонстрировали, что >50% пациентов не улучшают образ жизни, и не достигают целей лечения [10]. По данным американского Проекта по женскому здоровью только 4% женщин имеют “идеальное сердечно-сосудистое здоровье”, не придерживаются рекомендаций по здоровому образу жизни >13% женщин [11].

Результаты исследования показали, что нарушения пищевого поведения были выявлены у 85,1% всех обследованных мужчин и женщин. Для женщин характерен тип эмоциогенного поведения (41,3%), среди мужчин (50,5%) чаще встречался экстернальный тип, что подтверждает литературные данные [12]. Однако большинство пациентов не имели мотивации к изменению образа жизни, что является важным для эффективности лечебно-профилактических мероприятий [1, 13].

Высокая распространенность гиподинамии среди обследованных пациентов подтверждает результаты многих исследований (31-40%) и является в 6% причиной смерти в мире [14].

Известно, что длительное проживание в условиях Севера (>10 лет) приводит к истощению резервов организма, срыву адаптации, “омоложению” и более быстрому развитию заболеваний. Выявлено, что мужчины страдали заболеваниями системы кровообращения чаще, чем женщины, что подтверждает гендерные различия в развитии этой патологии [15].

Влияние стресса в экстремальных северных условиях способствует более высокому потреблению ненасыщенных жирных кислот. Однако при нарушении пищевого поведения преобладают

Таблица 3

Уровень физической нагрузки у обследованных мужчин и женщин (M±m)

Уровень активности	Контрольная группа (женщины) n=34		I группа n=46		II группа n=48		Контрольная группа (мужчины) n=31		III группа n=42		IV группа n=47	
	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года
Низкий уровень, мин MET/нед.	421,5±23,5	489,5±47,5	312,5±35,5 ⁰	355,5±54,5*	398,5±39,5	344,5±56,5*	409,5±25,5	413,5±37,5	328,3±20,2 ⁰	319,5±18,2	400,2±29,1 ^{0*}	399,7±10,2
Средний уровень, мин MET/нед.	734,5 ± 47,6	705,5±38,5	639,5±51,2	632,5±40,5 ⁰	802,5±51,6	813,5±47,5 ⁰	718,5±38,5	754,5±19,5	529,3±17,7*	682,2±19,4	789,3±37,2	890,2±18,6 ⁰
Высокий уровень, мин MET/нед.	1068,5 ± 65,6	1112,5±70,5	1107,5±39,5	1200,5±41,5	1055,5±37,5 ⁰	1078,5±66,5	1106,5±27,5	1003,5±29,5	1100,2±24,6	1002,5±33,5	1007,2±41,7	1210,3±20,2 ⁰
Среднее значение, мин MET/нед.	741,5±45,5	769,2±52,2	686,5±42,1	729,5±45,5	752,2±42,9	745,5±52,2	744,8±30,5	723,8±25,5	652,6±45,5	668,1±23,7	732,2±36,0 ⁰	833,4±16,3

Примечание: ⁰ — $p<0,01$ — в сравнении между группами, * — $p<0,01$ — в сравнении с контрольной группой.

в пище насыщенные жирные кислоты и углеводы, что снижает скорость обменных процессов, тем самым увеличивая риск развития ожирения у жителей Севера. Среди пациентов частота ожирения прямо коррелировала с длительностью проживания на Севере.

Заключение

Наиболее значимыми факторами, влияющими на развитие метаболических нарушений у молодого трудоспособного населения, длительно проживающего в условиях Крайнего Севера, явились наруше-

ние пищевого поведения (85,1%), гиподинамия (76,9%). Преобладание эмоциогенного у женщин и экстернального у мужчин типов питания при низкой ФА способствовало значительному потреблению с пищей насыщенных жиров и углеводов, о чем свидетельствуют сохраняющиеся дислипидемия и гипергликемия. Выявлена низкая приверженность лечению среди пациентов с МС. Поэтому желание, принятое самим пациентом с МС, является важным фактором к проведению лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни.

Литература

1. Alexeeva NS, Salmina-Hvostova OI. Factors of risk of metabolic syndrome and psychological readiness of the patients to the prevention. Preventive Medicine 2011; 2: 53-6. Russian (Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И. Факторы риска развития метаболического синдрома и психологическая готовность больных к проведению профилактики. Профилактическая медицина 2011; 2: 53-6).
2. Sjostrom M, Oja P, Hagstromer M, et al. Health-enhancing physical activity across European Union countries: the Eurobarometer study. J Public Health 2006; 14(1): 1-10.
3. Oganov RG, Maslennikova GYa. The epidemic of cardiovascular disease can be stopped strengthening prevention. Preventive Medicine 2009; 12(6): 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина 2009; 12(6): 3-7).
4. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. Lancet 2011; 378: 752-3.
5. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? Eur Heart J 2009; 30: 1027-9.
6. Simonova GI, Pechenkina EA, Shcherbakova LV, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in Siberia. Abstracts of the conference "Actual problems of diagnosis and treatment of metabolic syndrome," Moscow 2006; 17. Russian (Симонова Г.И., Печенкина Е.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Тезисы докладов конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома" Москва 2006; 17).
7. Hasnulin VI, Chechetkina II, Hasnulin PV, et al. Ecologically associated stress and the aging of people in the North. Human Ecology 2006; 16-21. Russian (Хаснулин В.И., Четчинкина И.И., Хаснулин П.В. и др. Экологически обусловленный стресс и старение человека на Севере. Экология человека 2006; 16-21).
8. Hasnulin VI, Boiko ER, Hasnulina AV. Fundamentals of traditional diets of indigenous people of the North. Abstracts of the international conference. "Medical and social problems of the indigenous peoples of the North" Khanty-Mansiysk 2005; 265-7. Russian (Хаснулин В.И., Бойко Е.Р., Хаснулина А.В. Основы традиционных рационов питания коренных жителей Севера. Мат-лы международной конф.
9. Mitrofanov IM, Selyatitskaya VG, Nikolaev YA, Lutov YuA. The prevalence of metabolic syndrome in an organized population. Clinical Medicine 2012; 11: 47-50. Russian (Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г., Николаев Ю.А., Лутов Ю.А. Распространенность метаболического синдрома в организованной популяции. Клиническая медицина 2012; 11: 47-50).
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373: 929-40.
11. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3: 128-34.
12. Volkova GE, Romantseva TI, Voznesenskaya TG, Roik OV. Dynamics mediators of energy metabolism and feeding behavior in therapy of obesity. Obesity and Metabolism 2009; 1: 29-35. Russian (Волкова Г.Е., Романцева Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Динамика медиаторов энергетического обмена и пищевого поведения на фоне терапии ожирения. Ожирение и метаболизм 2009; 1: 29-35).
13. Sidorov AV. Study styles of eating behavior and psychological characteristics of clients with alimentary obesity. Medical psychology in Russia: the electron. scientific. zhurn. 2012; 5(16). — URL: <http://medpsy.ru>. Russian (Сидоров А.В. Исследование стилей пищевого поведения и психологических особенностей клиентов с алиментарным ожирением. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012; 5(16). — URL: <http://medpsy.ru>).
14. Demographic Yearbook of Russia. 2010: The article. Stat. Rosstat. Moscow 2010; 525 p. Russian (Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. Росстат. Москва 2010; 525 с).
15. Khasnulin VI. Psihoneyrohumoralnye relationships and hypertension in people working in the north shifts. Bulletin SB RAMS 2010; 30(3): 78-85. Russian (Хаснулин В.И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на севере вахтовым методом. Бюллетень СО РАМН 2010; 30(3): 78-85).

Гендерно-возрастные особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской популяции Краснодарского края

Болотова Е. В.¹, Самородская И. В.², Комиссарова И. М.³

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. Краснодар, Россия; ²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия; ³МБУЗ МО СР «Северская ЦРБ». Краснодарский край, Россия

Цель. Оценить гендерно-возрастные особенности распространенности факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сельской популяции взрослого населения Краснодарского края.

Материал и методы. Проанализированы ФР ССЗ у 600 работников сельского хозяйства, проходивших профилактический осмотр. Обследование включало: анонимное анкетирование (курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия), определение уровня артериального давления, индекса массы тела, абдоминального ожирения (АО), уровня общего холестерина и глюкозы крови. Проведена стандартизация показателей распространенности ФР ССЗ по возрасту и полу.

Результаты. ФР ССЗ выявлены у 87,5% обследованных. Первое ранговое место занимало ожирение и избыточная масса тела — 62,5%, второе — гиперхолестеринемия: 49,0%; 6,1% мужчин vs 11,1% женщин, третье — артериальная гипертензия (АГ): 44,6%; 48,0% мужчин vs 41,7% женщин, четвертое — АО: 43,1%; 27,1% мужчин vs 56,6% женщин ($p < 0,001$), пятое — курение: 33,9%; 51,6% мужчин vs 19,0% женщин ($p < 0,001$), шестое — гиподинамия: 18,0%;

9,5% мужчин vs 25,2% женщин ($p < 0,001$). Распространенность ожирения, АГ, гиперхолестеринемии, гипергликемии увеличивалась с возрастом, а курения и злоупотребления алкоголем, напротив, уменьшались. Курение, АГ (в возрасте >46 лет), злоупотребление алкоголем достоверно чаще встречались у мужчин; ожирение (в возрасте 46-55 лет), АО, гиперхолестеринемия (в возрасте 26-55 лет) — у женщин.

Заключение. Разработка региональных профилактических программ и их реализация должны осуществляться с учетом гендерно-возрастных особенностей распространенности ФР ССЗ и быть направлены на формирование здорового образа жизни.

Ключевые слова: гендерно-возрастные особенности, сельская популяция, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-47-52>

Поступила 03/03-2014

Принята к публикации 19/06-2014

Gender and age specifics of cardiovascular risk factors prevalence in rural communities of Krasnodarsky Krai

Bolotova E. V.¹, Samorodskaya I. V.², Komissarova I. M.³

¹SBEI HPE Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare. Krasnodar, Russia; ²FSBI State Scientific-Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare. Moscow, Russia; ³MBH MO SR Severskaya CRH. Krasnodarsky Krai, Russia

Aim. To evaluate the gender and age specifics of cardiovascular risk factor (RF) prevalence in rural population of grown-up population in Krasnodarsky Krai.

Material and methods. The RF of CVD in 600 employee of agriculture economy were analyzed, who were being underwent prophylactic screening. The investigation included: questionnaires (smoking, alcohol, hypodynamia), measurement of blood pressure level, body mass index, abdominal obesity (AO), total cholesterol and blood glucose. The weighing of parameters is done according to RF CVD by age and gender.

Results. RF of CVD were found in 87,5% of patients. The first range was obesity or overweight in 62,5%, the second — hypercholesterolemia: 49,0%; 6,1% of men vs. 11,1% of women, the third — arterial hypertension (AH): 44,6%; 48,0% of men vs. 41,7% of women, the fourth — AO: 43,1%; 27,1% of men vs. 56,6% ($p < 0,001$), the fifth — smoking: 33,9%; 51,6% of men vs.

19,0% women ($p < 0,001$), the sixth — hypodynamia: 18,0%; 9,5% men vs. 25,2% women ($p < 0,001$). The prevalence of obesity, AH, hypercholesterolemia, hyperglycemia increased with the age, but smoking and alcohol consumption — decreased. Smoking, AH (at the age >46 y.o.), alcohol consumption were significantly more prevalent in men; obesity (at the age 46-55 y.o.), AO, hypercholesterolemia (at the age 26-55 y.o.) — in women.

Conclusion. The development of regional prevention programs and their implementation must be performed according to age and gender specifics of RF CVD prevalence and be directed to a healthy life style.

Key words: gender and age specifics, rural population, cardiovascular diseases, risk factors.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-47-52>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7-961-509-79-33

e-mail: bolotowa_e@mail.ru

[Болотова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Комиссарова И. М. — участковый терапевт высшей категории].

Концепция факторов риска (ФР), основанная на результатах стартовавшего в 1948г Фремингемского исследования (Framingham heart study), является научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. В этом исследовании выявлено, что основными ФР ССЗ атеросклеротического генеза, являются высокое артериальное давление (АД), высокий уровень холестерина (ОХС) в крови, курение, ожирение, сахарный диабет (СД) и низкий уровень физической активности, а также высокий уровень в крови триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, возраст, пол. Эти основные ФР ССЗ, формирующие суммарный риск и влияющие на прогноз, могут быть определены при относительно простом скрининговом обследовании с использованием стандартных методов исследования [4]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказано, что проведение своевременных профилактических мероприятий в отношении ФР может уменьшить заболеваемость и смертность от ССЗ [5]. В настоящее время практически все страны мира внедряют программы профилактики. Проведение профилактических и иных медицинских осмотров, диспансеризации в соответствии с законодательством РФ остаются одним из приоритетных направлений в профилактике ССЗ. Реализация профилактических мероприятий осуществляется в рамках Федеральных законов от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” и Федерального закона “Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации”, которые создали нормативную базу для организации широкомасштабных мер профилактики в стране. В рамках Государственной программы “Развитие здравоохранения на период 2013–2020гг” и подпрограммы “Профилактика неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни” предусмотрено повышение уровня информированности и привлечение к процессу формирования здорового образа жизни представителей органов исполнительной власти субъектов РФ, администрации муниципальных образований, образовательных структур, руководителей бизнеса, системы медицинского и социального страхования, общественных организаций, религиозных конфессий. Координация межведомственной работы осуществляется Правительственной комиссией по охране здоровья граждан, под руководством премьер-министра Д.А. Медведева.

Вместе с тем, влияние как отдельных ФР ССЗ, так и их сочетаний может отличаться в различных популяциях, что обусловлено различным образом жизни, особенностями питания и поведения, этнической принадлежностью [6]. Вышеизложенное

определяет целесообразность изучения ФР ССЗ на региональном уровне для рационального планирования профилактических мероприятий.

Цель исследования — оценка гендерно-возрастных особенностей распространенности ФР ССЗ в сельской популяции взрослого населения Краснодарского края.

Материал и методы

Проведен анализ ФР ССЗ у 600 работников сельского хозяйства (>18 лет), проходивших регламентированный профилактический медицинский осмотр согласно поименным спискам прикрепленных к лечебному учреждению предприятий сельского района (54,0% женщин и 46,0% мужчин), средний возраст $42,03 \pm 15,44$ лет. Отклик на исследование составил 91,2%. Размер выборки был определен в соответствии с руководством по мониторингованию поведенческих ФР развития неинфекционных заболеваний среди населения [7]. Для определения числа пациентов в каждой половозрастной группе выборки рассчитаны доли жителей, находившихся в каждой половозрастной группе. Все обследованные пациенты были разделены по половой принадлежности на шесть возрастных периодов с шагом в 10 лет. Методом анонимного анкетирования изучены данные: пол, возраст, рост, масса тела, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), злоупотребление алкоголем (употребление >4 литров пива или 1,1 л вина или 360 мл крепкого спиртного напитка в неделю >7 стандартных доз алкоголя) [8], курение. Выполнено измерение артериального давления (АД), плече-лодыжечного индекса, окружности талии и бедер (ОТ и ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Абдоминальное ожирение (АО) определяли при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см. ИМТ $< 25,00$ кг/м² относили к нормальной массе тела; ИМТ $\geq 25,00 \leq 29,9$ кг/м² — к избыточной массе тела, ИМТ $\geq 30,00$ кг/м² — к ожирению (ВОЗ, 2000). В сыворотке крови пациентов определяли уровень ОХС, глюкозы. Биоимпедансный анализ выполнен на анализаторе “ABC-01 Медасс” (Россия) с расчетом жировой массы, тощей массы, активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы.

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

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7.0. Оценку значимости отличий распространенностей признака выполняли с помощью критерия χ^2 . Оценку значимости отличий средних величин осуществляли с помощью критерия t Стьюдента. Корреляционный анализ проводили путем расчета коэффициента корреляции Спирмента. Корреляционные различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

При осмотре выявлены следующие заболевания, оказывающие значительное влияние на прогноз и затраты на лечение: ишемическая болезнь

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных

Показатель	Обследованные пациенты (M±SD)			p
	Всего n=600	Мужчины n=275	Женщины n=325	
ИМТ, кг/м ²	28,77±6,44	28,78±5,52	28,01±6,44	0,203
ОТ, см	89,23±15,79	98,55±16,78	86,67±15,79	0,0001
ОБ, см	106,87±12,53	106,69±9,75	106,92±12,51	0,875
ОТ/ОБ	0,83±0,09	0,91±0,09	0,80±0,09	0,0001
САД, мм рт.ст.	130,72±18,64	138,20±18,52	128,64±18,63	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	81,95±10,58	85,06±10,03	81,09±10,58	0,002
ОХС, ммоль/л	4,97±1,18	5,00±1,16	4,97±1,25	0,815
Гликемия натощак, ммоль/л	4,77±1,05	4,96±1,02	4,72±1,05	0,06
Плече-лодыжечный индекс	1,10±0,11	1,09±0,09	1,12±0,11	0,021
Жировая масса, кг	26,89±2,99	25,86±11,38	27,18±12,96	0,391
Доля жировой массы, %	33,28±9,95	27,60±7,82	34,84±9,95	0,0001
Тошная масса, кг	50,85±10,20	63,84±10,27	47,25±10,20	0,0001
Активная клеточная масса, кг	30,31±8,48	38,49±6,73	28,05±8,48	0,0001
Доля активной клеточной массы, %	59,35±10,67	59,83±4,08	59,23±10,67	0,610
Скелетно-мышечная масса, кг	23,93±6,07	31,82±5,52	21,77±6,07	0,0001
Доля скелетно-мышечной массы, %	46,85±6,55	49,61±3,83	46,11±6,55	0,0001

сердца (ИБС) — у 94 (15,6%) пациентов, АГ — у 268 (44,6%), сочетание ИБС и АГ — у 72 (12,0%), острый инфаркт миокарда в анамнезе — у 11 (1,8%), СД — у 37 (6,2%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 12 (2,0%), хронические заболевания почек — у 43 (7,1%).

ФР ССЗ обнаружены у 525 (87,5%) обследованных, в т.ч. 1 ФР — у 102 (17,0%), 2 ФР — у 106 (17,7%), 3 ФР — у 99 (16,5%), 4 ФР — у 113 (18,8%), ≥5 ФР — у 105 (17,5%). Первое ранговое место занимало ожирение и повышенный ИМТ — 62,5%, второе — гиперхолестеринемия (ГХС) (49,0%), третье — АГ (44,6%), четвертое — АО (43,1%), пятое — курение (33,9%), шестое — гиподинамия (18,0%). Средние значения анализируемых параметров представлены в таблице 1.

Среднее значение ИМТ у обследованных пациентов соответствовало избыточной массе тела (28,77±6,44 кг/м²) и было сопоставимым у мужчин и женщин. Доля пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) составила 27,0%; среди женщин доля лиц с ожирением была достоверно выше — 27,9% vs 25,8% у мужчин (p=0,001). Ожирение III степени выявлено у 6% обследованных — 6,9% мужчин и 5,7% женщин. Поскольку у мужчин более развита мышечная масса, средний показатель тощей массы, активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы, доли активной клеточной массы и скелетно-мышечной массы в подгруппе мужчин был достоверно выше (p<0,0001). Напротив, доля жировой массы у женщин была значимо выше (p<0,0001). Распространенность ожирения у мужчин и женщин увеличивалась с возрастом и достигала максимума к 56-65 годам — 31,2% и 33,2%, соответственно,

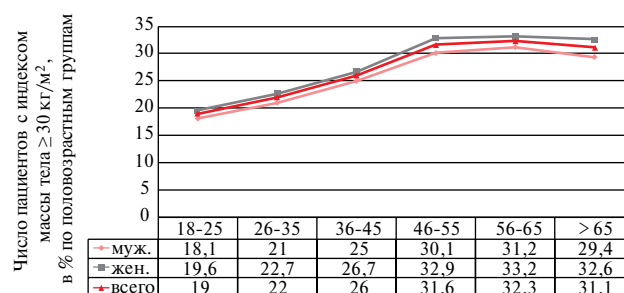


Рис. 1 Распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) среди обследованных пациентов различных половозрастных групп.

Примечание: * — p<0,05.

(рисунок 1). В возрастной группе 46-55 лет различия в распространенности ожирения между мужчинами и женщинами становились статистически значимыми (p<0,001), что, вероятно, обусловлено дисгормональными изменениями у женщин. Обнаружена прямая корреляция уровня ОХС с ИМТ (r=0,589; p<0,002); с общей жидкостью в организме (r=0,219 у всех пациентов, в т.ч. r=0,191 — у мужчин и r=0,318 у женщин; p<0,002), с жировой массой (r=0,612 у всех обследуемых, у мужчин — r=0,489, у женщин — r=0,643; p<0,01).

Распространенность АО среди обследованных составила 43,1%: среди мужчин — 27,1%, среди женщин — 56,6% (p<0,001) и увеличивалась с возрастом: с 18,1% до 34,1% у мужчин и с 25,5% до 72,9% у женщин в соответствующих возрастных группах. Пик распространенности АО как у мужчин, так и у женщин приходился на возраст 56-65 лет. Среднее отношение ОТ/ОБ составило 0,83±0,09 (0,91±0,09 у мужчин, 0,80±0,09 у женщин (p<0,0001).

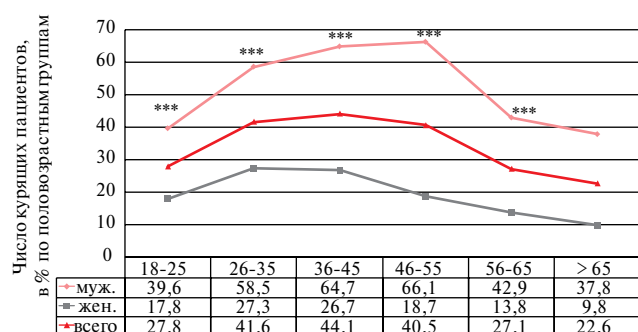


Рис. 2 Распространенность курения среди обследованных пациентов различных половозрастных групп.

Примечание: *** — $p < 0,001$.

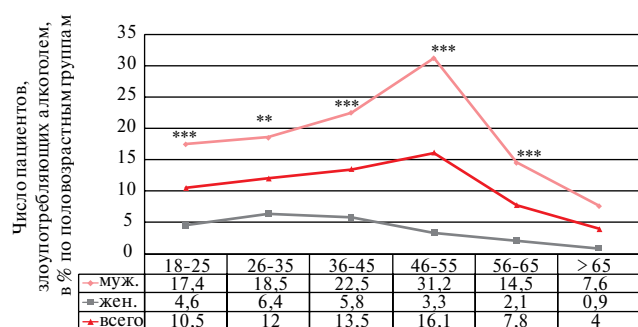


Рис. 3 Распространенность злоупотреблений алкоголем среди обследованных пациентов различных половозрастных групп.

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

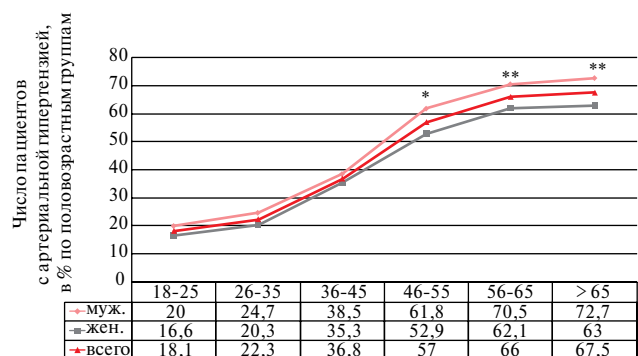


Рис. 4 Распространенность АГ среди обследованных пациентов различных половозрастных групп.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Выявлена прямая корреляция между уровнем ОХС и АО ($r=0,488$; у мужчин $r=0,468$, у женщин $r=0,493$; $p < 0,06$).

Из анкетирования пациентов выявлено, что малоподвижный образ жизни ведут 18% пациентов, из них 25,2% женщин и 9,5% мужчин ($p < 0,001$), у этих пациентов установлена низкая приверженность выполнению профилактических программ, особенно в части снижения массы тела и курения.

Распространенность курения среди обследованных пациентов составила 33,9% и среди мужчин во всех возрастных когортах была достоверно выше — 51,6% vs 19,0% у женщин ($p < 0,001$) (рисун-

ок 2). Стаж курения у мужчин был достоверно выше и в среднем составил $26,14 \pm 10,23$ лет vs $5,46 \pm 3,73$ лет у женщин ($p < 0,001$). Количество выкуриваемых сигарет в день у мужчин было также достоверно выше — $3,58 \pm 5,44$ сигареты vs $1,45 \pm 3,11$ у женщин ($p < 0,003$). Средний индекс курения у мужчин составил $3,64 \pm 7,26$, у женщин — $0,62 \pm 1,78$ ($p < 0,001$). Пик распространенности курения среди мужчин (66,1%) приходился на возрастной период 46-55 лет, у женщин (27,3%) на возраст 26-35 лет. Распространенность курения с возрастом имела тенденцию к снижению. Среди курящих в 88,82% случаев выявлялась ГХС.

Распространенность злоупотребления алкоголем среди обследуемых пациентов составила 10,6%, среди мужчин во всех возрастных группах она была достоверно выше и составила в среднем 18,6% vs 3,8% среди женщин ($p < 0,001$). Пик распространенности злоупотребления алкоголем среди мужчин приходился на возрастную группу 46-55 лет (31,2%), среди женщин на 26-35 лет (6,4%) (рисунок 3).

Распространенность АГ составила 44,6%, в т.ч. среди мужчин — 48,0%, среди женщин — 41,7%. Распространенность АГ с возрастом в анализируемых подгруппах увеличивалась (рисунок 4). Пик распространенности АГ как у мужчин, так и у женщин приходится на возраст ≥ 65 лет — 72,7% и 63,0%, соответственно. У лиц с нормальной массой тела АГ чаще встречается у мужчин, а среди лиц с высоким ИМТ и ожирением АГ чаще выявлялась у женщин — 59,2% vs 48,4% у мужчин ($p < 0,04$). У пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, средние показатели систолического АД (САД) составили $137,18 \pm 19,35$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — $87,84 \pm 11,13$ мм рт.ст. У злоупотребляющих алкоголем САД составило $136,72 \pm 20,04$ мм рт.ст., ДАД — $84,27 \pm 10,25$ мм рт.ст. Корреляционный анализ выявил обратную статистически значимую связь между злоупотреблением алкоголя и показателями ДАД ($r = -0,578$; $p < 0,001$), для выяснения возможных причинно-следственных связей необходимо проведение проспективного исследования. Выявлена положительная корреляция между уровнем ОХС и САД ($r = 0,539$, в т.ч. $r = 0,652$ у мужчин и $r = 0,501$ у женщин; $p < 0,003$), между уровнем ОХС и ДАД ($r = 0,52$, в т.ч. $r = 0,581$ у мужчин и $r = 0,503$ у женщин; $p < 0,03$).

Распространенность ГХС среди обследованных пациентов составила 49,0% — 42,2% среди мужчин, 54,8% среди женщин ($p < 0,001$). Удельный вес ГХС увеличивался с возрастом как у мужчин, так и у женщин с пиком в возрастной группе ≥ 65 лет — 67,6% мужчин и 70,1% женщин (рисунок 5).

Распространенность гипергликемии среди всех обследованных пациентов составила 8,8% — 6,1% среди мужчин, 11,1% среди женщин. Частота гипергликемии увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин с пиком в возрасте 56-65 лет — 9,8%

и 18,7%, соответственно, ($p>0,05$). В возрастной группе 26-35 лет распространенность гипергликемии у женщин резко возрастает на 57,1%, в 36-45 лет на 74,6% в 46-55 лет на 86%, 56-65 лет на 88,7% в сравнении с лицами 18-25 лет. У мужчин рост частоты гипергликемии с возрастом был менее выражен. Выявлена прямая достоверная корреляция уровня ОХС с уровнем гликемии ($r=0,535$, $p<0,002$). Распространенность СД среди всех пациентов составила 6,2% — 4,0% среди мужчин, 8% среди женщин. Заболеваемость СД увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин с пиком в возрастной группе 56-65 лет — 6,5% и 13,5%, соответственно. У лиц ≥ 65 лет отмечается недостоверное снижение распространенности СД в связи с тем, что не все пациенты доживали до возраста ≥ 65 лет.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространенности модифицируемых ФР ССЗ среди сельской популяции Краснодарского края и, в целом, согласуются с данными других исследователей. Вместе с тем, обнаружены региональные особенности распространенности отдельных ФР ССЗ. Частота АГ по данным исследования — 48% мужчин и 41,7% женщин, выше, чем по данным эпидемиологического мониторинга в РФ — 38,0% мужчин и 40,5% женщин. Показатель распространенности АГ сопоставим с распространенностью АГ среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики — 44,6% и 44%, соответственно [9]. Однако различия в распространенности АГ между мужчинами и женщинами были обратными — 48,0% мужчин и 41,7% женщин в представленном исследовании vs 33,2% и 46,7% в Кыргызской республике. Вместе с тем, показатели распространенности ГХС в настоящем исследовании были ниже данных эпидемиологического мониторинга РФ — 42,2% мужчин и 54,8% женщин vs 65,2% и 62,1%, соответственно, по данным эпидемиологического мониторинга [10]. Распространенность курения в сельской популяции Краснодарского края была ниже аналогичного показателя городской популяции г. Иванова — 33,9% vs 36,8%, за счет меньшей распространенности курения среди мужчин — 51,6% vs 65,7%. Распространенность ожирения в настоящем исследовании была выше среднероссийских показателей — 27,9% женщин vs 25,8% мужчин и $23,2 \pm 0,5\%$ vs $8,7 \pm 0,4\%$, соответственно [11]. Ранее в одномоментном клинико-эпидемиологическом исследовании популяции больных ССЗ Краснодарского края также была выявлена высокая распространенность повышенного ИМТ и ожирения — 80,9%, в т.ч. 83,8% женщин и 78,4% мужчин, что, вероятно, обусловлено региональными особенностями питания [12].

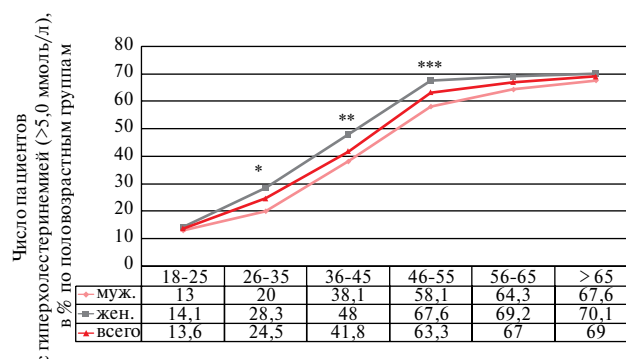


Рис. 5 Распространенность ГХС среди обследованных пациентов различных половозрастных групп.

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

Полученные результаты по распространенности АГ и ожирения и высокого ИМТ близки к данным крупного, регионального, популяционного исследования сельского населения Китая, в котором доля АГ составила 47,2% среди мужчин и 44,8% среди женщин, а распространенность ожирения и высокого ИМТ — 53,3% и 60,7%, соответственно [13]. Частота злоупотребления алкоголем среди сельских жителей сопоставима с аналогичным показателем по России — 10,6% vs 10,3% в РФ [14].

В целом, потребность в профилактических мероприятиях среди сельского населения Краснодарского края несколько выше потребности в профилактических мероприятиях среди населения США. Например, 78% взрослого населения нуждается в коррекции ≥ 1 ФР [15]; по результатам представленного исследования потребность в коррекции ≥ 1 ФР ССЗ составила 87,5% сельского населения в возрасте >18 лет. В снижении ИМТ <30 кг/м² нуждается 27,0% обследованных; в коррекции ГХС — 49,0%, в достижении целевого уровня АД — 44,6%; прекращении курения — 33,9%; нормализации физической активности — 18,0%, прекращении злоупотребления алкоголем — 8,8%, коррекции гипергликемии — 8,8%.

Из изложенного следует, что распространенность АГ и ожирения в сельской популяции Краснодарского края выше аналогичных среднероссийских показателей. Вместе с тем, доля курения и ГХС в изучаемой популяции была ниже, чем в РФ. Следовательно, при разработке профилактических программ должны учитываться региональные гендерно-возрастные особенности распространенности ФР ССЗ с акцентом на коррекцию поведенческих ФР. Такие модифицируемые ФР ССЗ, как высокий ИМТ, ожирение, курение и связанная с ними ГХС обусловлены образом жизни сельского населения. Поэтому значимую роль в снижении заболеваемости и смертности сельского населения от ССЗ играют профилактические мероприятия, направленные на здоровый образ жизни. Вместе с тем,

более высокая распространенность АГ среди лиц обоего пола определяет целесообразность повышения комплаенса в достижения целевого уровня АД. При выявлении ФР ССЗ у лиц трудоспособного возраста целесообразно более углубленное исследование сердечно-сосудистой системы.

Заключение

В сельской популяции взрослого населения Краснодарского края выявлена высокая частота модифицируемых ФР ССЗ — 87,5% обследованных. Первое ранговое место занимало ожирение и высокий ИМТ — 62,5%, второе — ГХС (49,0%), третье место — АГ (44,6%), четвертое — АО

(43,1%), пятое — курение (33,9%), шестое — гиподинамия (18,0%). Распространенность ожирения, АГ, ГХС, гипергликемии увеличивалась с возрастом, а курения и злоупотребления алкоголем, напротив, уменьшались. Курение, АГ в возрасте >46 лет, злоупотребление алкоголем достоверно чаще встречались у мужчин; ожирение в возрасте 46-55 лет, АО, ГХС в возрасте 26-55 лет — у женщин. Таким образом, разработка региональных профилактических программ и их реализация должны осуществляться с учетом гендерно-возрастных особенностей распространенности ФР ССЗ и быть направлены на формирование здорового образа жизни.

Литература

- Oganov RG, Shal'nova SA, Kalinina AM, et al. A new method for evaluation of individual cardiovascular risk for the total population of Russia. *Kardiologiya* 2008; 5: 87-91. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. *Кардиология* 2008; 5: 87-91).
- Shal'nova SA, Oganov RG, Deev AD. Cardiovascular risk assessment and management for the population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 4: 4-11. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 4-11).
- Shal'nova SA, Kalinina AM, Deev AD, Pustelenin AV. Russian expert system ORISKON — assessment of the major non-communicable disease risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 4: 51-3. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Пустеленин А.В. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 4: 51-3).
- Boytsov SA, Shal'nova SA, Deev AD, Kalinina AM. Simulation of a risk for cardiovascular diseases and their events at individual and group levels. *Therapeutic Archive* 2013; 9: 4-10. Russian (Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на индивидуальном и групповом уровнях. *Терапевтический архив* 2013; 9: 4-10).
- World Bank (2005). Dying too young: addressing premature mortality and ill health due to noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation (2005). Washington, DC, World Bank.
- Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Coronary artery disease in Siberia: interpopulation differences. *Siberian Journal of Medicine (Tomsk)* 2011; 3(26): 153-7. Russian (Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубачева И.А. и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 3(26): 153-7).
- Potemkina RA, Glazunov IS, Oganov RG, et al. Monitoring of Behavioral Risk Factors of Noninfectious Diseases Among Population. Manual M: MAKSS Press 2004; 53p. Russian (Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Оганов Р.Г. и др. Мониторинг поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения. Руководство. М: МАКС Пресс 2004; 53с).
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendation revision 2006. a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
- Polupanov AG, Koncevaja AV, Halmatov AN, et al. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the international study INTEREPID Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 6: 4-8. Russian (Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования "ИНТЕРЭПИД") *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 6: 4-8).
- Boytsov SA, Oganov RG. Experience in preventing cardiovascular diseases in our country. *Therapeutic Archive* 2012; 9: 4-10. Russian (Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране. *Терапевтический архив* 2012; 9: 4-10).
- Shal'nova SA, Deev AD. Body mass in men and women (results of a survey of Russian, national, representative sample of the population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 6: 60-3. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской национальной представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 6: 60-3).
- Bolotova EV. Prevalence of risk factors in patients who need certain types of cardiac surgery (based on results of clinical — epidemiological study). *Bulletin NTSSSH them. AN Bakuleva Medical Sciences. Cardiovascular disease* 2009; 1: 63-8. Russian (Болотова Е.В. Распространенность факторов риска у пациентов, нуждающихся в отдельных видах кардиохирургических вмешательств (по результатам клинико-эпидемиологического исследования). *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания* 2009; 1: 63-8).
- He L, Tang X, Song Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a rural district of Beijing, China: population-based survey of 58308 residents. *BMC Public Health* 2012; 12:34.
- Maslennikova GJa, Oganov RG. Alcohol and the risk of non-communicable disease: control strategies in the Russian Federation *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013;4:4-9. Russian (Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г. Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013;4:4-9).
- Robertson RM, Smith R, Eddy D. The Impact of Prevention on Reducing the Burden of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008;118:10-8.

Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Бойцов С. А.¹, Лукьянов М. М.¹, Якушин С. С.², Марцевич С. Ю.¹, Воробьев А. Н.², Загребельный А. В.¹, Переверзева К. Г.², Правкина Е. А.², Деев А. Д.¹, Андреев Е. Ю.¹, Ершова А. И.¹, Мешков А. Н.¹, Мясников Р. П.¹, Сердюк С. С.¹, Харлап М. С.¹, Базаева Е. В.¹, Козминский А. Н.², Мосейчук К. А.², Кляшторный В. Г.¹, Кудряшов Е. В.¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России.

Москва; ²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. Рязань, Россия

Цель. Оценить в рамках проспективного регистра исходы за 12 мес. наблюдения и риски их развития у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики в Рязанской области.

Материал и методы. В амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) включены 3690 больных АГ, ИБС, с ХСН, с ФП и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3 поликлиник г. Рязани: 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщин, средний возраст пациентов 66,1±12,9 лет. Оценка развития событий за период 12 мес. после включения в регистр РЕКВАЗА была осуществлена для 3619 (98,1%) человек.

Результаты. За 12 мес. после включения в исследование умерли 168 (4,6%) больных, перенесли мозговой инсульт (МИ) — 62 (1,7%), инфаркт миокарда (ИМ) — 26 (0,7%), операции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — 6 (0,2%). Зарегистрировано 235 госпитализаций по поводу ССЗ. Риск смерти, развития ИМ, МИ увеличивался на 5-9% с каждым годом жизни пациента, а госпитализации по поводу ССЗ — снижали на 2%. Риск смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых причин был значимо выше (в 1,3-6,4 раза) при наличии в анамнезе ИМ, МИ, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ХСН функционального класса (ФК) 3-4, у лиц мужского пола, а также при артериальном давлении (АД) <110/75 мм рт.ст., частоте сердечных сокращений (ЧСС) >90/мин, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин. Более высокий риск ИМ (в 1,8-3,4 раза) имел место при наличии СД и ИМ в анамнезе, стенокардии напряжения (ФК 3-4), ХСН (ФК

3-4) и СКФ <45 мл/мин. Риск МИ был выше в 2,4-7,2 раза у пациентов с МИ в анамнезе, постоянной формой ФП, при сочетании диагнозов АГ, ИБС, ХСН и ФП, при АД <110/75 мм рт.ст. и ≥180/110 мм рт.ст., ЧСС >90/мин. Риск смерти от всех причин был ниже у лиц, которым назначались β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в 1,4-1,5 раза, от сердечно-сосудистых причин — при назначении ИАПФ, БРА — в 2 раза. У больных, которым были назначены β-АБ риск МИ был в 1,8 раза меньше.

Заключение. Проспективное наблюдение больных ССЗ в рамках регистра РЕКВАЗА выявило значимое негативное влияние на прогноз факторов возраста, мужского пола, наличия ИМ и МИ в анамнезе, СД, ХОБЛ, ХСН (ФК 3-4), стенокардии напряжения (ФК 3-4), постоянной формы ФП, АД <110/75 и ≥180/110 мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин, ЧСС >90/мин, сочетаний диагнозов АГ, ИБС, ХСН и АГ, ИБС, ХСН, ФП. Благоприятное влияние на прогноз у пациентов с ССЗ имела терапия β-АБ, ИАПФ и БРА.

Ключевые слова: регистр, сердечно-сосудистые заболевания (сердечно-сосудистые заболевания), проспективное наблюдение, факторы риска, исходы, амбулаторно-поликлиническая практика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 53–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-53-62>

Поступила 16/01-2015

Принята к публикации 23/01-2015

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +8 (916) 702-21-11

e-mail: loukmed@gmail.com

[Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор, Лукьянов М. М.* — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Воробьев А. Н. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Переверзева К. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Правкина Е. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Ершова А. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, Мешков А. Н. — к.м.н., к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, Мясников Р. П. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Сердюк С. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Базаева Е. В. — к.м.н., лаборант-исследователь, научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Козминский А. Н. — ассистент центра симуляционного обучения, Мосейчук К. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Кляшторный В. Г. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории биостатистики, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики].

The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients

Boytsov S. A.¹, Lukyanov M. M.¹, Yakushin S. S.², Martsevich S. Yu.¹, Vorobyev A. N.², Zagrebelny A. V.¹, Pereverzeva K. G.², Pravkina E. A.², Deev A. D.¹, Andreenko E. Yu.¹, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Myasnikov R. P.¹, Serdyuk S. S.¹, Kharlap M. S.¹, Bazaeva E. V.¹, Kozminsky A. N.², Moseychuk K. A.², Klyashorny V. G.¹, Kudryashov E. V.¹

¹State Scientific-Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare. Moscow; ²Ryazan State Medical University n.a. I. P. Pavlov. Ryazan, Russia.

Aim. To evaluate, under the frame of prospective registry, the 12-month outcomes and risks in patients with arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) in the real outpatient practice in Ryazan Region.

Material and methods. Into the outpatient registry RECVASA (Registry of CardioVAscular diseases) totally 3690 patients included with AH, CHD, CHF, AF and their comorbidity, visited 3 outpatient institutions in Ryazan city: 1047 (28%) of men and 2643 women, mean age 66,1±12,9 y.o. The estimation of 12-month risk of events after inclusion in registry RECVASA was done for 3619 (98,1%) participants.

Results. By 12 month after inclusion 168 patients (4,6%) died, had stroke (S) — 62 (1,7%), myocardial infarction (MI) — 26 (0,7%), cardiovascular surgery (CVS) — 6 (0,2%). Totally 235 hospitalizations for CVD registered. The risk of death, MI development and S had been increasing by 5-9% every year of patient age, and CVD hospitalization — decreased by 2%. Combined death risk and cardiovascular death risk were significantly higher (1,3-6,4 times) with anamnesis of MI, S, diabetes mellitus (DM), chronic obstructive lung disease (COPD), CHF of 3-4 functional class (FC), in males and with blood pressure (BP) <110/75 mmHg, heart rate (HR) >90 bpm, glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min. Higher MI risk (1,8-3,4 times) was linked to the anamnesis of diabetes and MI, angina

pectoris (FC 3-4) and GFR <45 ml/min. MI risk was higher by 2,4-7,2 times in patients with anamnesis of MI, permanent AF, and with combinations of AH, CHD, CHF and AF, with BP <110/75 mmHg and ≥180/110 mmHg, HR >90/min. Risk of all-cause death was lower in those who received β-adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (iACE) and angiotensin receptor blockers (ARB) 1,4-1,5 times, death from cardiovascular causes — with iACE and ARB — 2 times lower. Patients on β-blockers had 1,8 times lower risk of MI.

Conclusion. Prospective follow-up of cardiovascular patients under the frame of RECVASA registry showed significant negative influence on prognosis the following: age, male gender, anamnesis of MI and S, DM, COPD, CHF (3-4 FC), angina (3-4 FC), permanent AF, BP <110/75 and ≥180/110 mmHg, GFR <45 ml/min, HR >90/min, combination of AH, CHD, CHF and AH, CHD, CHF, AF. Positive influence on prognosis with CVD had treatment with β-adrenoblockers, iACE, ARB.

Key words: registry, cardiovascular diseases, prospective follow-up, risk factors, outcomes, outpatient practice, combined cardiovascular pathology, comorbidity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 53–62

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-53-62>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, β-АБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хронические болезни почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Наиболее частой причиной смерти взрослого населения в большинстве развитых стран мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее распространенные среди взрослого населения ССЗ, которые в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) являются причиной развития подавляющего большинства нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Грозные осложнения ССЗ — инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) — причины большинства случаев смерти и инвалидизации больных ССЗ. При этом наличие диагностированных АГ, ИБС, ХСН и ФП существенно повышает риск развития ИМ и МИ [1-3].

Эффективным способом изучения исходов у больных ССЗ, в т.ч. при наличии сочетаний сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, в реальной медицинской практике является организация регистров, в частности регистров больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП [4-11]. Однако в доступной медицинской литературе отсутствуют данные о создании проспективных регистров, комплексно включа-

ющих больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП, в рамках которых изучались исходы и влияние на риск развития сердечно-сосудистых событий факторов анамнеза, особенностей клинического течения ССЗ и их сочетаний, сопутствующей патологии, назначенной медикаментозной терапии.

Из вышеизложенного следует актуальность и практическая значимость создания амбулаторно-поликлинического РЕгистра КардиовАскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) с включением в него пациентов с диагнозами АГ, ИБС, ХСН и ФП в регионе РФ (Рязанская область). Данные о пилотном этапе исследования, характеристика групп пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА (далее — Регистр), были опубликованы ранее [12, 14]. Также были опубликованы данные проспективного наблюдения больных с диагнозом ФП, включенных в Регистр [13]. В настоящей работе представлены результаты проспективного наблюдения всех пациентов, включенных в Регистр.

Цель исследования — оценить в рамках проспективного регистра исходы за 12 мес. наблюдения и риски их развития у больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики в Рязанской области.

Материал и методы

Дизайн Регистра, характеристика групп включенных в исследование пациентов, включая частоту наличия сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, подробно описаны ранее [12, 14].

В амбулаторно-поликлинический Регистр включены 3690 больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3 поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012г, сентябре-ноябре 2012г и январе-феврале 2013г, соответственно. Среди включенных в Регистр 1047 (28%) мужчин и 2643 (72%) женщин. Средний возраст пациентов — $66,1 \pm 12,9$ лет. Диагноз АГ зафиксирован в амбулаторной карте у 3648 (98,9%) пациентов, ИБС — у 2548 (69,1%), ХСН — 2726 (73,9%), ФП — 530 (14,4%). Оценка развития событий за период 12 мес. после включения в Регистр: смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ и МИ, госпитализация по поводу ССЗ, была осуществлена по данным контакта с пациентом либо по документально подтвержденному факту смерти у 3619 (98,1%) пациентов.

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики, достоверность различий средних величин оценивалась с применением критерия Стьюдента. Достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 . Для оценки отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) применялась модель Кокса в рамках метода многофакторного регрессионного анализа. Прогностическое значение каждого из факторов оценивалось с учетом влияния других факторов из числа анализируемых. Всего оценивались 52 фактора, в т.ч.: возраст, пол, неоднородность данных различных поликлиник, наличие АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаний, СД, МИ и ИМ в анамнезе, анемии, хронических болезней почек (ХБП), болезней органов дыхания, заболеваний органов пищеварения, факт назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов 12 классов и другие факторы. Достоверность различий выживаемости, а также доли лиц без развития конечных точек в ходе наблюдения групп сравнения за период 12 мес. после включения в исследование оценивали при помощи построения кривых Каплана-Мейера. Для статистической обработки данных применяли компьютерную систему SAS 6.12.

Результаты

Характеристика групп больных, структуры сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, особенностей диагностики и лечения, результатов валидации диагнозов ССЗ в случайной выборке пациентов подробно описаны в предыдущей публикации [14].

Оценка исходов за период 12 мес. наблюдения и риска их развития у больных, включенных в Регистр

При оценке конечных точек у 3619 (98,1%) из 3690 пациентов выявлено, что за 12 мес. после включения в Регистр умерли 168 (4,6%) больных, перенесли МИ — 62 (1,7%), ИМ — 26 (0,7%). Операции по поводу ССЗ были выполнены в 6 (0,2%) случаях, из них имплантация электрокардиостимулятора — 2 случая, радиочастотная абляция — 2, транскатетральная баллонная коронароангиопластика — 2. Были зарегистрированы 235 госпитализаций по поводу ССЗ,

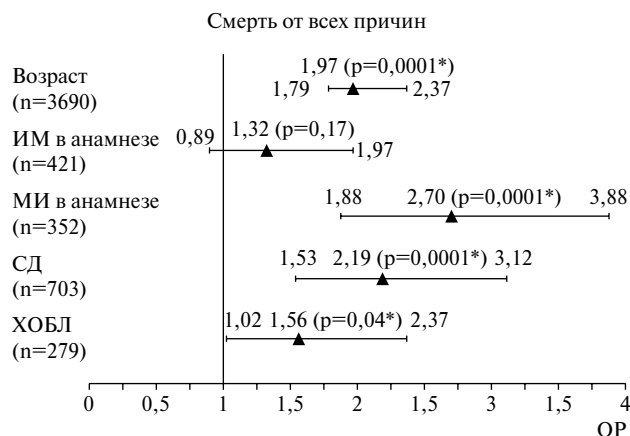


Рис. 1 Факторы возраста, ИМ, МИ, СД, ХОБЛ в анамнезе и риск развития смерти от всех причин (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690).

Примечание: * — достоверные различия.

стрированы 235 госпитализаций по поводу ССЗ, из которых 141 (60%) обусловлены эпизодом ухудшения клинического течения ССЗ, но они не были связаны с развитием ИМ или МИ.

В 118 случаях (70,2%) причинами смерти были ССЗ, в 28 (16,7%) — онкологические заболевания, в 5 (3,0%) — СД, в 4 (2,4%) — болезни органов дыхания, в 15 (8,9%) имели место другие причины смерти. ИБС как причина смерти зарегистрирована у 59 пациентов (50% от числа случаев смерти от сердечно-сосудистых причин), в т.ч. ИМ — 6 (5,1%), острая коронарная смерть — 8 (6,8%). Цереброваскулярная болезнь как причина смерти зафиксирована в 49 (41,5%) случаях, в т.ч. МИ — 41 (34,7%). Соотношение числа случаев смерти от МИ и ИМ составило 6,8:1, а при учете суммарного числа случаев смерти от острых форм ИБС — 2,9:1.

Анамнез, сочетанная сердечно-сосудистая и сопутствующая патология у больных, включенных в Регистр, и риск смерти, ИМ, МИ, госпитализации по поводу ССЗ

Риск смерти от всех причин у включенных в Регистр больных был выше с возрастом в 2 раза на каждые 10 лет жизни пациента, а также при наличии в анамнезе МИ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), СД в 2,2-2,7 раза (рисунок 1). Риск смерти от всех причин был выше у лиц мужского пола в 1,7 раза (p=0,0001). Данные о влиянии возраста, наличия в анамнезе ИМ, МИ, СД и ХОБЛ на прогноз представлены в таблице 1. Из этих данных следует, что с возрастом увеличивался риск всех анализируемых в таблице событий (на 4-9% с каждым годом жизни пациента). Риск смерти от сердечно-сосудистых причин значимо увеличивался при наличии в анамнезе МИ в 3,3 раза, СД — в 2,8 раза и ХОБЛ — в 1,9 раза. Риск развития ИМ был выше при наличии СД и ИМ в анамнезе в 2,8 и 4,6 раза, соответственно. Наличие в анамнезе МИ повышало риск повторного МИ в 5,7 раза, а наличие ХОБЛ — в 3,4 раза. Все анализируемые факторы, кроме ХОБЛ, а также мужской пол существенно (в 1,4-2,5 раза) повышали риск развития комби-

Таблица 1

Факторы анамнеза, влияющие на риск развития смерти от СС причин, ИМ, МИ, комбинированной СС конечной точки (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

Фактор	Смерть от СС причин (n=118)	ИМ (n=26)	МИ (n=62)	Комбинированная СС конечная точка (n=202)*
Возраст (n=3690)	1,09 (1,07-1,11) p=0,0001	1,05 (1,02-1,07) p=0,0001	1,09 (1,06-1,13) p=0,0001	1,06 (1,04-1,08) p=0,0001
ИМ в анамнезе (n=421)	1,38 (0,84-2,25) p=0,20	4,30 (2,62-7,01) p=0,0001	1,35 (0,62-2,96) p=0,45	2,45 (1,72-3,50) p=0,0001
МИ в анамнезе (n=352)	3,37 (2,25-5,03) p=0,0001	0,92 (0,45-1,87) p=0,81	4,59 (2,61-8,07) p=0,0001	2,47 (1,71-3,57) p=0,0001
СД (n=699)	2,86 (1,74-3,85) p=0,0001	2,58 (1,62-4,11) p=0,0001	1,47 (0,75-2,88) p=0,26	1,93 (1,36-2,73) p=0,0002
ХОБЛ (n=279)	1,90 (1,17-3,08) p=0,01	0,41 (0,05-3,37) p=0,40	3,39 (1,01-11,4) p=0,04	1,83 (0,87-3,86) p=0,11

Примечание: * — совокупное число случаев смерти от СС причин, ИМ, МИ, хирургических вмешательств по поводу ССЗ; СС — сердечно-сосудистые.

Таблица 2

Факторы анамнеза и клинического течения, влияющие на риск госпитализации по поводу ССЗ у включенных в Регистр больных (n=3690)

Фактор	ОР	95% ДИ	P
Возраст	0,98	0,97-0,99	0,0001
ИМ в анамнезе	1,89	1,32-2,70	0,0002
ХОБЛ	1,65	1,08-2,59	0,02
ХБП	1,55	1,15-2,06	0,0002
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1,58	1,06-2,37	0,02
Нестабильная стенокардия	1,84	1,33-2,54	0,0002
Стенокардия напряжения (ФК 3-4)	1,73	1,25-2,41	0,001
ХСН (ФК 1-2)	1,82	1,25-2,65	0,002
ХСН (ФК 3-4)	1,70	1,14-2,53	0,01
Постоянная форма ФП	2,03	1,15-3,55	0,01
Пароксизмальная форма ФП	1,72	1,02-3,01	0,04
Персистирующая форма ФП	1,73	1,03-3,05	0,04
СКФ <45 мл/мин	2,40	1,37-4,23	0,002

Таблица 3

Основные сочетания диагнозов АГ, ИБС, ХСН, ФП и риск развития смерти от СС причин, ИМ, МИ, комбинированной СС конечной точки (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

Сочетание ССЗ	Смерть от СС причин (n=118)	ИМ (n=26)	МИ (n=62)	Комбинированная СС конечная точка (n=202)*
АГ и ИБС (n=200)	1,70 (0,38-7,73) p=0,49	3,11 (0,55-17,5) p=0,19	3,38 (0,60-19,1) p=0,17	3,28 (1,10-9,77) p=0,03
АГ и ХСН (n=377)	1,80 (0,47-6,80) p=0,39	0,92 (0,08-10,2) p=0,94	4,61 (0,82-25,9) p=0,08	2,31 (0,70-7,62) p=0,16
АГ, ИБС и ХСН (n=1809)	2,69 (0,95-7,60) p=0,06	3,28 (0,75-14,4) p=0,12	2,67 (0,61-11,6) p=0,19	3,07 (1,21-7,81) p=0,02
АГ, ИБС, ХСН и ФП (n=494)	3,13 (0,97-10,1) p=0,05	3,78 (0,72-19,8) p=0,12	6,84 (1,37-34,3) p=0,02	4,36 (1,53-12,5) p=0,006

Примечание: * — совокупное число случаев смерти от СС причин, ИМ, МИ, хирургических вмешательств по поводу ССЗ; СС — сердечно-сосудистые.

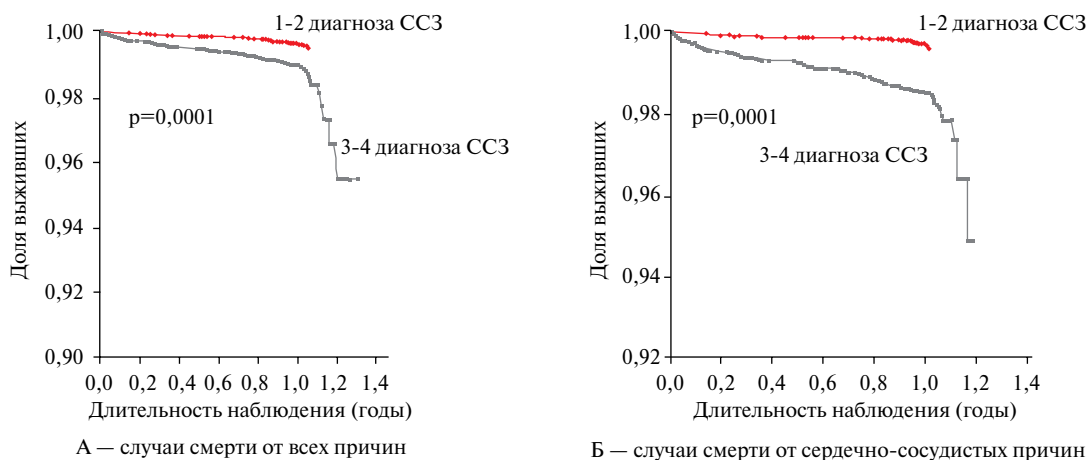


Рис. 2 Выживаемость в зависимости от числа диагнозов у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (кривые Каплана-Мейера).

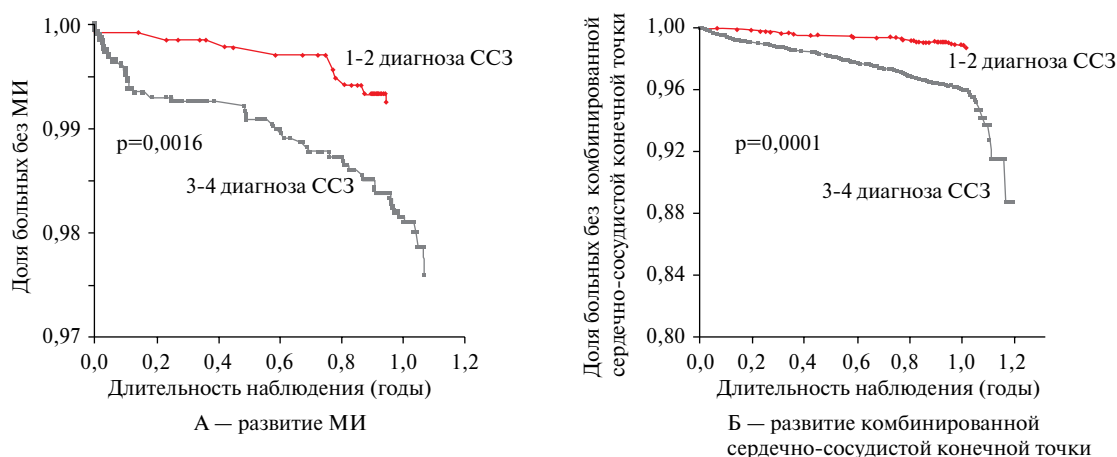


Рис. 3 Различия доли больных с развитием МИ, комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки в зависимости от числа диагнозов ССЗ (кривые Каплана-Мейера).

нированной сердечно-сосудистой конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, МИ, хирургическое вмешательство по поводу ССЗ.

Риск госпитализации по поводу ССЗ снижался с возрастом (в среднем на 2% с каждым годом жизни) и повышался в 1,5-1,9 раза при наличии ИМ в анамнезе, ХОБЛ, ХБП, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Наличие в анамнезе МИ и СД не оказывало значимого влияния на риск госпитализации по поводу ССЗ (таблица 2).

У больных с сочетанием АГ, ИБС, ХСН и ФП, по сравнению с референсной группой больных АГ без сочетанной сердечно-сосудистой патологии, риск развития МИ был выше в 6,8 раза (таблица 3). Необходимо отметить выраженную тенденцию к более высокому риску смерти от сердечно-сосудистых причин у больных с сочетаниями диагнозов АГ, ИБС, ХСН (ОР 3,13; $p=0,05$) и АГ, ИБС, ХСН, ФП (ОР 2,69; $p=0,06$), а также выраженную тенденцию к большему риску МИ у лиц с сочетанием диагнозов АГ и ХСН (ОР 4,61; $p=0,08$).

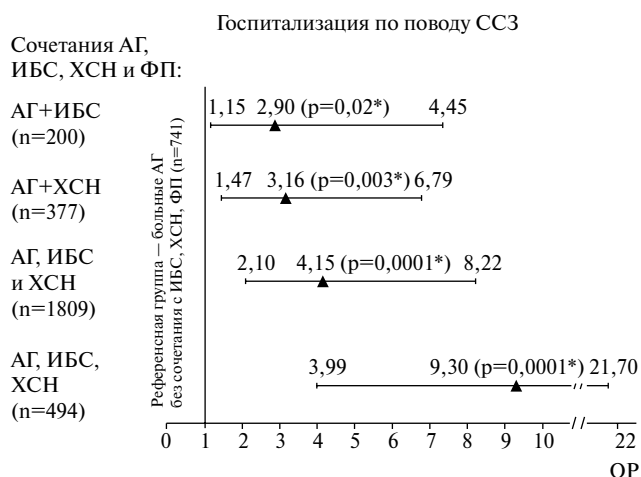


Рис. 4 Основные сочетания диагнозов АГ, ИБС, ХСН, ФП и риск госпитализации по поводу ССЗ (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690).

Примечание: референсная группа — больные АГ без сочетания с ИБС, ХСН и ФП (n=741); * — достоверные различия.

Таблица 4

Факторы клинического течения и функциональные показатели, влияющие на прогноз у больных АГ, ИБС, с ХСН и ФП (n=3690)

Риск смерти от всех причин	Риск развития ИМ
– ХСН, ФК 3-4 (ОР 1,52; p=0,02)	– стенокардия напряжения, ФК 3-4 (ОР 1,76; p=0,04)
– АД <110/75 мм рт.ст. (ОР 4,06; p=0,007)*	– ХСН, ФК 3-4 (ОР 1,74; p=0,03)
– СКФ <45 мл/мин (ОР 2,68; p=0,003)*	– СКФ <45 мл/мин (ОР 3,4; p=0,005)*
– ЧСС >90/мин (ОР 3,61; p=0,0004)*	
Риск смерти от СС причин	Риск развития МИ
– ХСН, ФК 3-4 (ОР 1,66; p=0,02)	– постоянная форма ФП (ОР 2,41; p=0,04)
– АД <110/75 мм рт.ст. (ОР 6,36; p=0,001)*	– АД <110/75 мм рт.ст. (ОР 7,19; p=0,01)*
– СКФ <45 мл/мин (ОР 2,52; p=0,03)*	– АД ≥180/110 мм рт.ст. (ОР 2,67; p=0,008)*
– ЧСС >90/мин (ОР 3,61; p=0,01)*	– ЧСС >90/мин (ОР 3,55; p=0,02)*

Примечание: * — референсные группы: АД 120-139/80-89 мм рт.ст.; СКФ 60-89 мл/мин; ЧСС 60-69/мин; СС — сердечно-сосудистые.

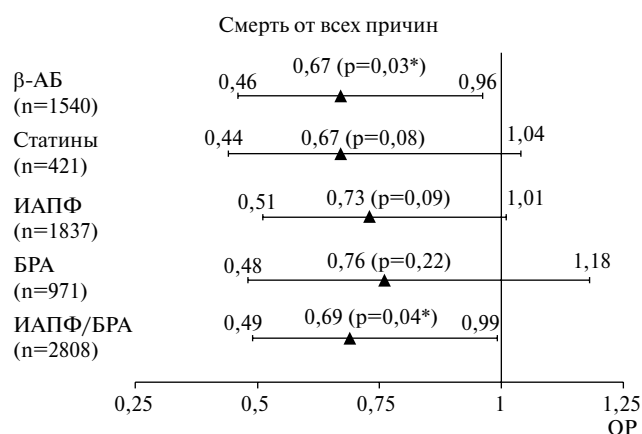


Рис. 5 Назначение лечения β-АБ, статинами, ИАПФ, БРА и риск развития смерти от всех причин (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690).

Примечание: * — достоверные различия.

При построении кривых Каплана-Мейера у больных с 3-4 диагнозами ССЗ, по сравнению с больными, имевшими 1-2 диагноза ССЗ, были выявлены достоверно более низкая выживаемость в течение 12 мес. наблюдения ($p < 0,0001$), а также значительно большая доля лиц с развитием МИ ($p = 0,0001$) и наличием комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, $p = 0,0016$ (рисунки 2 и 3). Риск госпитализации по поводу ССЗ был выше в 2,9 — 9,3 раза во всех анализируемых группах с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, по сравнению с референсной группой больных АГ без сочетанной сердечно-сосудистой патологии (рисунок 4).

Клиническое течение АГ, ИБС, ХСН, ФП и риск смерти, ИМ, МИ, госпитализации по поводу ССЗ у больных, включенных в Регистр

Выявлены следующие особенности клинического течения АГ, ИБС, ХСН и ФП, значимо влияющие на риск смерти, развития ИМ и МИ (таблица 4). Риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых был выше в 1,5-4,1 раза при наличии ХСН (ФК 3-4), уровня АД <110/75 мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин и ЧСС >90/мин. Риск развития ИМ был выше в 1,8-

3,4 раза при наличии стенокардии напряжения (ФК 3-4), ХСН (ФК 3-4) и сниженной СКФ (<45 мл/мин). Риск развития МИ был выше в 2,4-7,2 раза у больных с постоянной формой ФП, с АД <110/75 мм рт.ст. и ≥180/110 мм рт.ст.

Риск госпитализации по поводу ССЗ был выше: при наличии постоянной, пароксизмальной и персистирующей форм ФП в 1,7-2 раза; при ХСН, ФК 1-2 в 1,8 раза и ХСН, ФК 3-4 в 1,7 раза; стенокардии напряжения, ФК 3-4 в 1,7 раза и СКФ <45 мл/мин в 2,4 раза (таблица 2).

Медикаментозное лечение включенных в Регистр пациентов и риск смерти, ИМ, МИ, госпитализации по поводу ССЗ

При анализе влияния лекарственных препаратов на прогноз у больных ССЗ достоверно более низкий риск смерти от всех причин был у больных, которым назначали β-АБ (на 33%, т.е. в 1,5 раза), а также у пациентов с назначением лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) на 31%, т.е. в 1,6 раза (рисунок 5). Назначение ИАПФ, БРА приводило к снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 51% (в 2 раза), а также риска развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки на 31-36% (в 1,4-1,6 раза). Назначение ИАПФ, а также ИАПФ либо БРА снижало риск госпитализации по поводу ССЗ в 1,5 раза ($p = 0,02$) и в 1,6 раза ($p = 0,007$), соответственно, (таблица 5).

Необходимо отметить, что у пациентов, которым были рекомендованы статины, обнаружена выраженная тенденция к значимо меньшим значениям риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых (ОР=0,66; $p = 0,07$ и ОР=0,59; $p = 0,07$), риска развития ИМ (ОР=0,60; $p = 0,10$). У лиц, которым назначались антагонисты кальция, имелась тенденция к более низкому риску смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых (ОР=0,72; $p = 0,11$ и ОР=0,72; $p = 0,19$), меньшему риску развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ОР=0,73; $p = 0,13$). Не отмечено значимого влияния на прогноз у боль-

Таблица 5

Назначение β-АБ, статинов, ИАПФ, БРА и риск развития смерти от СС причин, ИМ, МИ и комбинированной СС конечной точки (ОР и 95% ДИ) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

Группа лекарственных средств	Смерть от СС причин (n=118)	ИМ (n=26)	МИ (n=62)	Комбинированная СС конечная точка (n=202)*
β-АБ (n=1540)	0,71 (0,47-1,08) p=0,11	0,99 (0,62-1,62) p=0,99	0,55 (0,31-0,99) p=0,04	0,78 (0,55-1,10) p=0,16
Статины (n=808)	0,59 (0,34-1,03) p=0,06	0,60 (0,33-1,10) p=0,10	0,99 (0,50-1,96) p=0,98	0,78 (0,51-1,20) p=0,26
ИАПФ (n=1837)	0,49 (0,32-0,77) p=0,002	0,69 (0,40-1,19) p=0,18	0,71 (0,24-2,08) p=0,53	0,69 (0,47-1,01) p=0,05
БРА (n=971)	0,49 (0,28-0,87) p=0,01	0,79 (0,42-1,49) p=0,46	0,55 (0,25-1,24) p=0,14	0,71 (0,44-1,12) p=0,14
ИАПФ / БРА (n=2808)	0,47 (0,32-0,68) p=0,001	0,67 (0,39-1,15) p=0,15	0,69 (0,34-1,41) p=0,31	0,65 (0,45-0,96) p=0,03

Примечание: * — совокупное число случаев смерти от СС причин, ИМ, МИ, хирургических вмешательств по поводу ССЗ; СС — сердечно-сосудистые.

Таблица 6

Факторы, влияющие на риск смерти, развития ИМ, МИ, комбинированной СС конечной точки, госпитализации по поводу ССЗ у больных, включенных в Регистр (n=3690)

Фактор	Смерть от всех причин (n=168)	Смерть от СС причин (n=118)	ИМ (n=26)	МИ (n=68)	Комбинированная СС конечная точка (n=202)	Госпитализация (ССЗ) (n=235)
Возраст	▲	▲	▲	▲	▲	▼
Мужской пол	▲				▲	
ИМ в анамнезе			▲		▲	▲
МИ в анамнезе	▲	▲		▲	▲	
Сахарный диабет	▲	▲	▲		▲	
ХОБЛ	▲	▲		▲		▲
АГ и ИБС					▲	▲
АГ и ХСН						▲
АГ, ИБС, ХСН					▲	▲
АГ, ИБС, ХСН, ФП				▲	▲	▲
ХСН (ФК 1-2)						▲
ХСН (ФК 3-4)	▲	▲	▲		▲	▲
Стенокардия напряжения (ФК 3-4)			▲			▲
Нестабильная стенокардия						▲
Постоянная ФП				▲		▲
Пароксизмальная ФП						▲
Персистирующая ФП						▲
АД <110/75 мм рт.ст.	▲	▲		▲	▲	
АД >180/110 мм рт.ст.				▲		
ЧСС >90/мин	▲	▲		▲		
СКФ <45 мл/мин	▲	▲	▲			▲
ХБП						▲
Язвенная болезнь желудка и 12-п. кишки						▲
β-АБ	▼			▼		
ИАПФ		▼				▼
БРА		▼				
ИАПФ/БРА	▼	▼			▼	▼
Всего:	11	11	6	9	11	19

Примечание: ▲ — повышение риска, ▼ — снижение риска; СС — сердечно-сосудистые.

ных ССЗ назначения терапии диуретиками, антиагрегантами, антиаритмическими препаратами (без учета β -АБ), нитратами, антикоагулянтами, препаратами центрального действия, сердечными гликозидами.

Обобщенные данные о различных факторах, значимо влияющих на прогноз, на риск развития, как минимум, одного из 6 видов регистрируемых событий у больных ССЗ (27 факторов из 52 анализируемых) представлены в таблице 6. На риск смерти от всех причин влияли 11 факторов, от сердечно-сосудистых — также 11 факторов. При этом существенные различия между этими группами факторов имелись лишь по отношению к фактору мужского пола (на отсутствие значимого его влияния на риск смерти от сердечно-сосудистых причин указывала величина $p=0,38$). Воздействие назначения β -АБ, ИАПФ, БРА на риск обоих видов событий было либо достоверным, либо имело тенденцию к достоверности ($p=0,09-0,22$). Важно отметить высокую вероятность перехода выявленных тенденций в достоверные различия при большей продолжительности наблюдения.

На риск развития ИМ и МИ влияли 6 и 9 факторов, соответственно. Важно подчеркнуть, что только возрастной фактор значимо увеличивал риск ИМ и МИ. Остальные 13 факторов влияли на риск только ИМ, либо только МИ. Для 12 из этих 13 факторов об отсутствии достоверного влияния на риск второго из данных двух анализируемых событий свидетельствовали значения p — от 0,26 до 0,90. Только при сочетании диагнозов АГ, ИБС, ХСН и ФП определена тенденция к значимому повышению риска ИМ ($p=0,12$). Таким образом, выявлены существенные отличия структуры факторов риска ИМ и МИ, что является основанием для различных приоритетов в их комплексной профилактике. Наибольшее число факторов (19) влияло на риск госпитализации по поводу ССЗ. Из них 7 (38,6%) факторов повышали риск только данного события: наличие сочетания диагнозов АГ и ХСН; нестабильной стенокардии; ХБП; пароксизмальной и персистирующей форм ФП; ХСН (ФК 1-2); язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Обсуждение

В ходе исследования обнаружено, что наиболее выраженное влияние на прогноз, риск развития сердечно-сосудистых событий имели факторы возраста, наличия ХСН (ФК 3-4), МИ и ИМ в анамнезе, СД, ХОБЛ, сочетания АГ, ИБС, ХСН и ФП, АД $<110/75$ мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин, ЧСС >90 /мин. Эти факторы значимо влияли на риск развития от 3 до 6 из анализируемых 6 видов событий. Важным выявленным фактом является то, что у включенных в Регистр больных частота наличия ≥ 2 и ≥ 3 диагнозов ССЗ составила 79,5% и 63,3%, соответственно. При этом смертность, частота развития МИ, комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки была значительно выше при наличии 3-4 диагнозов, чем при наличии 1-2 диагнозов. Следует отметить,

что имевшаяся у значительной части пациентов стенокардия (ФК 1-2), ХСН (ФК 1-2) не влияла на риск смерти, развития ИМ и МИ.

Из 12 классов лекарственных препаратов, назначавшихся по поводу ССЗ, значимое влияние на прогноз обнаружено у β -АБ, ИАПФ, БРА, а выраженная тенденция — у статинов и антагонистов калиция. Есть основания полагать, что при увеличении сроков наблюдения эта тенденция трансформируется в достоверные различия. Необходимо отметить, что лекарственные препараты именно этих классов имели несколько показаний к назначению у большинства пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Одной из причин недостаточно выраженного воздействия статинов на прогноз у включенных в исследование пациентов является назначение недостаточных доз препаратов. В частности, при выраженной гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина в крови $>6,2$ ммоль/л) умеренные дозы статинов, соответствующие 10-20 мг аторвастатина, назначались в 99% случаев, а более высокие дозы — лишь в 1% случаев. Оценка влияния назначения антикоагулянтов на прогноз была затруднена из-за низкой частоты приема препаратов — 0,6% от общего числа пациентов и 4,2% от числа больных с ФП. Следует отметить, что значимо более высокий риск смерти, МИ и госпитализаций по поводу ССЗ у больных с ХОБЛ был, возможно, обусловлен не только утяжелением соматической патологии, но и невозможностью в большинстве случаев назначения β -АБ, благоприятно влияющих на прогноз у включенных в Регистр больных, но противопоказанных из-за наличия бронхолегочной патологии. Необходимо также акцентировать внимание на прогностической значимости факторов избыточного снижения уровня АД, хронической почечной недостаточности у больных ССЗ, включенных в Регистр, из которых у подавляющего большинства (98,9%) была диагностирована АГ.

На риск развития ИМ, но не МИ, неблагоприятно влияли факторы ИМ в анамнезе, СД, ХСН (ФК 3-4), стенокардии напряжения (ФК 3-4), СКФ <45 мл/мин. Напротив, на риск развития МИ, но не ИМ, оказывали негативное воздействие факторы МИ в анамнезе, ХОБЛ, сочетания диагнозов АГ, ИБС, ХСН и ФП, наличия постоянной формы ФП, АД $<110/75$ и $\geq 180/110$ мм рт.ст., ЧСС >90 /мин. Следует отметить, что, несмотря на более высокую частоту ИМ, чем МИ в анамнезе (в 1,2 раза), число случаев МИ за 12 мес. наблюдения было в 2,4 раза больше, а число случаев смерти от МИ превышало таковое для ИМ в 6,8 раза. Поэтому важно подчеркнуть существенные различия структуры факторов риска развития ИМ и МИ, частоты их возникновения, что является основанием для дифференцированной тактики их первичной и вторичной профилактики.

Таким образом, важный резерв снижения смертности, числа случаев ИМ и МИ заключается в повыше-

нии качества лечения больных с наличием факторов, повышающих риск их развития, в большинстве случаев имеющих сочетанную сердечно-сосудистую и сопутствующую патологию. При этом принципиально важно в соответствии с существующими клиническими рекомендациями значительно увеличить частоту назначения лекарственных препаратов, имеющих доказанное благоприятное влияние на прогноз у больных АГ, ИБС, с ХСН, ФП и их сочетаниями, в частности ИАПФ, β -АБ, БРА, статинов, особенно лицам с наличием ≥ 2 неблагоприятных прогностических факторов.

Наибольшее число факторов (19) влияло на риск госпитализации по поводу ССЗ, причем 7 (36,8%) из 19 воздействовали только на данный вид анализируемых событий. Уменьшение риска госпитализации по поводу ССЗ с возрастом на 2% с каждым годом жизни возможно связано с меньшей обращаемостью пациентов пожилого возраста, а также с рядом организационных проблем, связанных с госпитализацией пожилых. Важно отметить, что наличие СД и МИ в анамнезе, существенно ухудшавших прогноз у наблюдаемых пациентов, не влияло на риск госпитализации по поводу ССЗ.

Напротив, ряд факторов, не влияющих на риск смерти, развития ИМ и МИ, значимо повышали риск госпитализации по поводу ССЗ, в частности ХСН 1-2 ФК, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ХБП, АД $<110/75$ и $>180/110$ мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин, ЧСС >90 /мин. Таким образом, повышение качества амбулаторного лечения данной патологии, нормализация гемодинамических показателей, функции почек являются важным резервом снижения числа недостаточно обоснованных госпитализаций по поводу ССЗ.

Повышение качества лечения на амбулаторном этапе должно быть направлено не только на снижение риска смерти, развития ИМ и МИ, профилактику данных осложнений, но и на профилактику эпизодов ухудшения клинического течения ССЗ, наиболее

выраженные из которых являются причиной необходимости госпитализации, т.е. лечения на экономически более затратном госпитальном этапе.

Заключение

По данным проспективного наблюдения больных ССЗ в рамках Регистра выявлено значимое негативное влияние на прогноз факторов возраста, наличия в анамнезе ИМ, МИ, СД, ХОБЛ, а также ХСН (ФК 3-4), стенокардии напряжения (ФК 3-4), постоянной формы ФП, АД $<110/75$ мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин, ЧСС >90 /мин, сочетаний диагнозов АГ, ИБС, ХСН и АГ, ИБС, ХСН, ФП. Показано важное прогностическое значение сочетанной сердечно-сосудистой патологии (особенно у лиц с ≥ 3 диагнозами ССЗ), а также сопутствующих заболеваний (прежде всего СД и ХОБЛ). Благоприятное влияние на прогноз у пациентов с ССЗ (79,5% из них с наличием ≥ 2 диагнозов ССЗ, а 63,3% ≥ 3) оказывали факторы назначения терапии — β -АБ, ИАПФ и БРА, имевшими, как правило, несколько показаний к их назначению. Кроме того, назначение ИАПФ, БРА уменьшало риск госпитализации по поводу ССЗ. У больных, которым назначались статины, АК, обнаружена выраженная тенденция к более благоприятному прогнозу. Всего на риск госпитализации по поводу ССЗ влияли 19 факторов, из них 7 (36,8%) воздействовали на риск только данного вида анализируемых событий. Выявленные существенные различия структуры факторов, влияющих на риск развития ИМ и МИ, дают основание для дифференцированного подхода к первичной и вторичной профилактике у больных ССЗ с преобладанием риска ИМ либо МИ. В структуре причин госпитализации по поводу ССЗ приоритетное значение нужно придавать факторам, влияющим на прогноз жизни пациента, а мероприятия по коррекции факторов, не влияющих на прогноз, целесообразно осуществлять, прежде всего, на амбулаторном этапе.

Литература

1. WHO Global InfoBase. Available at: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>. Accessed by 12.01.2015.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics -2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-245.
3. Perk J, de Backer BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
4. Gliklich RE. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
5. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacother Card* 2012; 8(5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. РФК 2012;8(5):681-4).
6. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153(1): 29-35.
7. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13-9.e1.
8. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *JACC* 2011; 58(5): 493-501.
9. Boytsov SA, Krivonos OV, Oshchepkova EV, et al. Evaluation of the measures aimed at reducing the death rate from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of the Health Ministry and the Russian Register of ACS. *Menedzher Zdravookhraneniya* 2010; (5): 19-29. Russian (Бойцов С.А., Кривonos О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздрава России и Регистра ОКС. Менеджер Здравоохранения 2010; (5): 19-29).
10. Gafarov VV, Gafarova AV, Blagolina MJu. The WHO program "Register of acute myocardial infarction": 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001). *Kardiologiya* 2005; (8):48-50. Russian (Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благина М.Ю. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда": 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). Кардиология 2005; (8): 48-50).

62

Первые результаты внедрения регистра хронической ишемической болезни сердца в Алтайском крае

Номоконова Е. А., Елыкомов В. А., Ефремушкина А. А.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Барнаул, Россия

Цель. Внедрение регистра хронической ишемической болезни сердца (ИБС) в Алтайском крае, как системы мониторингования больных ИБС, первые результаты его работы.

Материалы и методы. В основе разработки регистра хронической ИБС лежали действующие Федеральные и региональные регистры. В крае регистр внедрен в 16 пилотных лечебно-поликлинических учреждениях, основной площадкой, где оценивалась работа и проведен анализ первых результатов, были КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер и КГБУЗ Краевая Клиническая больница. В регистр хронической ИБС вносились все пациенты с ИБС, получившие специализированную кардиологическую помощь в этих учреждениях, независимо от вида оказываемой помощи. Были применены следующие методы исследования: эмпирические, теоретические и методы математической статистики.

Результаты. Использованная система позволила оценить и повлиять на качественные и количественные показатели работы кардиологической службы Алтайского края. Повысилась доступность кардиологической помощи для жителей села, увеличились объемы специализированной кардиологической помощи, в т.ч. высокотехнологичной медицинской помощи по разделу «Сердечно-

сосудистая хирургия», появилась возможность раннего выявления болезней системы кровообращения и, как следствие этого, снижение смертности от них. Регистр хронической ИБС дает возможность оценить эпидемиологическую ситуацию по ИБС территориально по Алтайскому краю и выявить дефекты оказания кардиологической помощи на разных ее этапах.

Заключение. Необходимо включать данную систему мониторингования во все лечебно-поликлинические учреждения края для более эффективной и своевременной работы с категорией пациентов, нуждающихся в специализированной кардиологической помощи, в т.ч. высокотехнологичной.

Ключевые слова: специализированная кардиологическая помощь, регистр, ишемическая болезнь сердца, высокотехнологичная медицинская помощь, инновационная медицина.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 63–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-63-69>

Поступила 28/04-2014

Принята к публикации 26/09-2014

Pilot results of the chronic ischemic heart disease registry implementation in Altai Krai

Nomokonova E. A., Elykomov V. A., Efremushkina A. A.

SBEI HPE «Altai State Medical University» of the Healthcare Ministry. Barnaul, Russia

Aim. Implement the chronic ischemic heart disease (CHD) registry in Altai Krai as a system for CHD patients monitoring, and the first results of its work.

Material and methods. As a basement for the registry development we used actual Federal and regional registries. In the Altai Krai the Registry was started in 16 piloting healthcare institutions, and the center of data processing was KSBHI Altai Krai cardiological dispensary and KSBHI Krai Clinical Hospital. Into the Registry we included all patients with CHD who received a specialized cardiological care in these institutions, not related to the type of a care. We used research methods as following: empirical, theoretical, statistical.

Results. The system let us to evaluate and influence the qualitative and quantitative parameters of cardiological care system in Altai Krai. The availability of cardiological care became better for rural regions, and the volumes of specialized care, including higher technologies as

“Cardiovascular Surgery” line, were increased; it became possible to screen cardiovascular diseases at their earlier stages and hence to decrease mortality. The CHD registry provides opportunity to assess the epidemiological issues by CHD in Altai Krai and to reveal the defects of cardiovascular care at its stages.

Conclusion. The necessity to the monitoring system implementation to all healthcare institutions of the Altai Krai for more effective and on-time work with the patients demanding specialized medical care, including high technologies.

Key words: specialized cardiological care, registry, ischemic heart disease, high technology medical care, innovation medicine

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 63–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-63-69>

АГ — артериальная гипертензия, БСК — болезни системы кровообращения, ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: 8 (3852) 689-852

e-mail: nomokonova-81@mail.ru

[Номоконова Е. А. — заведующая приемным отделением, врач-кардиолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Елыкомов В. А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Ефремушкина А. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС].



Рис. 1 Кардиологическая служба на карте Алтайского края.

Введение

По данным современной статистики, в настоящее время среди причин общей смертности, лидирующую позицию занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых первое место на протяжении многих десятилетий удерживает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Среди всех ССЗ инвалидность по ИБС приближается к 40%, при этом значимую часть инвалидов составляют лица трудоспособного возраста [1, 2].

В Алтайском крае >1 млн. жителей страдают ССЗ. Каждый четвертый из них — ИБС, каждый второй — артериальной гипертонией (АГ). Это социально-значимая проблема, определяет утрату трудоспособности населения и высокую сердечно-сосудистую смертность. Доля смертности от ИБС в структуре болезней системы кровообращения (БСК) в Алтайском крае в 2012г составила 64,1% (в 2011г — 61,8%) [3].

Уровень смертности от БСК в Алтайском крае несколько выше, чем в РФ (2012г — 737,8 vs 729,3 на 100 тыс. взрослого населения), что превышает данный показатель европейских стран в >4 раз. Поэтому сокращение потерь общества от БСК, сохранение и улучшение здоровья жителей края являются основными задачами не только кардиологической службы, но и системы здравоохранения в целом [3, 4].

В Алтайском крае кардиологическая служба постоянно претерпевает изменения, представляет собой сеть, охватившую все территории края, и выглядит следующим образом (рисунок 1):

- два крупных краевых лечебных учреждения (г. Барнаул), где оказывается специализированная кардиологическая помощь, в т.ч. высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП) по профилю “Сердечно-сосудистая хирургия” — это КГБУЗ “Алтайский краевой кардиологический диспансер”

(КГБУЗ АККД) и КГБУЗ “Краевая клиническая больница” (КГБУЗ ККБ);

- терапевтическая помощь в условиях стационара оказывается кардиологическими отделениями в городских больницах, межрайонных кардиологических отделениях (МРКО) и кардиологических отделениях (КО) в районных центрах; всего отделений по краю 10;

- амбулаторная кардиологическая помощь — прием кардиолога в поликлиниках города и межрайонных кардиологических кабинетах (МРКК).

Кардиологическая служба представляет собой систему выявления и динамического наблюдения за больными ССЗ, в т.ч. с хронической ИБС (ХИБС) на всех этапах оказания МП.

Для совершенствования этой системы в Алтайском крае был создан и внедрен в работу лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) пилотный проект регистра ХИБС.

Регистр ХИБС (в дальнейшем — Регистр) — система регистрации, выявления и динамического наблюдения за больными, страдающими ХИБС, определяющая потребность в обследовании, необходимость оказания кардиологической ВМП, позволяющая вести учет больных с данным диагнозом территориально, анализировать качество МП этой категории больных.

Целью создания Регистра является выявление недостатков в оказании МП больным ХИБС, выявление факторов, влияющих на смертность данной категории пациентов. Как следствие, разработка методов, устраняющих эти недостатки и факторы, что в конечном итоге приводит к снижению смертности от ИБС. Основные задачи Регистра включают в себя:

- создание централизованной базы данных, позволяющей увеличить объем плановой кардиологической помощи и снизить риск смертности и осложнений при острых коронарных событиях;
- повышение доступности для сельского населения (особенно отдаленных от краевых медицинских учреждений районов) в своевременной специализированной кардиологической помощи;
- осуществление контроля за оказанием кардиологической помощи населению по территориальному принципу.

В этом сообщении изложена информация о самом Регистре, о его первых данных, полученных в результате работы за период 2011-2013гг (I-III квартал 2013г), его возможностях и перспективах.

Материал и методы

Идея организации Регистра возникла в результате реструктуризации кардиологической службы Алтайского края, потребности в улучшении эпидемиологических показателей по заболеваемости и смертности от БСК, большую долю которых составляет ИБС.

Таблица 1

Характеристика ЛПУ, участвующих в проекте

Показатель/ тип ЛПУ	Краевые	Городские	Районные
Количество ЛПУ, (n)	2	6	8
Наличие кардиологической службы, (n)	2	6	6
Возможность выполнения КАГ и ЧКВ, (n)	2	-	-
Наличие кардиохирургической службы, (n)	2	-	-
Возможность проведения ЭхоКГ, (n)	2	6	7
Средняя численность обслуживаемого населения, (n)	2,4 млн.	1,3 млн.	1,1 млн.

Таблица 2

Диагнозы по МКБ-10, включенные в Регистр

Код МКБ-10	Диагноз	Комментарии
I20.8	стенокардия I ФК	Больные, пролеченные в настоящую госпитализацию с кодом диагноза по МКБ-10 I20.0 в зависимости от стабилизации на определенном ФК
	стенокардия II ФК	
	стенокардия III-IV ФК	
	стенокардия I ФК ПИКС	
	стенокардия II ФК ПИКС	
	стенокардия III-IV ФК ПИКС	
I25.1	ИБС: атеросклероз коронарных артерий	
I25.2	перенесенный ОИМ в прошлом (до 4 нед.)	В эту группу так же вносятся больные, выписанные в данную госпитализацию с диагнозами, соответствующими кодам МКБ-10: I21-I22
I25.6	бессимптомная ишемия	
I25.8	ПИКС, без стенокардии	

Примечание: ФК — функциональный класс, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Рядом специалистов здравоохранения Алтайского края была разработана система регистрации, выявления и динамического наблюдения за больными, страдающими ХИБС. Данная система была запущена в 2011г как пилотный проект Регистра (компьютерный и бумажный его варианты).

Для запуска пилотного проекта Регистра были разработаны:

- методические рекомендации по Регистру;
- технология ведения Регистра;
- схема формирования базы Регистра и отбора пациентов на ВМП;
- инструкции по заполнению бумажного варианта Регистра для врачей;
- инструкция по правилам работы с компьютерным вариантом (в рамках защищенной корпоративной сети передачи данных) Регистра.

Основной площадкой, где первоначально был разработан, внедрен Регистр и занесены в базу пациенты с ХИБС, был КГБУЗ АККД.

В основе разработки Регистра лежали действующие в крае Федеральные и региональные регистры: острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острого коронарного синдрома (ОКС) [5]. В отличие от них, с помощью Регистра можно:

- провести эпидемиологическую оценку заболеваемости всех форм ИБС, в т.ч. с ОИМ в анамнезе, по территориальному, половозрастному, социальному и другим параметрам;
- оценить преемственность этапов оказания плановой кардиологической помощи;
- проводить мониторинг получаемого лечения и своевременной его коррекции;

• осуществлять отбор больных для проведения кардиохирургической ВМП, что позволяет увеличивать объемы плановой кардиохирургической помощи;

• формировать группы риска, с целью предупреждения развития, прогрессирования заболевания или ранней смертности от ИБС;

• выделить группу риска по преждевременной смертности от ИБС;

• выделять группы пациентов, где прослеживается наследованный принцип заболевания ИБС, для целенаправленной работы с родственниками по предупреждению раннего развития или прогрессирования этого заболевания.

Работа с Регистром осуществляется в постоянном режиме, по мере поступления и обследования пациентов, отвечающим запросам Регистра. В анализ были включены пациенты, внесенные в Регистр с августа 2011г по август 2013г.

Первые положительные результаты работы Регистра послужили основой присоединения ряда ЛПУ, что позволило охватить большую часть населения Алтайского края, особенно сельской местности. Это увеличило доступность специализированной кардиологической помощи.

В Регистре работают ЛПУ Алтайского края, с наличием кардиологической службы, в т.ч. кардиохирургической, возможностью выполнения коронароангиографии (КАГ) и чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проведения эхокардиографии и велоэргометрии (таблица 1).

Принципы работы Регистра

• Формирование потока больных ХИБС и улучшение доступности специализированной ВМП в разделе “Сердечно-сосудистая хирургия” жителям Алтайского края.

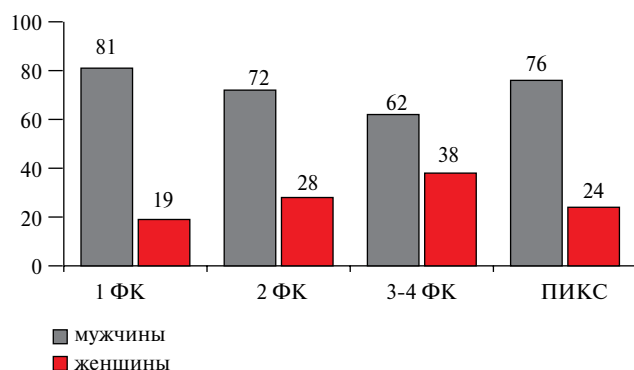


Рис. 2 Распространенность ХИБС с ОИМ в анамнезе.
Примечание: ФК — функциональный класс, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

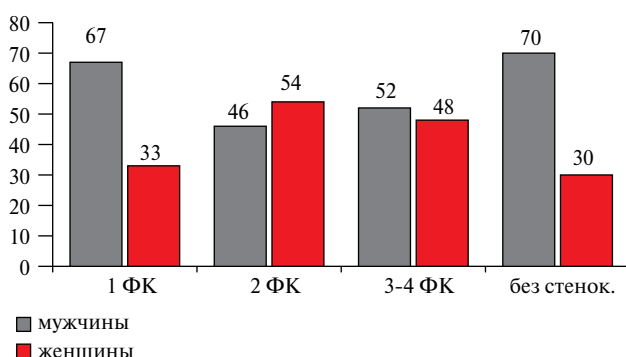


Рис. 3 Распространенность ХИБС без ОИМ в анамнезе.
Примечание: ФК — функциональный класс.

- Централизация информации — создание единой базы информации о пациентах Алтайского края с ХИБС, что позволяет вести более точный статистический учет больных. Таким образом, выделены группы больных, нуждающихся в ВМП или в обследовании в условиях специализированного кардиологического учреждения: КГБУЗ АККД, КГБУЗ ККБ.

- Унифицированный подход — единая для всех система, позволяющая работать в реальном времени, имеющая возможности ее изменения, и внесения изменений в базу данных.

- Непрерывность ведения Регистра.

- Преимущество этапов оказания кардиологической помощи в Алтайском крае, увеличение ее доступности.

- Отбор больных методом фильтрации — программа Регистра предусматривает систему фильтрации, где уже по заданным параметрам можно выбрать необходимую группу пациентов: по району, возрасту, диагнозу, факторам риска (ФР) и т.д.

Критерии включения в Регистр

- В Регистр включаются пациенты с диагнозом ИБС согласно МКБ-10 (таблица 2).

- Пациенты включаются в Регистр, независимо от того, оказана или нет ВМП по разделу “Сердечно-сосудистая хирургия”.

- Пациенты с наличием любой сопутствующей патологии при диагнозе ИБС.

Критерии исключения из Регистра

- Обязательным требованием (для районных больниц), исключающим пациентов с сомнительным диагнозом ИБС из базы Регистра, является условие заполнения формы на первом этапе для больных с подтвержденным диагнозом в краевом специализированном учреждении.

- Для исключения “мертвых душ” в Регистре компьютерная программа “Мониторинг + (Регистр ХИБС)” предусматривает архив базы, куда перемещаются пациенты, прошедшие по статистике, как умершие.

- Системой предусмотрено исключение повторного ввода больного в базу; возможна только корректировка данных.

- В каждом из ЛПУ, принимающем участие в проекте, предусмотрен ряд мероприятий, исключающих заполнение бумажной формы неоднократно на одного больного при повторных посещениях:

- наличие электронной версии (Microsoft Excel) базы данных на рабочем месте;
- маркировка амбулаторных карт;
- информация в выписке стационарного больного, о том, что больной внесен в Регистр.

Этапы работы с Регистром:

1. Заполнение бумажного носителя Регистра (карты больного ХИБС) — осуществляют врачи-кардиологи (или врачи-терапевты) стационара и диспансерного отделения, согласно инструкции по его заполнению.

2. Заполнение компьютерного варианта — может осуществлять любой специалист (оператор), под руководством ответственного за Регистр лица в данном ЛПУ.

3. Аналитическая работа — анализ полученных данных: отслеживание пациентов в динамике, оценка потребности в их дообследовании, качества оказанной медицинской помощи и т.п., формирование необходимых отчетных форм.

Результаты и обсуждение

За 2 года работы Регистра в Алтайском крае в него введены данные >8 тыс. пациентов с диагнозом ИБС, из них жителей города ~43%, жителей села 57%, что показывает возможность более доступной специализированной кардиологической помощи жителям села. 2/3 пациентов в регистре — мужчины, причем 52% из них трудоспособного возраста. У женщин ИБС в трудоспособном возрасте составила всего 17%, что не противоречит имеющимся литературным данным [2, 6].

Если разделить пациентов на две группы — I и II: больные ИБС с ИМ и без ИМ в анамнезе, то в I группе преобладают лица мужского пола >75% (рисунок 2 и 3). Высокий процент больных ИБС с ИМ в анамнезе по Регистру не опровергает факта, что ИБС чаще выявляется в острых ее проявлениях, в виде ОКС [7, 8].

На первом году ведения Регистра I группа — пациенты с ИМ в анамнезе составляла 70% от общего количества базы данных. С расширением кардиологической сети и внедрением Регистра на амбулаторном этапе картина изменилась. По истечении второго года ведения Регистра количество пациентов

Таблица 3

Данные Регистра ХИБС по ФР ИБС

ФР	Показатель	Зависимость от пола	
		мужчины	женщины
Пол	-	64	36
Возраст	<45 лет, %	4	-
	45-55 лет, %	23	10
	55-65 лет, %	45	33
	65-75 лет, %	21	36
	>75 лет, %	7	21
АГ, %	88	-	-
Курение, %	28	96	4
Избыточная масса тела и ожирение, %	75	62	38
Гиперолестеринемия, %	47	-	-
Триглицеридемия, %	23	-	-
Липопротеиды высокой плотности (<0,8), %	18	-	-
Сахарный диабет, %	19	-	-
Глюкоза (>6 ммоль/л), %	28	-	-
Семейный анамнез ИБС, % из них:	20	60	40
– внезапная смерть в молодом возрасте, %	0,5	85	15

I группы уменьшилось до 52-53%, и произошло это не за счет уменьшения ИМ, а за счет ввода в базу данных вновь выявленных и уже стоявших на учете по месту жительства пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, без ИМ в анамнезе. И это II группа пациентов — 47%, у которой можно предупредить развитие ОКС посредством мониторинга лечения, его своевременной коррекции и соблюдения этапности оказания специализированной кардиологической помощи. I группа пациентов является наибольшей для отбора больных на ВМП по разделу “Сердечно-сосудистая хирургия”.

Эпидемиологическая оценка ФР у пациентов Алтайского края (таблица 3), страдающих ХИБС по Регистру показала и подтвердила, что наличие таких ФР как мужской пол, возраст (у мужчин >45 лет, у женщин >55 лет), наличие АГ, курения (особенно у лиц мужского пола — 96%), избыточной массы тела и дислипидемии являются предикторами как самой ИБС, так и осложнений, связанных с ней.

Для оценки уровня риска развития сердечно-сосудистых осложнений предложены различные шкалы: SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и др. [9], однако они учитывают лишь несколько классических показателей: пол, возраст, курение, уровень артериального давления и содержание холестерина. Между тем список ФР постепенно расширяется. Известно, и многие годы изучается, генетическая детерминированность ИБС, однако механизмы ее реализации до сих пор не ясны [9-11].

Регистр позволяет выделить группу пациентов, у которых прослеживается принцип наследственности по ССЗ и направленно работать с ними и их родственниками в плане изучения этой проблемы.

Не менее важной является возможность предупредить раннее развитие или прогрессирование ИБС и возникновение осложнений заболевания, что должно способствовать снижению смертности от БСК. По предварительным данным Регистра 20% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез (по опросу пациентов) и из них 0,5% отметили у ближайших родственников внезапную смерть в молодом возрасте от ОИМ или ОКС. В настоящее время по данной проблеме проводится исследовательская работа, используя указанные возможности Регистра.

Возможность Регистра оценить преемственность этапов оказания плановой кардиологической помощи включает в себя анализ наличия и своевременности проводимых исследований на амбулаторном этапе, получаемого стационарного лечения и объемов обследования, в т.ч. в условиях специализированного учреждения, оказания ВМП. Одним из больших разделов Регистра является раздел ВМП, анализ которого приведен ниже.

Оценка оказания ВМП по разделу “Сердечно-сосудистая хирургия” показала, что ~35% (n=2947) пациентам уже оказана ВМП, из них в 32% случаев — стентирование коронарных артерий, в 32% — аортокоронарное шунтирование, в 23% — баллонная ангиопластика, в 8% — имплантированные электрокардиостимуляторы, в 5% — другие виды ВМП (протезирование клапанов и др.) [5]. Учитывая наличие у пациентов ОКС, вычислили долю проведения экстренных стентирований и баллонных ангиопластик. Стентирование коронарных артерий при ОКС от общей массы (n=1472) стентирований составило 62% (n=908), баллонная ангиопластика от (n=165) — 70% (n=115).

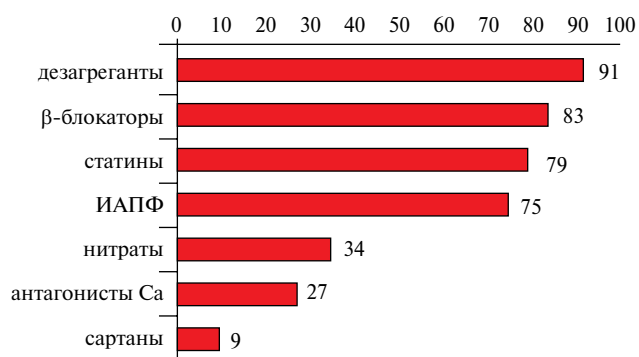


Рис. 4 Назначение лекарственных препаратов различных классов пациентам с ХИБС.

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

За 2013г в результате реструктуризации кардиологической службы Алтайского края — увеличение кардиологических коек, открытие второго кардиохирургического отделения в крае, внедрения инновационных систем мониторингирования кардиологических больных, объемы плановой кардиохирургической помощи выросли в 1,8 раза. По территориальному признаку 36% пациентов, получивших кардиохирургическую помощь, — это жители столицы края, 64% — это жители отдаленных районов края. Объемы амбулаторной помощи кардиологическим больным увеличились в 3 раза, за счет ведения мониторинга и активного вызова пациентов с целью оценки динамики и течения заболевания, организации выездных бригад в районы края, открытия межрайонных кардиологических кабинетов. Таким образом, не только увеличились объемы высокоспециализированной кардиологической помощи, но и ее доступность жителям отдаленных районов Алтайского края.

Следует учитывать, что в Регистр включены пациенты, прошедшие консультативный прием или лечение в специализированном учреждении. На данный момент, естественно, остается группа сельского населения, которая требует верификации диагноза и получения специализированной помощи в краевом учреждении.

Анализ медикаментозного лечения ИБС в Крае позволил оценить результаты работы кардиологической службы. Информация о лечении вносилась в Регистр по каждому законченному случаю на стационарном или амбулаторном этапе, иными словами, то, что пациент получает в данный момент. В результате установлено, что лечение осуществляется согласно принятым рекомендациям для больных разными формами ИБС и стандартам ведения данной категории пациентов.

По данным Регистра 91% больных ИБС получают дезагрегантную терапию (рисунок 4). Из них

была выделена группа пациентов, которым проводились ЧКВ, где четко отмечено 100% выполнение стандарта в назначении двухкомпонентной терапии дезагрегантами [7, 13]. Гиполипидемические препараты (статины) принимали 79% больных, β-адреноблокаторы — 83%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — 75%, антагонисты кальция — 27%, сартаны — 9%, антиангинальная терапия нитратами — 34%, из них 79% принимали препараты пролонгированного действия. Доля антикоагулянтов среди всех препаратов составила 6%, антиаритмических препаратов — 8%.

Многочисленные исследования в области изучения приверженности пациентов назначенному лечению показали, что приверженность терапии пациентов в группе высокого риска, а также пациентов с ССЗ является крайне низкой, что в результате приводит к неблагоприятным исходам и большим денежными затратами лечебного учреждения. Например, спустя 1 мес. после перенесенного ОИМ, 25-30% пациентов прекращают принимать, по крайней мере, один препарат, что со временем приводит к полному нарушению режима терапии. После 1 года, <50% пациентов показывают тенденцию к постоянному приему статинов, β-адреноблокаторов или препаратов для антигипертензивной терапии [12-14].

Оценить комплаентность пациентов введенных в Регистр можно только путем мониторингирования получаемого лечения и своевременной его коррекции. Проводится это в результате активного вызова на прием пациентов, находящихся в базе Регистра, и своевременного внесения изменений в нее, что происходит в настоящий момент, и будет представлено в последующих работах.

Широкие информационные возможности Регистра позволяют:

- оценить эпидемиологическую ситуацию по ИБС территориально и выявить дефекты оказания кардиологической помощи на разных ее этапах жителям Алтайского края;
- повысить доступность кардиологической помощи для жителей села;
- определить объемы оказываемой и необходимой специализированной кардиологической помощи, в т.ч. ВМП по разделу “Сердечно-сосудистая хирургия”;
- рекомендовать лечение БСК на ранних стадиях;
- выделить группу пациентов с отягощенным семейным анамнезом, для исследования семейных форм ИБС, их своевременной диагностики у родственников и проведение профилактических или лечебных мероприятий, предупреждающих прогрессирование ИБС [11].

Все вышесказанное указывает на необходимость включения данной системы мониторингирования во все ЛПУ края для более эффективной и своевременной работы с категорией пациентов, нужда-

ющихся в специализированной кардиологической помощи, в т.ч. ВМП.

Заключение

Сформирован универсальный подход к созданию единой базы для больных, страдающих ИИБС.

Регистр позволяет провести анализ работы кардиологической службы, своевременно оценить недостатки и повлиять на качественные и количественные показатели работы кардиологической службы Алтайского края.

Регистр помогает отслеживать эпидемиологическую обстановку в районах края по заболеванию

ИБС, выявлять факторы риска и проводить их коррекцию.

Анализ данных Регистра вскрыл недостатки в работе кардиологической службы, обусловленные недостаточной профилактической работой, отсутствием длительной приверженности пациентов лечению, что может объясняться и кадровым дефицитом врачей.

Показана необходимость включения данной системы мониторинга во всех ЛПУ Алтайского края для осуществления равнодоступной специализированной, в т.ч. кардиологической ВМП больным на территории Алтайского края.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory system diseases. Cardiovascular therapy and Prevention 2012; 1: 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 5-10).
- State report on the health of the population of the Russian Federation in 2008. State report. M., 2009. Russian (Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2008 году. Государственный доклад. М., 2009).
- Altai Regional medical information-analytical center. Health status and health activities of the Altai Territory, in 2012. Barnaul 2013; P.1: 188 p. Russian (Алтайский краевой медицинский информационно-аналитический центр. Состояние здоровья населения и деятельность здравоохранения Алтайского края в 2012 году. Барнаул 2013; Ч.1: 188 с).
- Belenkov YN, Mareev VY, Ageev FT, et al. True prevalence of CHF in the European part of Russia (AGE study). Heart failure in 2011; 12; 2 (64): 63-8. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части РФ (исследование ЭПОХА). Сердечная недостаточность 2011; 12; 2 (64): 63-8).
- Ehrlich AD, Gratsianskii NA. Register acute coronary syndromes RECORD. Patients and treatment before discharge from the hospital. Monthly scientific J Cardiology 2009; 49; 7(8): 4-12. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Ежемесячный научно-практический журнал: Кардиология 2009; 49; 7(8): 4-12).
- Mamaev AN. Fundamentals of medical statistics. M.: Practical Medicine 2011; 128 p. Russian (Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. М.: Практическая медицина 2011; 128 с).
- Belenkov YN, Oganov RG. Cardiology: National leadership. M.: GEOTAR Media 2008; 1290 p. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 1290 с).
- Eriksson H, Wilhelmsen L, Caidahl K, Svardsudd K. Epidemiology and prognosis of heart failure. Zeitschrift fur Kardiologie 1991; 80: 1-6.
- Joep Perk, Guy De Backer, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
- Gubaev KI, Nasibullin TR, Karamova IM, et al. The analysis of polymorphism 344T/C gene aldosterone with chronic heart failure of ischemic etiology. Heart failure 2007; 8 (5): 236-8. Russian (Губаев К.И., Насибуллин Т.Р., Карамова И.М. и др. Анализ ассоциаций полиморфизма — 344T/C гена альдостеронсинтазы с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность 2007; 8(5): 236-8).
- Shesterny PA, Shulman VA, Nikulin SY. Genetic aspects of myocardial infarction: problems and prospects. Russ J Cardiol 2012; 1: 4-11. Russian (Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. Российский кардиологический журнал 2012; 1: 4-11).
- Joep Perk, Guy De Backer and other. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Russ J Cardiol 2012; 4(96) prilozhenie 2: 61 p. Russian (Джоп Пек, Гай де Бакер и др. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г). Российский кардиологический журнал 2012; 4(96), приложение 2: 61 с).
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 2009; 119: 3028-35.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.

Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Теломеры и теломеразный комплекс стали известны научному миру относительно недавно. К настоящему времени накоплен большой теоретический и практический материал по этой теме. Описан ряд заболеваний, причиной которых являются мутации генов shelterin, генов субъединиц теломеразного комплекса и генов белков, ассоциированных с теломерами. Установлена прямая корреляционная связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих болезней, в т.ч. сердечно-сосудистой системы. В обзоре рассматриваются вопросы истории открытия, структуры и функциях теломер и теломеразного комплекса; описываются

заболевания, которые возникают при повреждениях вышеназванных структур.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, старение, врожденный дискератоз, синдром Вернера, синдром Блума.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 70–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-70-77>

Поступила 04/08-2014

Принята к публикации 12/09-2014

Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning

Drapkina O. M., Shepel R. N.

SBEI HPE The First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov of the Ministry of Healthcare. Moscow, Russia

Telomeres and telomerase complex have got be known by scientists not long ago. At the current moment there quite large data on this topic collected. The row of diseases has been described that are caused by “shelterin” genes mutations, genes of telomerase complex subunits genes associated with telomeres. There is direct correlation of telomere length decrease and the risk of variety of diseases, including cardiovascular disorders. The review concerns on history, structure and

function of telomeres and telomerase complex; the diseases are described that occur due to the damage of the structures mentioned.

Key words: telomeres, telomerase, aging, diskaratosi inherited, Werner syndrome, Bloom syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 70–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-70-77>

ВД — врожденный дискератоз, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНП — дезоксирибонуклеотид, РНК — рибонуклеиновая кислота, DSC — дискерин, TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — теломерная обратная транскриптаза, TR или TERC (Telomerase RNA component) — матричная теломеразная РНК.

Введение

В начале XX столетия концевым участкам хромосом были посвящены исследования многих ученых всего мира, результатом чего явились сенсационные открытия, ряд Нобелевских премий и появление теломерной теории старения.

Еще в далеком 1889г немецкий зоолог Август Вейсман (Weismann F. L. A.), который был последователем Ч. Дарвина, в своем труде “Эссе о вопросах наследственности и биологии родства” (“Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems”) постулировал, что соматические клетки способны к ограниченному числу делений, что обуславливает ограниченную продолжительность жизни. Различная продолжительность жизни животных объяснялась им различным числом возможных клеточных делений. Его идея об истощении спо-

собности клеток делиться с возрастом стала очень популярной.

В 1938г генетики Барбара Мак-Клинтон (McClintock B.) и Герман Мёллер (Muller H. J.) независимо друг от друга установили, что фрагментация хромосом и появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и их деградации. В сохранности остаются лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер хромосомы начинают с большей частотой сливаться, что ведет к формированию тяжелых генетических аномалий. Ученые пришли к выводу, что естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами. Г. Мёллер предложил называть их теломерами (от греч. “telos” — конец и “meros” — часть). За свое открытие Барбара Мак-Клинтон

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7-910-454-11-32

e-mail: drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, зав. отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, Шепель Р. Н. — аспирант кафедры, врач-кардиолог].

и Герман Мёллер в последующем были удостоены Нобелевской премии.

В 1961г молодой американский биолог Леонард Хейфлик (Hayflick L.) установил, что все клетки животных (за исключением половых, раковых и стволовых) способны делиться ограниченное количество раз. Предельное число делений, которое впоследствии было названо “лимитом Хейфлика”, сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки принадлежат. Клетки у новорожденных делились в культуре 80-90 раз, в то время как число делений клеток, взятых у 70-летнего человека, составляло 20-30. Достигнув “лимита Хейфлика” в клетках происходит резкое изменение метаболизма и в первую очередь — нарушение репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Вслед за этим следует старение и гибель клеток.

Становилось ясно, что причина ограниченной способности клеток к пролиферации лежит в самих клетках, а не в условиях их размножения и культивирования: клетка каким-то образом “знает”, сколько раз она уже делилась. Иными словами, при каждом митозе в клетке что-то меняется либо закономерно накапливается, либо безвозвратно теряется. На вопрос, что же это такое, в 1971г ответил в теоретической работе российский исследователь А.М. Оловников, через 10 лет после первой работы Хейфлика, доказав, что при каждом митозе укорачиваются концевые участки хромосом — теломеры. Еще через 10-15 лет данное Оловниковым объяснение было подтверждено экспериментально группой американских геронтологов (Элизабет Элен Блэкбёрн, 1982; Кэрл Грейдер, Джек Шостак, 1987), получивших за это Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2009г.

Перечисленные выше исследователи внесли неоценимый вклад в изучение структуры теломер. Однако многие вопросы в настоящее время остаются без ответа. Это объясняет большое количество научных исследований, проводимых в настоящее время в данной области.

Теломеры

Впервые теломеры были обозначены как особые структуры на концах хромосом в 1930-х годах американским генетиком Г. Мёллером, работавшим в то время в СССР [1] и советским генетиком Ф. Добжанским [2], работавшим тогда в США.

Во многих современных учебниках теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Однако это определение неполное. В состав теломер входят также многие белки, специфически связывающиеся с теломерными ДНК-повторами. Таким образом, теломеры, как и другие хромосомы эукариот, построены из дезоксирибонуклеотидов (ДНП), т.е. комплексов ДНК с белками [3].

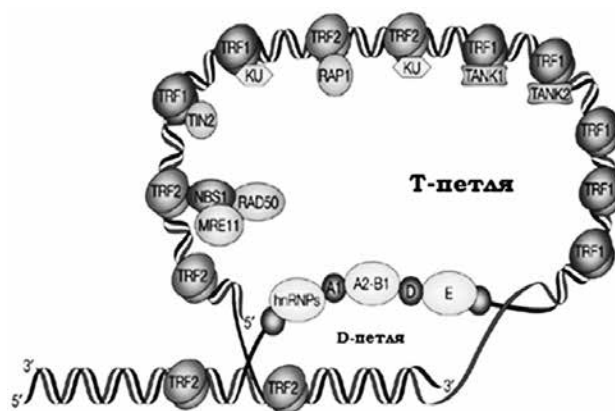


Рис. 1 Структурная организация теломер [4].

Теломеры человека содержат от 2 тыс. до 20 тыс. пар оснований и состоят из повторяющихся последовательностей TTAGGG. Для сравнения укажем, что теломеры инфузории реснитчатой имеют 0,35 тыс. пар оснований, дикой свиньи — до 18 тыс. пар оснований, домашней овцы — до 25 тыс. пар оснований, мыши аборигенной — 5-25 тыс. пар оснований.

Что касается последовательности нуклеотидов у различных видов эукариот, то тут также прослеживается определенная зависимость от вида. Теломерные повторы — весьма консервативные последовательности. Например, повторы всех позвоночных состоят из шести нуклеотидов TTAGGG, повторы всех насекомых — TTAGG, повторы большинства растений — TTTAGGG. Как было сказано выше, теломерная ДНК человека состоит из TTAGGG-блоков. Следует отметить, что последовательность нуклеотидов в теломерной ДНК у простейших отличается от таковой у человека всего лишь одним нуклеотидом в повторе. Более того, из TTAGGG-блоков построены теломерные ДНК всех млекопитающих, амфибий, рептилий, рыб и птиц. Подобная универсальность ДНК-повторов прослеживается и у растений (TTTAGGG). Объясняется данная закономерность тем, что в теломерной ДНК не закодировано никаких белков (она не содержит генов), а у всех организмов теломеры выполняют универсальные функции, речь о которых пойдет ниже.

Теломеры заканчиваются одонитевым нависающим 3'-концом, завернутым в структуру, называемую T-петлей, которая не позволяет концам хромосом соединяться друг с другом; при этом одонитевый конец теломеры проникает в прилегающий к t-петле двунитевый участок, образуя D-петлю (displacement loop), закрепляющую t-петлю (рисунок 1).

В состав теломер входят также теломер-связанные белки, названные шелтерин-комплексом [5]: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1) — негативный регулятор длины теломер, не допускающий теломеразу к теломере; TRF2 (Telomere repeat binding factor 2) поддерживает целостность теломер, защищая от слияния друг с другом; TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2) препятствует присоединению теломеразы к теломере; RAP1 (Rif-

Таблица 1

Корреляция “лимита Хейфлика”
с видовой продолжительностью жизни [8]

Вид	Максимальная продолжительность жизни (лет)	Максимальное число удвоений клеточной популяции в культуре
Галапагосская черепаха	200	90-125
Человек	100	40-60
Лошадь	50	30
Бизон	40	25-30
Макака резус	30	30-40
Зеленая обезьяна	25	27-27
Кошка	20	15-20
Курица	20	15-20
Овца	15	20
Белая мышь	4	14-28

associated protein) — с С-концом этого белка связывается белок (белки) Rif1 и Rif2 (Relaxing insulin-like factors), препятствующие работе теломеразы, он удерживает t-петлю, образуя поперечные шивки с теломерной ДНК; POT1 (Protection of telomeres) защищает G-богатую нависающую нить ДНК, располагаясь в олигонуклеотид/олигосахаридном связующем сгибе в теломерах, препятствует слиянию теломер конец-в-конец; TPP1 (Telomere protected protein 1), образуя гетеродимер с POT1, присоединяется к однострелковой теломерной ДНК, защищая ее от повреждений.

Таким образом, среди основных функций теломер, можно выделить следующие [6]:

- **Механические:** теломеры участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу. Это важно для правильной ориентации хромосом в ядре, и данное обстоятельство особенно проявляется в мейозе. На зиготенной стадии профазы мейоза происходят направленные перемещения концов хромосом на поверхности ядерной мембраны — так, что концы гомологичных хромосом смыкаются, и с них начинается спаривание (конъюгация) этих хромосом строго однородными участками.

- **Стабилизационные:**

- Если в клетке нет теломеразы, то наличие теломер предохраняет от недорепликации генетически значимые отделы ДНК.

- Если же в клетке есть теломеразная активность, то появляется еще одна возможность — стабилизация концов разорванных хромосом. При случайном разрыве хромосомы образуются фрагменты, на одном или на обоих концах которых нет теломерных повторов. В отсутствие теломеразы эти фрагменты претерпевают слияния и деградиацию, что блокирует клеточный цикл и ведет клетку к гибели. В присутствии же теломеразы к местам разрыва присоединяется теломерная ДНК. Это стабилизирует хромосомные фрагменты и позволяет им функционировать.

- **Влияние на экспрессию генов:** активность генов, расположенных рядом с теломерами, снижена (репрессирована). Такой эффект часто обозначается как транскрипционное молчание, или сайленсинг. При значительном же укорочении теломер эффект положения пропадает и прителомерные гены активируются.

- **“Счетная” функция:** теломерные отделы ДНК выступают в качестве часового устройства (т.н. репликометра), которое отсчитывает количество делений клетки после исчезновения теломеразной активности. Причем гораздо важнее для клетки не то, сколько делений уже прошло, а сколько еще осталось до критического укорочения теломеры. Поэтому можно считать, что теломеры — это “устройство”, определяющее количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы. Достигая же критически короткой длины, теломеры теряют возможность выполнять все (или многие) из вышеперечисленных функций. Нарушается клеточный цикл и, в конечном счете, клетка погибает.

Лимит Хейфлика

В 1961г американский геронтолог Хейфлик Л. установил, что человеческие фибробласты — клетки кожи, способные к делению, — *in vitro* могут делиться не более 50 раз [7]. В честь первооткрывателя это явление назвали “пределом (лимитом) Хейфлика”. Хейфлик Л. предположил, что неспособность клеток делиться бесконечно (исчерпание лимита делений) служит причиной естественного старения организмов [7]. Позже было установлено, что “лимит Хейфлика” для клеток пролиферирующих тканей других видов животных, по крайней мере, млекопитающих, также довольно хорошо коррелирует с их видовой продолжительностью жизни (таблица 1). Хейфлик Л. был революционером своего времени, т.к. установил, что причина ограниченной способности клеток к делению лежит в самих клетках, а не в условиях их размножения и культивирования. Хейфлик предполагал, что в клетке есть определенная “структура”, которая дает информацию о количестве пройденных делений. Иными словами, при каждом митозе в клетке что-то меняется — либо закономерно накапливается, либо безвозвратно теряется. На вопрос, что же это такое, ответил в 1971г, через 10 лет после первой опубликованной работы Хейфлика, российский исследователь А.М. Оловников, доказавший, что при каждом митозе укорачиваются концевые участки хромосом — теломеры [9]. Еще через 10-15 лет данное Оловниковым объяснение было подтверждено экспериментально группой американских геронтологов, получивших за это Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2009г.

Теломераза

После публикации научных трудов Хейфлика и Оловникова [7, 9] у ученых возник вопрос о том, возможно ли возобновить пролиферацию клеток,

которые уже исчерпали лимит Хейфлика. В 1987г американский учёный-цитогенетик Элизабет Блекберн ответила на этот вопрос, открыв фермент теломеразу [10].

Теломераза — это фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер. Теломераза функционально является особой обратной транскриптазой, которая работает в комплексе со специальной теломеразной РНК.

Теломераза синтезируется в цитоплазме. Фермент состоит из двух основных субъединиц, кодируемых разными генами: (1) TR или TERC (Telomerase RNA component) — матричная теломеразная РНК, и (2) TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — теломеразная обратная транскриптаза. TR экспрессируется во всех клетках, а TERT — только в гаметах и в трансформированных (раковых), а также ограниченно в стволовых клетках, и только при наличии обеих субъединиц теломераза активна. Две субъединицы фермента теломеразы кодируются двумя различными генами. Кодирующий регион для TERT имеет длину в 3396 аминокислот, TERT содержит 1131 аминокислоту. В состав теломеразы могут входить ряд ассоциированных белков DSC (дискерин) и другие вспомогательные компоненты (рисунок 2).

Половые клетки имеют наибольшую теломеразную активность в течение всей жизни (таблица 2). Их теломеры состоят из наибольшего числа ДНК-повторов, и содержат все необходимые белки для нормальной пролиферации клеток. Аналогичная ситуация наблюдается и у стволовых клеток. Напомним, что стволовые клетки делятся неограниченно долго. Однако у стволовой клетки всегда есть возможность дать две дочерные клетки, одна из которых останется стволовой ("бессмертной"), а другая вступит в процесс дифференцировки. Благодаря этому стволовые клетки служат постоянным источником разнообразных клеток организма. Как только потомки половых и стволовых клеток начинают дифференцироваться, активность теломераз падает, и их теломеры укорачиваются. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломераз падает до нуля. С каждым делением они неизбежно приближаются к состоянию сенесенса, т.е. перестают делиться. После этого большинство клеток погибают (рисунок 3). Такая картина характерна для большинства клеток эукариот [3].

Причины и следствия дисфункции теломер

Очевидно, что генетическая нестабильность в виде мутации генов и дисфункции теломер является результатом ряда патологических состояний (таблица 3). Помимо этого, многочисленные исследования доказывают прямую корреляционную связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих возраст-зависимых заболеваний. В этой статье представлены некоторые заболевания,

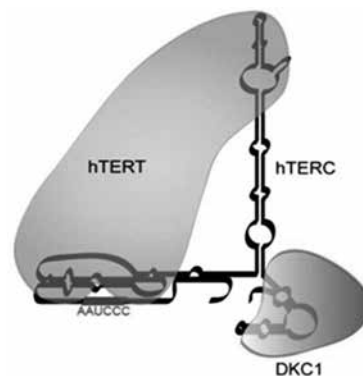


Рис. 2 Структура теломеразного комплекса [11].

Таблица 2

Длина теломерной ДНК и активность теломеразы в клетках человека [3]

Тип клеток	Теломеры, т.н.п.	Теломеразная активность
Половые	15-20	Высокая
Соматические	10-20 при рождении, уменьшаются с возрастом	Отсутствует
Раковые	4-6, 10-15	Присутствует в 80% случаев

Длина теломер, тыс. пар оснований



Рис. 3 Связь длины теломерной ДНК и степени активности теломераз различного типа клеток [3].

которые возникают в результате генетического сбоя теломер и теломераз.

Врожденный дискератоз

Врожденный дискератоз (ВД) является редким наследственным заболеванием, которое было впервые описано дерматологом Zinsser в 1906г, а в 1930-х гг описание было дополнено также дерматологами Колем и Энгманом, поэтому другое название этой редкой формы наследственной патологии — "синдром Цинссера-Коля-Энгмана" [12-13]. В литературе часто встречаются другие названия (синонимы) синдрома Цинссера-Коула-Энгмана: синдром Цинссера-Фанкони; синдром Цинссера; синдром Коула-Кравченко-Тумаева; синдром Энгмана; синдром Коула; ВД типа Цинссера-Коула-Энгмана; бедносетчатая пигментация с лейкоплазией и дистрофией ногтей Янсена.

Таблица 3

Основные причины дисфункции теломер и их следствия

Причины дисфункции теломер	Какие гены задействованы	Следствия дисфункции теломер
Мутации генов	<i>TRF1, TRF2, RAP1, POT1, TPP1, TIN2</i>	Укорочение или нарушение “кэппинга” теломер, хромосомная нестабильность
Мутации генов субъединиц теломеразного комплекса	<i>TERT, TERC, DKC1</i>	ВД
Мутации генов белков, ассоциированных с теломерами	<i>WRN, BLM, ATM</i>	Синдромы преждевременного старения: синдром Вернера, синдром Блума, атаксия-телангиэктазия

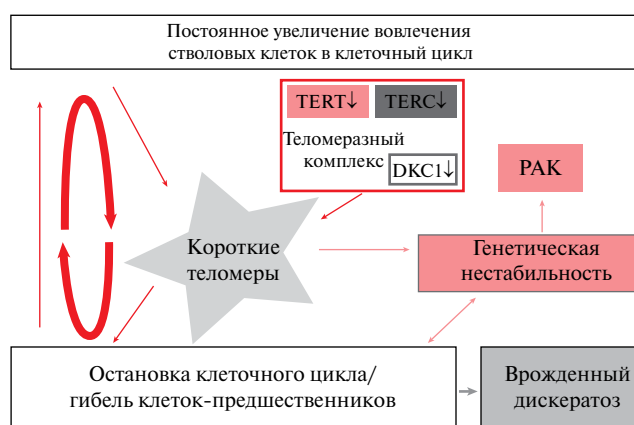


Рис. 4 Патогенез ВД [15].

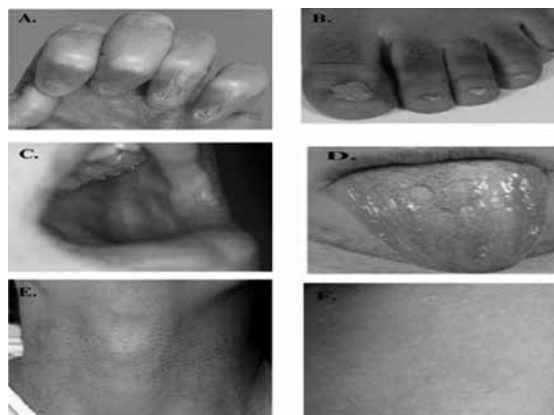


Рис. 5 Классическая клиническая триада ВД: А, В — дистрофия ногтей, С, D — лейкоплакия слизистых и языка, Е, F — ретикулярная гиперпигментация кожи [16].

ВД наследуется в большинстве случаев X-сцепленно рецессивно (3/4 случаев наследуются по X-сцепленному рецессивному типу, остальные — аутосомно-рецессивные или аутосомно-доминантные), патологический ген локализован в Xq28. Соответственно типам наследования соотношение мужчин

и женщин составляет 4,7:1. Установлено, что все больные ВД, в результате мутации генов субъединиц теломеразного комплекса (*TERT, TERC, DKC1*), имеют очень короткую длину теломер [14]. На рисунке 4 представлены патогенез ВД. Мутации в *TERC* или *TERT* влияют на активность теломеразы. Мутации в *DKC1* дестабилизируют *TERC*. Так как теломеры становятся короче, наблюдается рост нестабильности генома, что, в конечном счете, ведет к нарушениям клеточного цикла и гибели клеток. Редкие клетки, которые могут поддерживать целостность теломер, становятся злокачественными [15]. Встречается данное заболевание в основном у мужчин, и клинически проявляется между 5 и 12 годами жизни. 75% больных умирают, не доживая до 30 лет. Недостаточность костного мозга — основная причина смерти (~75% смертей, связанных с кровотечением и оппортунистическими инфекциям в результате периферической цитопении) [15].

Классическая диагностическая триада ВД состоит из следующих симптомов: ретикулярной гиперпигментации кожи лица, шеи и надплечий, дистрофии ногтей и лейкоплакии слизистых (белые бляшки или пятна на слизистых оболочках полости рта, в т.ч. языка) (рисунке 5). Однако данные признаки могут встречаться на поздних стадиях заболевания.

Заподозрить у пациента ВД можно в следующих ситуациях [17]:

✓ *Физические аномалии*

- При наличии не менее 2 признаков классической триады ВД;

- При наличии 1 признака из классической триады ВД и ≥ 2 признаков из нижеперечисленных: эпифора (заболевания системы слезовыделения); блефарит; гипотрихоз ресниц; преждевременное появление седых волос; алопеция; заболевания пародонта; дисплазия зубов (олигодентия, микродентия и множественный кариес зубов); задержка развития; низкий рост; микроцефалия; гипогенитализм (внешние половые органы слабо развиты, гипотрихоз надлобковой и подмышечной области, гипоспадия); стеноз пищевода, дисфагия; стеноз уретры; заболевания печени; остеопороз; асептический некроз бедер или плеч.

✓ *Апластическая анемия* (~ у 85% больных).

Таким образом, ВД выступает второй по частоте (после анемии Фанкони) конституциональной формой костномозговой недостаточности.

✓ *Прогрессирующая костномозговая недостаточность* может возникнуть на любом этапе болезни, и часто проявляется макроцитозом и повышенным гемоглобином F.

✓ *Миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз* часто свидетельствует о наличии у больного ВД.

✓ *Опухоли (как правило, голова/шея или рак аногенитальной области) у лиц < 50 лет и без других факто-*

ров риска могут быть первым проявлением ВД у пациентов без костномозговой недостаточности.

✓ *Идиопатический легочный фиброз* характеризуется прогрессирующим и необратимым рубцеванием легких, что в конечном итоге приводит к дыхательной недостаточности. В большинстве случаев заболевание является спорадическим, хотя в 2-20% связано с аутосомно-доминантным наследованием и переменной пенетрантностью. Довольно часто встречается при ВД [18].

В виду многогранности клинических проявлений и низкой распространенностью диагностика врожденного дискератоза становится зачастую очень проблематичной. Ниже приведены заболевания, которые используются для дифференциальной диагностики ВД: заболевания, сопровождающиеся дисплазией ногтей; анемия Фанкони, анемия Даймонда-Блекфена, приобретенная апластическая анемия; идиопатический легочный фиброз; синдром Швахмана-Даймонда; синдром “Кудрявое пальто” (Curly coat syndrome).

В настоящее время не существует эффективного или специфического лечения ВД. Все лечение симптоматическое.

Синдром Блума

Заболевание было обнаружено и впервые описано американским дерматологом доктором Дэвидом Блумом в 1954г [19].

Синдром Блума наследуется по аутосомно-рецессивному механизму (рисунок 6А). Возникает в семьях с высокой частотой имбридинга. Для того чтобы ребенок стал носителем, оба родителя также должны быть носителями. Частота появления носителей мутантного гена может варьировать в зависимости от популяции. Например, у потомков евреев ашкенази она составляет 1/100. Синдром проявляется у обоих полов, при этом, однако, у женщин поражение кожи менее сильное, чем у мужчин, поэтому заболевание может быть не диагностировано как синдром Блума. В настоящий момент нет достоверных свидетельств о том, что симптомы синдрома Блума могут варьировать в зависимости от типа мутации в гене *BLM*. Белок синдрома Блума — белок, кодируемый у людей геном *BLM* и не экспрессируется в случае наличия синдрома Блума [20]. Продукт гена *BLM* связан с подмножеством DExH box-содержащих хеликаз и имеет как ДНК-стимулированную аденозинтрифосфат (АТФ)-азную активность, так и АТФ-зависимую ДНК-хеликазную активность. Мутации, вызываемые синдромом Блума, изменяют или приводят к удалению хеликазного мотива, и могут полностью убрать 3' → 5'-хеликазную активность. В норме, этот белок может выступать супрессором неверной гомологичной рекомбинации.

Синдром Блума — разновидность прогероидных синдромов демонстрирует ряд признаков, характерны для этой группы заболеваний.

Типичными клиническими признаками синдрома Блума являются (рисунок 6В): (1) низкий рост;

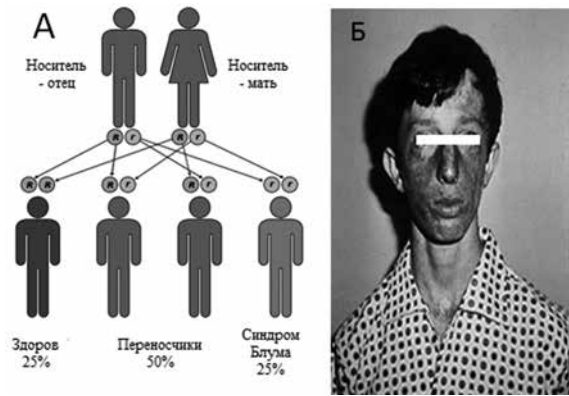


Рис. 6 А — схема аутосомно-рецессивного механизма наследования синдрома Блума, Б — больной синдромом Блума [22].

(2) характерные черты лица: длинное, узкое лицо, микрогнатия и выступающие нос и уши; (3) высокий голос; (4) склеродермия, которая может проявляться как на коже, так и в глазах; (5) сыпь на лице в виде “бабочки” (похожа на сыпь, вызванную красной волчанкой) — эритемная, склеродермическая и масштабная; сыпь также может развиваться на других поверхностях, контактирующих с солнечным светом, например коже рук; (6) повышенная восприимчивость к инфекциям и респираторным заболеваниям в связи с недостатком определенных классов иммуноглобулинов; (7) увеличенный риск развития онкологических заболеваний (рак и лейкемия); (8) гипогонадизм; (9) некоторые могут также иметь умственную отсталость.

Для синдрома Блума характерны некоторые фенотипы, общие с анемией Фанкони, что может быть следствием перекрытия функций мутантных белков, связанных с этими заболеваниями [21].

Медико-генетическое консультирование и генетический анализ рекомендованы семьям, в которых могут быть носители синдрома Блума. Семьи, в которых статус носителя достоверно известен, могут воспользоваться пренатальным тестированием с применением цитогенетических и молекулярно-биологических методов. Синдром Блума диагностируют при помощи любого из трех тестов: по присутствию так называемых обменных хроматидных аберраций (тетрарадиалов) в культурах лимфоцитов крови, и/или повышенному уровню сестринских хроматидных обменов в клетках любого типа, и/или по наличию мутации в гене *BLM*.

Лечение больных синдромом Блума — симптоматическое. В качестве профилактики заболевания следует избегать кровнородственных браков.

Прогерия взрослых (синдром Вернера)

Прогерия — один из редчайших генетических дефектов. Классифицируют детскую прогерия — синдром Гетчинсона (Хатчинсона)-Гилфорда и прогерия взрослых — синдром Вернера. Прогерия взрослых имеет аутосомно-рецессивный тип наследова-

ния. Дефектный ген — *WRN* (ген АТФ-зависимой хеликазы), расположен в коротком плече хромосомы 8 в положении 12. Частота распространения — 1:1 млн. человек (в Японии встречается чаще — 1:20 тыс. — 40 тыс. человек) [23].

Клинически заболевание проявляется в период полового созревания. При оценке клинической картины можно выделить основные и “вторичные” признаки синдрома Вернера [23]. К основным признакам относят: двусторонние катаракты; постепенное истончение кожи и атрофия подкожной клетчатки на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими; “птица-подобные” черты лица (тонкий клювовидный нос, суженное ротовое отверстие); низкий рост (отсутствие бурного роста в течение подростковых лет); преждевременное поседение/истончение волос на голове (обычно на третьем десятилетии жизни).

К “вторичным” признакам синдрома Вернера относят: сахарный диабет 2 типа, остеопороз, плоскостопие, симптомы раннего генерализованного атеросклероза, вторичное половое недоразвитие, злокачественные новообразования (например, рак кожи, саркома, аденокарцинома).

Диагноз “синдром Вернера”:

- *Не вызывает сомнений:* при наличии всех основных признаков + 2 любых “вторичных” признака
- *Вероятен:* при наличии первых 3 основных признаков + 2 любых “вторичных” признака
- *Возможен:* при наличии катаракты или изменений кожи + любых 4 “вторичных” признаков

Литература

1. Müller H. Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc Sixth Int Congr Genet 1932; 1: 213-55.
2. Dobzhansky Th., Genetics and the origin of species. NY 1937.
3. Bogdanov A. A. Telomeres and telomerase. Soros Educational J 1998; 12: 12-8. Russian (Богданов А. А. Теломеры и теломеразы. Соросовский образовательный журнал 1998; 12: 12-8).
4. Axel Neumann, Roger Reddel. Telomere maintenance and cancer — look, no telomerase. Nature reviews. Cancer 2002; 2(11): 879-84.
5. De Lange T. Telomere-related genome instability in cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005; 70: 197-204.
6. Drapkina OM, Shepel RN. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. Arterial Hypertension 2013; 19(4): 290-8. Russian (Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 290-8).
7. Hayflick L, Moorhead PC. The serial cultivation in human diploid cell strains. Experimental Cell Research 1961; 25(3): 585-621.
8. Michelson VM, Gamaley IA. Telomeric aging mechanism. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing 2013; 86-7.
9. Olovnikov AM. Principle marginotomy in matrix synthesis polynucleotides. Report of the Academy of Sciences of the USSR 1971; 201(6): 1496-9. Russian (Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Доклад Академии Наук СССР 1971; 201(6): 1496-9).
10. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. Cell 1987; 51(6): 887-98.
11. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. RevPhysiol Rev 2008; 88: 557-79.
12. Tanaka A, Kumagai S, Nakagawa K, Yamamoto E. Cole-Engman syndrome associated with leukoplakia of the tongue: a case report. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57(9): 1138-41.
13. De Boeck K, Degreef H, Verwilghen R, et al. Thrombocytopenia: first symptom in a patient with dyskeratosis congenita. Pediatrics 1981; 67(6): 898-903.
14. Vulliamy TJ, Knight SW, Mason PJ, Dokal I. Very short telomeres in the peripheral blood of patients with Xlinked and autosomal dyskeratosis congenita. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 3537.
15. Mason PJ, Wilson DB, Bessler M Dyskeratosis congenita -- a disease of dysfunctional telomere maintenance. Curr Mol Med 2005; 5(2): 159-70.
16. Sharon A. Savage, Alison A. Bertuch. The Genetics and Clinical Manifestations of Telomere Biology Disorders. Genet Med 2010; 12(12): doi:10.1097/GIM.0b013e3181f415b5.
17. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. Blood 2006; 107: 2680-5.
18. Wise AL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial 1993.
19. Bloom D. Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity. A.M.A. Am J dis children 1954; 88 (6): 754-8.
20. Karow JK, Chakraverty RK, Hickson ID. The Bloom's syndrome gene product is a 3'-5' DNA helicase. J Biol Chem 1998; 272 (49): 30611-4.
21. Deans AJ, West SC. FANCM connects the genome instability disorders Bloom's Syndrome and Fanconi Anemia. Mol Cell 2009; 36 (6): 943-53.
22. Murzina EO. Disease with impaired DNA repair processes in the practice of the doctor-dermatologist. Health of Ukraine 2012 (8): 32-5. Russian (Мурзина Е. О. Болезни с нарушениями процессов репарации ДНК у в практике врача-дерматовенеролога. Здоровье Украины 2012 (8): 32-5).
23. Puzianowska-Kuznicka, M., Kuznicki, Genetic alterations in accelerated ageing syndromes. Do they play a role in natural ageing? J Int J Biochem Cell Biol 2005; 37(5): 947-60.
24. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. Cardiology 2014; 54(4): 60-7. Russian (Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2014; 54(4): 60-7).

- *Можно исключить из диагностического поиска:* основные признаки + “вторичные” признаки у пациента в возрасте <10 лет.

В настоящее время не существует эффективного или специфического лечения синдрома Вернера. Лечение симптоматическое, в основном направлено на профилактику атеросклеротических осложнений, устранение сахарного диабета, трофических язв. Оно проводится терапевтом, эндокринологом или другим специалистом в зависимости от преобладающих клинических симптомов. Прогноз для выздоровления неблагоприятный; большинство больных погибает от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований. Профилактика не разработана.

Заключение

Теломеры и теломеразный комплекс стали известны научному миру относительно недавно. Несмотря на это, к настоящему времени накоплен большой теоретический и практический материал по этой теме. Описаны причины развития ряда заболеваний, этиологией которых являются мутации генов shelterin, мутации генов субъединиц теломеразного комплекса и мутации генов белков, ассоциированных с теломерами. Однако патогенетические методы лечения, кроме симптоматической терапии, этих заболеваний в настоящее время отсутствуют. Установлена прямая корреляционная связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих болезней, в т.ч. и сердечно-сосудистой системы [6, 24-27]. При этом остается вопрос причинно-следственной зависимости этой связи.

25. Drapkina OM, Shepel RN. Hypertension and telomeres. http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11_3251.html (25.07.2014). Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Артериальная гипертензия и теломеры. http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11_3251.html (25.07.2014)).
26. Ivashkin VT. Molecular interactions between telomeres, mitochondria and diseases of aging. http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_274.html (25.07.2014). Russian (Ивашкин В.Т. Молекулярные взаимодействия между теломерами, митохондриями и болезнями старения. http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_274.html (25.07.2014 г.)).
27. Drapkina OM, Shepel RN. CHF and short telomeres — the regularity or chance? http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3734.html (25.07.2014). Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. ХСН и короткие теломеры — закономерность или случайность? http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3734.html (25.07.2014 г.)).

ИНФОРМАЦИЯ

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
16-17 октября 2015 года, Самара

4-я Всероссийская конференция
ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:
СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ
3-й Форум молодых кардиологов

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии.
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Артериальная гипертензия.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
5. Острый коронарный синдром.
6. Тромбоэмболия легочной артерии.
7. Хроническая сердечная недостаточность.
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
9. Интервенционная кардиология.
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии.
11. Детская кардиология и кардиохирургия.
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
- Подача тезисов открывается **01 апреля 2015 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2015 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Требования к клиническим случаям:

Объем клинического случая: 500 слов. Структура случая: краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2015 года на e-mail:

duplyakov@yahoo.com или
samaracardio@micpartner.ru

Место проведения:

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, Репина Анна Юрьевна

Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: **samaracardio@micpartner.ru**

Пути развития систем длительного контроля артериального давления

Румянцева С. А.¹, Ступин В. А.¹, Оганов Р. Г.², Силина Е. В.³, Колесникова Е. А.⁴, Петров В. А.⁵, Касымов В. А.⁵, Шушарина Н. Н.⁵, Ладаний Д. В.⁵, Богданов Е. А.⁵

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; ³ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; ⁴ФГАУ ВПО Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”. Москва; ⁵ФГАУ ВПО Балтийский Федеральный университет им. И. Канта. Калининград. Россия

Обсуждается значение артериальной гипертензии (АГ) в качестве основного предиктора развития сердечно-сосудистых катастроф — инфаркта миокарда и инсульта, и технологические пути решения длительного контроля артериального давления (АД). Представлены новейшие мировые разработки для длительного дистанционного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС), в т.ч. уровня АД у пациентов групп высокого риска. Даны основные характеристики иностранных устройств с инвазивным датчиком АД, а также разрабатываемой российской системы с испытанным макетом датчика АД и реализованным методом беспроводной передачи сигнала и электропитания. Предполагают, что подобное инвазивное устройство в режиме реального времени будет непрерывно передавать информацию о состоянии АД и его значениях, характеризующих состояние СССР. При критических изменениях АД предусмотрены сигналы оповещения, передаваемые на станции наблюдения и лечащему врачу для принятия решений, в т.ч. оказа-

ния экстренной помощи. Такая система позволит повысить эффективность профилактической и медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией, увеличит продолжительность жизни, сократив при этом затраты бюджета, и не потребует дополнительного привлечения к программе диспансерного наблюдения высококвалифицированных специалистов.

Ключевые слова: артериальное давление, сосудистая коморбидность, профилактика, диспансерное наблюдение, дистанционный мониторинг артериального давления, имплантируемый биосенсор, микроэлектромеханические системы, беспроводная передача данных.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-78-82>

Поступила 30/10-2014
Принята к публикации 27/11-2014

The ways of long-term blood pressure control systems development

Rumyantseva S. A.¹, Stupin V. A.¹, Oganov R. G.², Silina E. V.³, Kolesnikova E. A.⁴, Petrov V. A.⁵, Kasymov V. A.⁵, Shusharina N. N.⁵, Ladaniy D. V.⁵, Bogdanov E. A.⁵

¹SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov. Moscow, Russia; ²FSBI State Scientific-Research Center of Preventive Medicine. Moscow; ³SBEI HPE First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov. Moscow; ⁴FSAEI HPE National Research Center “Kurchatov Institute. Moscow; ⁵FSAEI HPE Baltic Federal University n.a. I. Kant. Kaliningrad, Russia

The significance of arterial hypertension (AH) is discussed as the main predictor of cardiovascular catastrophes development — myocardial infarction and stroke, and technologies for the solution of blood pressure (BP) control. The most modern world developments are presented for the distant observation of cardiovascular system (CVS) condition, including BP level in high risk patients. The main specifications of abroad invasive BP systems are provided, and Russian developing system with a layout of BP sensor and the method of no wired signal transmission and electrical supply. It is presupposed that such invasive device can in real time mode send the data on BP and its values, that characterize CVS condition. In critical BP changes the signals of alarm are incorporated to send to the emergency care stations and to the physician for proper

solutions on the care, including urgencies. Such system might increase the effectiveness of prophylactic and medical care for the patients with cardiovascular pathology, increase the duration of life, and decrease funding, and not need supplementary inclusion of higher qualified specialists for dispensary screening.

Key words: arterial pressure, vascular comorbidity, prevention, dispensary screening, distant monitoring of blood pressure, implantable biosensor, micro-electromechanical systems, no wired data transmission.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-78-82>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 710-12-65

e-mail: silinaekaterina@mail.ru

[Оганов Р. Г. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, главный научный сотрудник, Румянцева С. А. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, Ступин В. А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета, научный руководитель по медицинским вопросам ООО “Медицинские технологии”, Силина Е. В. — д.м.н., профессор кафедры патологии человека, Колесникова Е. А. — ведущий специалист, Петров В. А. — студент, Касымов В. А. — к.б.н., старший научный сотрудник, Шушарина Н. Н. — к.п.н., инженер, Ладаний Д. В. — студент, Богданов Е. А. — младший научный сотрудник].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МЭМС — микроэлектромеханическая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, A*STAR — институт микроэлектроники в Сингапуре, GPRS — надстройка над технологией мобильной связи GSM, осуществляющая пакетную передачу данных. GPRS позволяет пользователю сети сотовой связи производить обмен данными с другими устройствами в сети GSM и с внешними сетями, в том числе Интернет. GSM — глобальный стандарт цифровой мобильной сотовой связи, с разделением каналов по времени и частоте, Wi-Fi — беспроводная сеть стандартов передачи цифровых потоков данных по радиоканалам, В — вольт, единица измерения электрического потенциала, разности потенциалов, электрического напряжения и электродвижущей силы (СИ), Вт — ватт, единица измерения мощности (СИ), Гц — герц, единица частоты периодических процессов (например, колебаний; $1 \text{ Гц} = 1 \text{ с}^{-1}$; МГц — мегагерц (10^6 Гц) (СИ), мм рт.ст. — миллиметр ртутного столба, внесистемная единица измерения давления ($1 \text{ мм рт.ст.} = 101325 / 760 \approx 133,3223684 \text{ Па}$) (СИ), Па — паскаль, единица измерения давления (СИ), пФ — пикофарад (Фарад — единица измерения электрической емкости ($1 \text{ фарад} = \text{емкости конденсатора, при которой заряд } 1 \text{ кулон создает между его обкладками напряжение } 1 \text{ вольт}$) (СИ).

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — широко распространенное заболевание, один из самых распространенных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности во всем мире, регистрируемое у 30-40% взрослого населения планеты, причем, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, эти цифры будут увеличиваться, и к 2025г число людей с АГ достигнет 1,6 млрд. человек [1-3]. Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском ССЗ непрерывна и постоянна, при этом уровень АД прямо пропорционален риску развития ССЗ. Именно поэтому принимаются активные меры по раннему выявлению повышенного АД, предупреждению возникновения АГ, снижению уровня факторов риска ее развития. При этом разрабатываются новые методы лечения, изучаются механизмы действия антигипертензивных препаратов, совершенствуются диагностика и тактика ведения больных. Все эти мероприятия, в конечном счете, направлены на профилактику развития сердечно-сосудистых катастроф, главным образом инфаркта миокарда и инсульта, увеличение продолжительности жизни населения.

Россия относится к странам с высокой частотой АГ, которая с середины 90-х годов прошлого века составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% среди женщин. Согласно результатам мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ, проводимого в рамках целевой федеральной программы “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии в России”, за последние 10-15 лет эпидемиологическая ситуация, связанная с АГ, не изменилась. В 2004г и 2006г распространенность АГ по-прежнему составляла 39% у мужчин и 41% у женщин, т.е. ~42,5 млн. человек [3-6]. Тому есть много причин. С одной стороны, непонимание серьезности проблем самими больными и их низкая приверженность лечению, которая при АГ не превышает 30%. С другой стороны, невозможность учитывать столь важные суточные ритмы изменения АД, которые определяют развитие инсультов и инфарктов в утренние часы. Наконец, вечная проблема квалифицированных кадров, которая в модели современного здравоохранения вряд ли может быть решена. Все это свидетельствует о невозможности решить эту проблему имеющимися организационными или медицинскими средствами.

Технологичным путем решения этой глобальной проблемы может стать создание устройства

с имплантированным биосенсором для постоянного дистанционного мониторинга АД у людей, относящихся к группам высокого риска по развитию опасных социально значимых ССЗ.

Методы измерения АД подразделяются на прямые и косвенные, а также на инвазивные и неинвазивные. Прямое измерение АД (внутрисосудистого АД) является максимально точной методикой. Однако оно связано с риском развития тромбообразования и иных осложнений, что ограничивает область применения прямого метода измерений АД операционными и отделениями интенсивной терапии.

Особенностью рынка устройств, предназначенных для мониторинга ССЗ, является крайняя ограниченность предлагаемых решений. В настоящее время для персонального мониторинга используются в основном наружные устройства, построенные на принципе тонометра Короткова, позволяющие обеспечивать лишь эпизодический контроль, осуществляемый в большинстве случаев по инициативе пациента в случае появления клинических признаков высокого АД. Измерение АД врачом, увы, чаще преследует административные, а не лечебные цели, да и попасть на прием к специалисту во многих регионах РФ не просто.

Использование имплантируемых устройств в практическом здравоохранении в настоящее время широко обсуждается. Этому способствует как углубление представлений о патофизиологии самого заболевания, так и бурное развитие медицинской техники созданию миниатюрных инвазивных систем. Возможно, что сегодня подобного рода предложения встретят много оппонентов. Когда-то это случилось и с водителями ритма для больных с сердечными аритмиями. Сегодня этот метод отнесен к высокотехнологичным и финансируется бюджетами разных уровней. Ежегодно в стране устанавливаются тысячи пейсмекеров, позволяющих сохранять жизнь россиянам, а имен оппонентов уже никто и не помнит.

Таким образом, разработка имплантируемого биосенсора для эффективного и безопасного постоянного дистанционного мониторинга АД и своевременной диагностики нарушений работы сердечно-сосудистой системы (ССС) является актуальной задачей. Поэтому целью настоящей работы стал анализ мировой литературы и патентной проработки данных о новейших методах инвазивного мониторинга состояния ССС с регистрацией уровня АД для создания устройства постоянного инвазив-

ного дистанционного мониторинга критических изменений показателей ССС у пациентов с сосудистой коморбидностью.

Разрабатываемые мировые технические решения по инвазивному определению АД

Анализ новейших мировых решений в этой области продемонстрировал их ограниченность. Однако, учитывая возросший интерес медиков к этой проблеме и технический прогресс, предвещают значительное увеличение выпуска подобных устройств в среднесрочной перспективе.

Наиболее известным среди новейших технических разработок по измерению АД является CardioMEMS (система мониторинга для больных с сердечной недостаточностью CardioMEMS, США) [7]. Оно определяет уровень давления в легочной артерии пациента и передает эти сведения по беспроводной связи в централизованную базу данных, причем врачи получают к ней доступ через специальный сайт [8]. Электромеханический датчик этого устройства изготовлен по технологии микроэлектромеханических систем (МЭМС) и имеет размеры 3,5х2х15 мм. Анкерные петли из нитинола (немагнитного никель-титанового сплава) удерживают прибор в артерии, где он не мешает кровотоку. Основными преимуществами устройства, по мнению разработчиков, являются относительно простая имплантация с помощью катетеризации правых отделов сердца и отсутствие внешних источников питания, которое производится от внешней антенны, прикрепленной на теле пациента. В 2010г проводилось исследование дистанционного мониторинга 1600 пациентов с хронической сердечной недостаточностью функциональный класс (ФК) III (NYHA). Через 6 мес. отмечено снижение экстренных госпитализаций на 39%, однако снижение смертности не установлено [7, 9]. Важно отметить, что сведения о внутриартериальных осложнениях авторы не учитывали. Основными недостатками датчика являются зависимость от положения пациента (необходимо проводить измерения только в горизонтальном положении пациента), термозависимость, неточность при изменении веса, одышке, отсутствие возможности регистрации нескольких параметров ССС. Ограничивает широкое клиническое применение этого устройства опасность тромбозов (имплантация датчика внутрь крупного сосуда, легочную артерию), а также высокая стоимость (15 тыс. \$, включая расходы на госпитализацию и имплантацию).

Ученые института микроэлектроники A*STAR (Сингапур) разработали в 2012г беспроводной пассивный датчик мониторинга АД [10, 11]. Имплантат встраивается в искусственный сосуд, и питается от портативного внешнего регистратора, который использует индуктивный метод

связи для беспроводной передачи энергии (две миниатюрные катушки в сочетании с увеличенным звуковым усилителем). Отсутствие элемента питания и малое потребление (21,6 мкВт) являются достоинствами устройства. В настоящее время создан прототип устройства, протестированного с тканью толщиной в 5 см. При этом установлена чувствительность к определению давления с разрешением 1172 Па. При этом разработчики заявляют о возможности измерения только АД без других параметров работы ССС. В 2014г был запланирован старт экспериментального исследования на животных [12], однако его результаты пока не опубликованы, что не позволяет судить о недостатках и безопасности метода.

Другим нестандартным решением стало разрабатываемое в настоящее время в Стэнфордском университете (группа Интегрированных биомедицинских систем) имплантируемое устройство, работающее без проводов и батарей в крови человека [13]. Это автономный имплантат, размером с булавочную головку (3х4 мм), антенной 2х2 мм, мощностью 2 Вт и частотой 1,86 Гц без батарейки, способный двигаться внутри сосудистого русла со скоростью 0,53 см/сек, передавая данные о состоянии внутрисосудистого гомеостаза. Устройство находится на стадии научно-исследовательских работ, поэтому точная область применения, а также недостатки пока не установлены.

Из других незарегистрированных новейших технических решений представляет интерес имплантируемая сенсорная система беспроводного мониторинга пациентов с АГ [14]. Эта система представляет собой имплантируемый в бедренную артерию датчик для прямого измерения АД и подкожно телеметрический блок, который беспроводным способом подключен к носимому блоку, выполняющему функции считывания информации с датчика, его управления, записи и визуализации результатов измерений и энергообеспечения всей системы. Система позволяет производить прямое измерение АД в потоке крови в диапазоне 30-300 мм рт.ст. с точностью $\pm 1,0$ мм рт.ст. с частотой дискретизации сигнала 30 Гц и, кроме этого, дополнительно измерять температуру в диапазоне 15-45 °C и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Основными недостатками устройства являются большой размер биосенсора (5,6х0,7 мм), вес носимого блока, малое расстояние беспроводного соединения (до 10 см), невозможность оценки состояния сосудистой стенки и, самое главное, опасность внутриартериального тромбоза вследствие внутриартериальной имплантации. Рекомендованная область применения — ургентная медицина с кратковременным контролем за функционированием ССС. Проведены первые успешные доклинические исследования этой системы (датчик имплантировали 5 овцам на 3-5 сут.).

Новейшей работой, демонстрирующей возможность применения метода косвенного (оптического) измерения АД является работа [15]. В состав имплантируемой сенсорной системы входит оптический узел для регистрации фотоплетизмограмм, закрепленный на артерии и одного из двух электрокардиографических электродов, расположенный подкожно, вблизи оптической части сенсора. Физические принципы, используемые для регистрации АД, — зависимость скорости распространения пульсовой волны давления крови по сосудам от уровня давления, при этом сенсор имплантируется на сонную артерию диаметром 4–5 мм. Кроме функции измерения давления система позволяет регистрировать электрокардиограмму, ЧСС, насыщенность крови кислородом, концентрации карбокси- и метгемоглобина, изменения в скорости распространения пульсовой волны. В результате исследования данной системы на одной свинье, находящейся под наркозом, выявлены недостатки в виде необходимости индивидуальной калибровки сенсора после его имплантации и погрешность измерения АД в 6 мм рт.ст. Основными недостатками метода является необходимость проведения сложной операции по установке оптической части сенсора, место имплантации — сонная артерия, повреждение которой чревато инсультом, отсутствует возможность беспроводной связи с персональным компьютером, мобильным телефоном, зависимость от положения — нет данных о работе прибора на движущихся биологических объектах.

Авторская российская разработка устройства для длительного инвазивного дистанционного контроля состояния и критических изменений ССС у пациентов с коморбидностью

Тесное сотрудничество команды медицинских и технических специалистов из разных организаций, в т.ч., на площадке ООО “Медицинские технологии”, привело к разработке технического решения для создания инвазивного биосенсора постоянного дистанционного мониторинга функционального состояния ССС, в частности, АД, с функцией оповещения о критических изменениях в ССС. Передача результатов на внешнее устройство (трансмисмиттер) для непрерывной трансляции данных на сервер медицинского учреждения в режиме реального времени использует сотовые каналы связи.

Создан макет системы, состоящей из конденсатора переменной емкости с измеренной базовой емкостью, составляющей 4 пФ и радиочастотного модуля, предназначенного для работы в полосе 433 МГц. Этот диапазон частот предназначен для передачи данных на трансмиттер. Беспроводная передача электропитания осуществляется на частоте 13,56 МГц. Отклик АД моделируется путем измене-

ния переменной емкости на несколько пФ относительно опорной емкости. Время для достижения порогового значения триггера Шмитта прямо пропорционально емкости конденсатора, следовательно, для переменного и опорного конденсаторов время будет разным. Это необходимо для конвертации сигнала в импульс в модуле интерфейса датчика. Далее сигнал оцифровывается и передается в виде импульса на внешнее устройство (трансмисмиттер) или сохраняется в памяти имплантата.

В качестве устройства для измерения АД служит твердотельный имплантируемый емкостной датчик давления. Данное устройство представляет собой резонансный контур, состоящий из осциллятора с чувствительным к изменению давления элементом (гибким конденсатором). Емкость датчика АД является функцией давления окружающей среды, в которой он находится. Имплантированный чип соединен с внешним приемо-передающим устройством (радио-трансмисмиттером). По изменению резонансной частоты между трансмиттером и имплантатом можно сделать вывод о состоянии АД пациента. Разрабатывается реализация мультипараметричности регистрируемых физиологических значений, не только систолическое, диастолическое и пульсовое АД, но и ритм сердечных сокращений и ЧСС, скорость передачи пульсовой волны. Для этого датчик (биосенсор) мониторинга физиологических параметров ССС должен включать в себя несколько (не менее двух) чувствительных элементов.

Датчик АД создан по технологии изготовления МЭМС, обеспечивающей миниатюризацию компонентов. Благодаря своим размерам, имплантация микродатчика для мониторинга физиологических параметров ССС малоинвазивная. Трансмисмиттер, осуществляющий регистрацию, первичную обработку и вычисление физиологических параметров ССС, будет оборудован необходимым набором интерфейсов для передачи цифровых данных на компьютер лечебно-профилактического учреждения и/или лечащего врача. Будут использованы такие сетевые системы связи как WiFi или GPRS (General Packet Radio Service) — пакетная радиосвязь общего пользования, представляющая надстройку над технологией мобильной связи GSM, осуществляющая пакетную передачу данных. GPRS позволит пользователю мобильного устройства производить обмен данными с другими устройствами в сети GSM и с внешними сетями, в т.ч. Интернет. Кабельная линия USB позволит передать данные на компьютер лечебно-профилактического учреждения и/или лечащего врача и, при необходимости, осуществить заряд аккумулятора трансмиттера.

Проведено исследование конвертирования полученных данных в мм рт.ст. Для эксперимента был использован макет датчика АД, подключенный к блоку питания через индуктор. Выходное напря-

жение составляло 5 В. Для получения временной развертки сигнала использовался цифровой осциллограф. Были измерены емкостные значения в диапазоне 4–20 пФ. Значение опорного конденсатора равнялось 5 пФ, результирующая частота осцилляторов составила 1 кГц. Для проверки и тестирования емкостно-временной цепи импульс передавался на приемник.

Таким образом, результаты технических испытаний говорят о том, что длина сигнала меняется в зависимости от изменения емкости конденсатора, и может быть конвертирована в мм рт.ст. для измерения изменения АД.

Заключение

Очевидно значение АД как основного предиктора развития сердечно-сосудистых катастроф, что объясняет интерес к созданию устройств для постоянного дистанционного мониторинга АД у людей, относящихся к группам высокого риска. Представленные новейшие мировые разработки для длительной диагностики состояния ССС, главным образом контроля уровня АД, демонстрируют возможность реализации медико-социальных запросов. Анализ слабых и сильных сторон новейших разработок таких систем и результаты исследований свидетельствуют о перспективности раз-

рабатываемого российского макета системы, в которой реализован метод беспроводной передачи сигнала и электропитания. Первые успешные результаты испытаний отечественного макета емкостного датчика АД, изменяющего длину сигнала за счет имитированного изменения давления, позволяют сделать следующий шаг исследования эффективности и безопасности на животных. Предполагается, что подобное устройство в режиме реального времени будет непрерывно регистрировать информацию о состоянии ССС человека. При критических изменениях АД предусмотрены сигналы оповещения о необходимости принятия медицинских решений, в т.ч. оказания экстренной помощи. Это позволит повысить эффективность профилактической и медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией, увеличит продолжительность жизни населения, сократив при этом затраты бюджета, и не потребует дополнительного привлечения к программе диспансерного наблюдения высококвалифицированных специалистов.

Благодарности. Работа проводится при финансовой поддержке государства в лице Министерства образования и науки Российской Федерации (грант 2014-14-579-0084-6272).

Литература

- Young J. The global epidemiology of heart failure. Medical Clinics of North America 2004; 88: 1135-43.
- Roger VL, Grenfell R, Lee R, et al. The hidden epidemic of hypertension. Heart Lung Circ. 2014; 23(4): 381-3.
- Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(1): 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(1): 3-7).
- Oganov RG. Unfulfilled expectations and paradoxes of Preventive Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(7): 4-9. Russian (Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(7): 4-9).
- Oganov RG, Belenkov YN. Cardiology. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2010; 1232 p. Russian (Оганов Р.Г., Беленков Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 1232 с).
- Oganov RG, Kalinina AM, Shalnova SA. Prevention of cardiovascular diseases. Guidance of a specialist library. M.: GEOTAR-Media, 2009; 216 p. Russian (Оганов Р.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство, Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 216 с).
- St. Jude Medical acquires CardioMEMS and announces FDA approval of heart failure (HF) monitoring technology. Date Views 10.06.2014 www.cardiomems.com/content.asp?display=news&view=20.
- The CardioMEMS Champion™ HF Monitoring System for Patients with NYHA Class III Heart Failure Executive Summary for the Circulatory Systems Device Panel Advisory Committee. (8 December 2011). Date Views 25.06.2014 www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM281514.pdf.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al.; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011; 377(9766): 658-66.
- No batteries required. Microscale medical sensors inserted under the skin can be powered wirelessly by an external handheld receiver. (Published online 27 March 2013). Date Views 25.08.2014. www.research.a-star.edu.sg/research/6651.
- Wireless device powers implanted blood-pressure sensor, eliminating batteries. (Published online 29 March 2013). Date Views 25.08.2014. www.kurzweilai.net/wireless-device-powers-implanted-blood-pressure-sensor-eliminating-batteries
- Cheong JH, Ng SS, Liu X, et al. An inductively powered implantable blood flow sensor microsystem for vascular grafts. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2012; 59(9):2466-75.
- Pivonka D, Yakovlev A, Poon F, Meng T. A mm-Sized Wirelessly Powered and Remotely Controlled Locomotive Implant. (Published online May 2013). Date Views 17.08.2014 www.stanford.edu/~adapoon/papers/tbcas12.pdf.
- Cleven NJ, Müntjes JA, Fassbender H, et al. A novel fully implantable wireless sensor system for monitoring hypertension patients. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2012; 59(11): 3124-30.
- Fiala J, Bingger P, Ruh D, et al. An implantable optical blood pressure sensor based on pulse transit time. Biomedical Microdevices. 2013; 15(1): 73-81.

К вопросам течения и прогноза кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом

Марданов Б. У., Мамедов М. Н., Ахмедова Э. Б., Оганов Р. Г.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена вопросам, касающимся особенностей течения отдельных заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Проведен обзор многоцентровых, клинических и экспериментальных исследований, где показано, что сопряженное течение СД способствует значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности в сравнении с больными без СД. Доказана взаимосвязь между гипергликемией, сократительной функцией и электрической нестабильностью миокарда. При этом отмечены гендерные различия в течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД, а также прогнозе у больных. Вместе с тем, сохраняется ряд вопросов, касающихся клинической распространенности СД-2 среди больных ССЗ, течения отдельных нозологических форм (стабильная и нестабильная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сер-

дечная недостаточность) на фоне гипергликемии, особенностей прогноза больных ССЗ, сопряженных с СД, в т.ч. во взаимосвязи с полом. Малоизученными остаются также проблема нарушений ритма сердца у больных СД, а также влияние вида терапии на качество и продолжительность жизни больных с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 83–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-83-89>

Поступила 20/11-2014

Принята к публикации 04/12-2014

Following the problem of prognosis and course of cardiovascular diseases and diabetes

Mardanov B. U., Mamedov M. N., Akhmedova E. B., Oganov R. G.

FSBI State Scientific-Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare. Moscow, Russia

The article takes into consideration the issues related to the specifics of clinical course of some cardiovascular diseases in diabetes mellitus patients 2nd type (DM2). The review of multicenter clinical and experimental studies has been done, where it was shown that comorbidity with DM leads to the significant increase of cardiovascular mortality comparing to those without DM. The interrelation of hyperglycemia, contractility and electrical instability of myocardium is shown. Also the gender differences are highlighted in clinical course, as in prognosis. By the way, some questions remain unanswered about clinical prevalence of DM2 among CVD patients, as about clinical course of some nosological

forms (stable and unstable ischemic heart disease, myocardial infarction, chronic heart failure) at the background of hyperglycemia, specifics of CVD with DM prognosis, including gender specifics. Understudied are the problem of rhythm disorders in DM and the influence of therapy on quality and duration of life in patients with comorbidities.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, complications, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 83–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-83-89>

ДИ — доверительный интервал, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ[↓]ST — инфаркт миокарда без подъема ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН-ССФ — сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Сердечно-сосудистые последствия сахарного диабета (СД): обзор международных исследований

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в т.ч. трудоспособного возраста. В последнее время уделяется все больше внимания проблеме коморбидности больных ССЗ, в частности — сопутствующего СД. Согласно данным Международной феде-

рации диабета (IDF) на 2011г у ~360 млн. человек был выявлен СД, среди которых 95% — СД 2 типа (СД-2). Этот показатель прогрессивно увеличивается с прогнозом в 552 млн. человек к 2030г [1]. Будучи распространенным “социальным” заболеванием, СД рассматривается и как фактор риска (ФР) развития ССЗ, так и значительно отягощающий их течение [2, 3]. У больных СД риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше по сравне-

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

[Марданов Б. У.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Ахмедова Э. Б. — м.н.с. лаборатории, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний].

нию с лицами с нормальным гликемическим профилем, при этом первые характеризуются также более низкой выживаемостью [4]. Одно из первых весомых подтверждений роли СД как ФР возникновения ССЗ было получено при анализе результатов знаменитого Фремингемского исследования. Показано, что ежегодная заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями составляла 76 и 65 случаев на 1 тыс. пациентов с СД — мужчин и женщин, соответственно, что превышало аналогичные показатели у лиц без СД в 2,2 раза у мужчин, и в 3,7 раза у женщин [5]. Убедительные данные о значении гипергликемии как независимого ФР были получены в исследовании San Antonio Heart Study, где была отмечена прямая взаимосвязь между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью. В этом исследовании больные СД с высокими значениями глюкозы натошак имели риск сердечно-сосудистой смертности в 4,7 раза выше, чем пациенты с скорректированным уровнем гликемии. Данное повышение риска сохранялось с учетом поправки на остальные потенциальные ФР [6]. Влияние СД на смертность больных ишемической болезнью сердца (ИБС) демонстрирует мета-анализ 37 проспективных, когортных исследований (n=447064 больных), который показал более высокий показатель летальности при наличии СД, чем без него — 5,4 и 1,6%, соответственно [7]. Изучали влияние СД на развитие субклинического повреждения миокарда путем двукратного определения титров Тропонина Т высокочувствительным методом [8]. Анализировались данные 9331 пациента, включенных в исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) без СД, с пре- и СД, при отсутствии установленной ИБС, в т.ч. признаков ишемии миокарда по электрокардиограмме (ЭКГ). Было доказано, что у 11% больных СД-2 в последующие 6 лет наблюдения отмечался рост концентраций кардиоспецифического фермента. При этом данная категория больных характеризовалась достоверным превалянием частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) (ОР — 6,37), ИБС (ОР — 3,84) и смертности (ОР — 4,36) [8].

Острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ) и СД

Результаты исследований, посвященных проблеме изучения клинических особенностей острых коронарных состояний при сочетании с СД, показывают существование достаточно тесной взаимосвязи между течением и исходом, в частности ИМ и уровнем гипергликемии как на стационарном этапе, так и при длительном периоде наблюдения [9].

Гипотеза о влиянии гипергликемии на исходы ИМ была подтверждена результатами крупного исследования VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), в которое были вклю-

чены 14703 пациента с ИМ, рандомизированных в группы в зависимости от наличия сопутствующего СД. В отдельную группу были объединены пациенты с впервые выявленным СД, диагноз которого был установлен в среднем в сроки 4,9 сут после развития ИМ. Дизайн настоящего исследования предполагал изучение исходов ИМ в зависимости от уровня глюкозы в крови в остром периоде заболевания. У пациентов с ИМ и впервые выявленным СД исходы заболевания оказались достоверно хуже, чем у пациентов без СД. Полученные результаты авторы объясняют возможным повреждающим действием острой гипергликемии, которая имела место у этой группы пациентов [10]. Влияние СД на отдаленный прогноз больных доказано по результатам мета-анализа известного британского 30-летнего исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Анализ данных по 1967 больным показал, что у 326 (16,6%) из них имел место мало или бессимптомный ИМ. Эти больные отличались более старшим возрастом, а также среди них преобладали лица женского пола и не курящие. Характерно также, что среднее АД в группе больных ИМ было выше, несмотря на более агрессивную антигипертензивную терапию, при превалянии микрососудистых осложнений. Делается вывод — у 1 из 6 больных, включенных в исследование UKPDS, имел место бессимптомный ИМ. При этом, наличие данного состояния независимо коррелировало с развитием в дальнейшем фатального ИМ и увеличения показателя смертности от всех причин [11]. Путем анализа результатов ретроспективного когортного исследования (>118 тыс. пациентов), изучали 30-суточную и 1-летнюю смертность больных острым ИМ на фоне СД. Было показано достоверное преваляние частоты развития обеих конечных точек у больных, страдающих СД по сравнению с пациентами без СД. Показатель смертности от ИМ у больных СД, находившихся на терапии инсулином, оказался выше, чем у больных, которые контролировали гликемию пероральными сахароснижающими препаратами [12]. Несколько схожие данные, касающиеся выбора медикаментозной тактики коррекции гипергликемии в первые сут ОКС, получены в другом исследовании с участием 5974 больных с и без СД и уровнем глюкозы крови при госпитализации ≥ 11 ммоль/л. Показано, что внутривенные инфузии инсулина оказывали положительный эффект в отношении выживаемости только у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) и не известным ранее СД. Применение же подобной тактики контроля гликемии у больных ИМ $\uparrow$ ST и установленным СД не имело преимуществ в сравнении с рутинными методами коррекции. И, наконец, использование внутривенных инфузий инсулина

у больных ИМ без подъема ST (ИМ↓ST), наоборот, снижало их выживаемость вне зависимости от наличия/отсутствия СД [13].

В рамках исследования Cooperative Cardiovascular Project (США) анализировали прогноз больных ИМ с СД и без него в зависимости от уровня гликемии при поступлении. Проведен анализ 141680 пациентов за период 1994-1996гг. Удельный вес больных с выраженной гипергликемией (>240 мг/дл) составил 26%. Пациентов анализировали в различных группах в зависимости от уровня глюкозы: ≤ 110 ; 110-140; 140-170; 170-240 и ≥ 240 мг/дл. Выявлено, что смертность в течение 30 сут. среди больных СД и гликемией >240 мг/дл составила 24%, в то время как у пациентов с выраженной гипергликемией при поступлении, но без установленного ранее СД данный показатель был равен 39% ($p<0,001$). Многофакторный анализ показал, что показатель 30-суточной летальности для больных, без диагностированного ранее СД повышался практически для всех уровней глюкозы крови, в то время как у больных с установленным СД — только при значениях ≥ 240 мг/дл. Показатель 1-летней смертности межгрупповых различий не выявил [9]. Значения гликемии при поступлении выделены в качестве независимого предиктора смерти больных с ОКС по результатам проведенного голландскими учеными исследования. Было показано, что увеличение концентрации сахара крови на 1 ммоль/л (при исходных значениях >9 ммоль/л) способствует увеличению риска смерти на 10%. При этом показатели 30-суточной летальности среди больных с СД и без СД, соответственно, составили 16,8% и 5,2%, соответственно [14].

Влияние СД на отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ, изучалось в другом проспективном исследовании. Анализировались данные 1935 больных, госпитализированных в 45 медицинских центрах. У 21% больных имел место установленный СД. 320 (17%) больных умерли в течение среднесрочного периода наблюдения (3,7 лет). Наличие сопутствующего СД способствовало достоверному увеличению риска развития летальных исходов (ОР — 2,4; 95% ДИ 1,9-3,0). Прогностическая значимость СД не зависела от курения, возраста, проведения тромболиза, вида гипогликемической терапии, но риск смерти, ассоциированный с СД, оказался достоверно выше у лиц женского пола — ОР 2,7 vs 1,3 ($p=0,01$) [15].

Относительно механизмов негативного влияния СД на течение ИМ можно отметить следующее. В экспериментальных исследованиях доказано повреждающее действие гипергликемии на эндотелиальную функцию, развитие коллатерального кровообращения, а также повышение микроваскулярной дисфункции [16]. Острая гипергликемия также может ухудшать коагуляционные свойства крови, повышая

склонность к тромбообразованию [17]. Исследователи из научного центра здоровья (Оклахома, США) на культуре клеток пупочной вены показали, что высокая концентрация глюкозы может являться триггером апоптоза. В дальнейшем они доказали свою гипотезу и на моделях мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД [18]. Вместе с тем ряд исследований подчеркивают клиническую и прогностическую значимость обратного состояния, а именно — гипогликемии у больных СД и острым повреждением миокарда. Известно, что гипогликемические состояния ведут к развитию гиперкатехоламинемии, которая вызывает повреждение миокарда в большей степени, чем гипергликемия [2]. О негативном воздействии выраженной гипогликемии на течение ИМ у больных СД также говорят результаты других исследований, в соответствии с которыми у таких больных могут развиваться фатальные аритмические осложнения, такие как фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия. Негативное влияние выраженной, особенно ятрогенной гипогликемии на сократительную способность миокарда было отмечено при введении неадекватных доз инсулина во время инсулинотерапии больных СД [19]. Неоднозначность в вопросе о возможных механизмах влияния гипер- и гипогликемии на течение ИМ у больных СД поддерживает интерес исследователей к дальнейшему изучению данного вопроса.

Нарушения ритма у пациентов СД: возможные механизмы и прогноз

Будучи заболеванием с широким спектром влияния, СД также оказывает действие на электрофизиологические процессы у больных заболеваниями сердца. Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий достоверно чаще встречались у больных ИБС и СД с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<7\%$, а также с более частым развитием гипогликемических состояний. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипогликемия является провоцирующим фактором, прежде всего, суправентрикулярных аритмий. Среди больных с показателями гликемии <4 ммоль/л по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ только у 23,3% пациентов наблюдались единичные предсердные или желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), а у 72,7% — различные суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма ($p<0,001$). Среди последних достоверно чаще (68,8%) наблюдалась ФП, у 18,8% — другие виды суправентрикулярных тахикардий и только у 12,4% были зарегистрированы ЖЭ высоких градаций. Приведенные данные подтвердили предположение авторов о существовании взаимосвязи между показателями гликемии и нарушениями сердечного ритма. Напротив, повышение уровня $HbA_{1c} >8,5\%$ сопровождалось увеличением желудочковой аритмии, что отражалось в статистически значимых различиях по относительным показателям и положительной корреляции

уровня HbA_{1c} с количеством ЖЭ ($r=-0,918$; $p<0,03$). Среди пациентов с уровнем HbA_{1c} 7-8,5% были отмечены более прогностически и гемодинамически благоприятные наджелудочковые аритмии, а также наименьшее число лиц с нестабильным течением ИБС. На основании полученных результатов, авторы полагают, что состояние гипогликемии может способствовать более тяжелому течению ИБС, а в плане нарушений ритма сердца — вызывать в большей степени суправентрикулярные аритмии. Тогда как гипергликемия в основном влияет на возникновение желудочковых аритмий [20].

Взаимосвязь компенсации СД и ЭКГ изменений показана в результатах других исследований [21, 22]. Уровни гликемии $<3,9$ ммоль/л способствовали учащению регистрации ишемических эпизодов по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, а также достоверному увеличению длительности интервала QT и связанных с ней нарушений ритма сердца у больных, в т.ч. СД 1 типа. Гипогликемия, возможно компенсаторно активирует симпатoadреналовую систему, и как следствие — гиперкатехоламинемия, что может вызывать патологические изменения в миокарде, которые, в свою очередь, приводят к возникновению аритмий. Другим механизмом развития нарушений ритма сердца при гипогликемии можно рассматривать негативное влияние последней (в особенности остро развившейся) на миокардиальный кровоток [23]. Но с другой стороны, длительная гипергликемия также способна вызывать нарушения сердечного ритма, особенно рецидивирующие тахикардии, развитие которых обусловлено аномальным автоматизмом [24]. Гипергликемия наряду с накоплением продуктов метаболического дисбаланса при СД может являться причиной нарушения функций клеточных мембран. Это в свою очередь приводит к дисбалансу электролитов и молекул воды, что является причиной изменения потенциала покоя, процессов деполяризации и реполяризации, что в свою очередь служит основой для развития эктопических очагов и нарушений проводимости [25]. Важной особенностью этих аритмий является их возникновение на фоне декомпенсации СД-2 и дестабилизации состояния больного. Финские исследователи изучали особенности параметров холтеровского мониторирования у больных СД. В течение 3-12 мес. после проведения коронароангиографии был обследован 1001 больной, из которых 526 имели СД. Анализировали турбулентность сердечного ритма и альтернацию зубца Т как мощных предикторов, в т.ч. фатальной аритмии у больных ИБС. Достоверное превалирование нарушений указанных параметров отмечалось у больных ИБС и СД — 58% vs 24% ($p<0,001$) и при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<50\%$ [26]. Взаимосвязь между нарушенной толерантностью к глюкозе, СД и развитием внезапной сердечной смерти изучали

в рамках исследования Honolulu Heart Program. Анализировалась внезапная смерть в течение 1-24 часов после появления острых симптомов. Отношение рисков смерти в течение 24 ч с поправками на индекс массы тела, гипертрофию ЛЖ, липидный спектр, гипертонию, курение у больных с высокими нормальными значениями гликемии (151-224 мг/дл), бессимптомной гипергликемией (>225 мг/дл) и СД в сравнении с лицами без СД составило 1,59, 2,22 и 2,76, соответственно, (все $p<0,05$). Подобная взаимосвязь выявлена и при анализе развития внезапной смерти в течение 1 ч. Наличие более сильной связи между СД и внезапной смертью в течение 1 ч, авторы связывают с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у этой категории больных, нежели коронаротромбозом [27]. Было проведено интересное с патогенетической точки зрения исследование (2012). Основываясь на гипотезе, что длительная ФП, приводя к микротромбозам, капиллярной недостаточности и как следствие — системному воспалению, в т.ч. поджелудочной железы, может способствовать развитию СД. Наблюдение за 40494 больными, из которых 29% страдали постоянной формой ФП, показало, что случаи вновь выявленного СД достоверно превалировали именно в группе с нарушением ритма сердца — 18,3% vs 13,2% ($p<0,01$) [28].

На моделях трансгенных мышей с помощью имплантируемой ЭКГ телеметрии попытались объяснить причину развития аритмий при гипергликемии. Увеличение внутриклеточной концентрации липидов в кардиомиоцитах и гиперэкспрессия рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом, наблюдаемые у больных СД и ожирением, приводят к удлинению интервала QT и ассоциированных с ним спонтанных желудочковых аритмий, в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [29]. Канадские исследователи изучали частоту и характер желудочковой аритмии во взаимосвязи с электролитным балансом у 750 больных >18 лет, жителей провинции Квебек. Результаты показали более чем двукратное превалирование частоты желудочковой аритмии у больных с концентрацией Mg плазмы $<0,7$ ммоль/л по сравнению с пациентами без гипомagneмиемии — 50% vs 21% ($p<0,015$). При этом у всех больных с гипомagneмиемией и ЖЭ имел место СД. Многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст, ожирение, употребление алкоголя, курение, прием антигипертензивных и липид-снижающих препаратов показал, что риск развития аритмии среди больных СД и концентрацией Mg $>0,7$ ммоль/л составил 0,24 (95%, ДИ: 0,06-0,98; $p=0,046$) [30].

Сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность

СД достаточно часто приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН),

как сопряженной с АГ и ИБС, так и в результате непосредственного влияния на функцию и морфологию сердца [31]. Среди этиологических факторов ХСН СД-2 делит 3-4 место с хронической обструктивной болезнью легких согласно Национальным рекомендациям ВНОК/ОССН третьего пересмотра [32]. Известно, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз у мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных СД составляет от 10% до 22%, что в 4 раза превышает распространенность в общей популяции [33]. В результатах опубликованного исследования, в которое были включены 210 больных ИМ, показано, что гипергликемия, возникающая в первые 24 ч заболевания, ассоциируется с развитием дисфункции ЛЖ, что является мощным предиктором худшего длительного прогноза за счет развития тяжелой СН. Многофакторный анализ показал, что гипергликемия в первые 24 ч заболевания является независимым ФР развития дисфункции ЛЖ и, соответственно, развития ХСН и неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ [26]. Сравнительно недавно были опубликованы результаты крупного, шведского регистра госпитальных выписок и случаев смерти. Приведены данные по 404480 пациентам, госпитализированным по причине ХСН с 1987г по 2004г, 73153 (18%) из которых страдали СД. Показатель 3-летней смертности у больных ХСН и СД оказался на 28% выше. При этом этот параметр для мужчин с СД и <65 лет оказался практически вдвое меньше сравнительно больных >65 лет [34].

При оценке глобальной сократимости ЛЖ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 4998 больных 45-84 лет без клинических признаков ИБС. 13% пациентов имели нарушенную толерантность к глюкозе, 12% — СД. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием СД и снижением фракции укорочения ЛЖ, в последующем в 96 случаях развивалась ХСН, на основании чего высказано предположение, что можно в качестве предиктора развития диабетической кардиомиопатии рассматривать именно фракцию укорочения, нежели ФВ и массу миокарда ЛЖ [35]. Впечатляющие результаты получены в крупном исследовании, где изучалась взаимосвязь контроля гипергликемии и развития ХСН у больных СД. Регистр стартовал в 1994г с включением 48858 больных СД (преимущественно СД-2) обоих полов >19 лет без известного анамнеза ХСН. Первичными конечными точками исследования явились случаи госпитализации по причине СН, а также смерти по всем и ХСН причинам. После проведения анализа с поправкой на ряд факторов, в т.ч. возраст, пол, гипертонию, ожирение, прием алкоголя, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторов, а также случаи интрамураль-

ного ИМ выявлено, что прирост концентрации HbA_{1c} на каждые 1% способствовал увеличению риска ХСН на 8%. А уровни $HbA_{1c} \geq 10$ относительно значений $HbA_{1c} < 7$, характеризовались увеличением риска развития ХСН в 1,56 раз [36]. В рамках исследования RELAX изучалась клиничко-функциональная характеристика больных ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ (СН-ССФ). Соотношение больных с и без СД составило 93 и 123, соответственно. Показано, что больные СД характеризовались сравнительно низким индексом пикового потребления кислорода и дистанцией теста 6-минутной ходьбы, сопровождавшихся превалированием количества госпитализаций по сердечно-сосудистым и ренальным причинам. Выявлены межгрупповые различия также в гуморальных показателях. У больных с СН-ССФ и СД концентрация Цистатина С, С-реактивного протеина и Галектина-3, являющегося маркером окислительного стресса, оказалась достоверно выше сравнительно больных без СД. Полученные результаты демонстрируют вклад СД в развитие и течение ХСН-ССФ [37]. В качестве основных причин развития ХСН у больных СД рассматриваются 2 механизма: потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда и непосредственное поражение мышцы сердца (развитие диабетической кардиомиопатии). Влияние гиперлипидемии на атерогенез связано с модификацией липопротеидов низкой плотности конечными продуктами гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, повышением агрегации тромбоцитов, синтезом липопротеидов низкой плотности. Поражение непосредственно миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [38, 39].

Гендерные особенности ССЗ у больных СД: результаты собственного исследования

В большинстве проведенных исследований, по которым проведен настоящий обзор, описаны четкие гендерные особенности течения СД и сердечно-сосудистой патологии, а также прогноза. Однако существуют разные мнения по этому вопросу. Согласно результатам приведенного выше мета-анализа 36 проспективных, когортных исследований, проведенных с 1966г по 2005г, относительный риск неблагоприятного прогноза при ИБС, при наличии или отсутствии СД был существенно выше у женщин (ОР 3,50; 95% ДИ 2,70-4,53), чем у мужчин (ОР 2,06; 95% ДИ 1,81-2,34) [7]. Однако в другом исследовании изучение 2-летнего прогноза больных с ОКС и СД не выявил межполовых различий в достижении комбинированных конечных точек при сопоставимой частоте тромбоза стента и геморрагических осложнений [40]. И если по результатам когортного исследования был пока-

Таблица 1

Половозрастная и клиническая характеристика больных ССЗ и СД

Показатели	Больные ССЗ и СД (n=68, 16,8%)		p
	♀, n=37	♂, n=31	
Средний возраст, лет	67,2±12,4	61,4±9,17	<0,05
Госпитализация по причине ОКС, n	16	5	0,03
ФП, n	6	2	0,38
Госпитальная смерть, n	4	2	0,8

зан достоверно высокий риск развития ИМ у лиц женского пола с СД, то мета-анализ исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) не выявил гендерных различий в частоте развития бессимптомного поражения миокарда у больных СД [41, 42]. В рамках крупного шведского исследования по изучению прогноза больных после ИМ (1995-2002гг), 70882 больных обоих полов в возрасте <80 лет, 18% из которых страдали СД, оценивались также гендерные особенности прогноза больных СД и без него. Обнаружено, что наиболее неблагоприятный прогноз имел место у пациентов женского пола и в возрасте <65 лет [43]. Сообщают, что риск развития ХСН имел мощную связь с гипергликемией, напротив, у лиц мужского пола [36]. Опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии единодушного мнения среди исследователей о значимости пола в прогнозе больных ССЗ и СД.

За 6-месячный период текущего (2014) года в отделение кардиологии Домодедовской центральной городской больницы были госпитализированы 406 пациентов. Из них 226 женщин (55,6%) и 180 больных мужского пола. 92 (22,6%) пациента прошли курс стационарного лечения с диагнозами ИМ↑ST, ИМ↓ST и нестабильной стенокардии (таблица 1). Количество больных СД составило 68 (16,7%), из них 1 (1,5%) — с СД 1 типа. Средний возраст больных СД — 66,9±12,5 лет.

При этом лица женского пола характеризовались достоверно старшим возрастом по сравнению с мужчинами — 67,2±12,4 лет и 61,4±9,17 лет, соответственно, (p<0,05).

Анализ гендерного распределения показал, что преобладали больные СД женского пола — 54% vs 46% ($\chi^2=0,207$; p=0,649). В 30,8% случаев причиной госпитализации больных СД явились острые ишемические состояния (нестабильная стенокардия и ИМ). Вместе с тем, ОКС достоверно чаще имел место у больных СД женского пола — 16 случаев vs 5 ($\chi^2=4,6$; p=0,03). ФП, как наиболее часто встречающаяся из нарушений ритма сердца имела место в 11,8%, также с преобладанием у лиц женского пола — 6 и 2, соответственно, ($\chi^2=0,75$; p=0,386).

Показатель госпитальной смертности по причине ИМ за 6 мес. составил 13 случаев. Среди больных СД от осложнений ИМ умерли 6 (8,8%) больных ($\chi^2=3,43$; p=0,06 для различий между больными без СД и с СД).

Заключение

Таким образом, обзор литературы, демонстрируя актуальность проблемы, сохраняет ряд вопросов, касающихся клинической распространенности СД среди больных с ССЗ, течения отдельных нозологических форм: стабильная и нестабильная ИБС, ИМ, ХСН, на фоне гипергликемии, особенностей прогноза больных ССЗ, сопряженных с СД, в т.ч. во взаимосвязи с полом. Малоизученными остаются также проблема нарушений ритма сердца у больных СД, а также влияние тактики лечения, в т.ч. контроля гликемии на качество и продолжительность жизни больных с коморбидными состояниями, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. Kolchin YN, Karpenko AI, Bezuglova SV. Hyperglycemia at patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease. Internal Medicine 2007; 2(2): 42-8. Russian (Колчин Ю. Н., Карпенко А. И., Безуглова С. В. Гипергликемия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. Внутренняя медицина 2007; 2(2): 42-8).
3. Mamedov MN. Diabetes and cardiovascular disease. M.: Media press 2012; 173 p. Russian (Мамедов М. Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. М.: Медиа-пресс 2012; 173 с).
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114-26.
5. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study. Circulation 2007; 115: 1544-50.
6. Wei M, Gaskill S, Haffner S, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Study. Diabetes Care 1998; 21: 1167-72.
7. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006; 332: 73-8.
8. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes, Pre-Diabetes and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. Circulation 2014; 16(130): 1374-83.
9. Prakash D, Kosiborod M, Barrett E. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2008; 117: 1610-19.

10. VALIANT study group Newly Diagnosed and Previously Known Diabetes Mellitus and 1-Year Outcomes of Acute Myocardial Infarction: The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1572-8.
11. Davis TE, Coleman RL, Holman RR, et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2013; 127: 980-7.
12. Berger AK, Breall JA, Gersh BJ, et al. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project). *Am J Cardiol* 2001; 87(3): 272-7.
13. Birkhead J, Weston C, Timmis A. The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008–2012. *Eur Heart J. Published online before print. September 8, 2014*, doi:10.1177/2048872614549733
14. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2013; 2(4): 306-13.
15. Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus preceded by β -cell dysfunction, insulin resistance, or both in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2013; 177(12): 1418-29.
16. Popov D. Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration, and potential clinical outcomes. *Int J of Diab Mellitus* 2010; 2: 189-95.
17. Lamekes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663-9.
18. Song P, Wu Y, Xu J, et al. Reactive Nitrogen Species Induced by Hyperglycemia Suppresses Akt Signaling and Triggers Apoptosis by Upregulating Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10) in an LKB1-Dependent Manner. *Circulation* 2007; 116: 1585-95.
19. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009; 95: 721-7.
20. Strogan LG, Kornev KG, Panov EI. Rhythm disturbances and metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Cardiology* 2005; 11: 46-9. Russian (Строгин Л. Г., Корнева К. Г., Панова Е. И. Нарушения ритма и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2005; 11: 46-9).
21. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes. The Role of Hypoglycemia. *Circulation* 2011; 123: 342-8.
22. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the "dead in bed" syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42-5.
23. Rana O, Byrne CD, Kerr D, et al. Acute Hypoglycemia Decreases Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and in Healthy Humans. *Circulation* 2011; 124: 1548-56.
24. Anikin VV, Savin VV. The features of manifestations of the arrhythmias at CAD combined with type II diabetes. *Problems of Endocrinology* 1999; 12: 24-7. Russian (Аникин В. В., Савин В. В. Особенности проявления аритмий при стенокардии, сочетающейся с сахарным диабетом второго типа. *Проблемы эндокринологии* 1999; 12: 24-7).
25. Tzamaloukas AH, Ing AH, Siamopoulos KC, et al. Body fluid abnormalities in severe hyperglycemia in patients on chronic dialysis: theoretical analysis. *J Diab Complications* 2007; 21(6): 374-80.
26. Perkiomaki J, Piira O, Lepojarvi S, et al. Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Circulation* 2012; 126: A11036.
27. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Sudden Death, Impaired Glucose Tolerance, and Diabetes in Japanese American Men. *Circulation* 1995; 91: 2591-5.
28. Tomas JB, May HT, Bair TL. Atrial Fibrillation is Associated with Long-Term Incidence of Diabetes. *Circulation* 2012; 126: A13713.
29. Morrow JP, Katchman A, Ni-Huiping S, et al. Mice With Cardiac Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Have Impaired Repolarization and Spontaneous Fatal Ventricular Arrhythmias. *Circulation* 2011; 124: 2812-21.
30. Del Gobbo L, Song Y, Elin R, et al. Prevalence of Ventricular Premature Beats Decreases With Serum Magnesium in Adults with Type 2 Diabetes. *Circulation* 2012; 125: AP120.
31. Lityaeva TY. Treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes in clinical practice. *Bulletin of the Siberian Medicine* 2011; 4:119-22. Russian (Литяева Т. Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины* 2011; 4: 119-22).
32. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines (3th ed.) *Heart Fail J* 2010; 11(3): 3-62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2010; 11(1): 3-62).
33. Fonarow GC. Diabetes Medications and Heart Failure: Recognizing the Risk. *Circulation* 2014; published online before print September 4 2014
34. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation* 2012; 125: AP208.
35. Bertoni AG, Akwo EA, Bleumke DA, et al. Myocardial Contraction Fraction, Diabetes, and Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125: AP243.
36. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-73.
37. Lindman BR, McNulty S, Fuentes L, et al. Clinical, Physiologic, and Functional Characterization of Patients With Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Data From the Heart Failure Network RELAX Study. *Circulation* 2013; 128: A11961.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MV, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes care* 2004; 27: 699.
39. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. Mar 2010; 11(1): 31-9.
40. Fath-Ordoubadi F, Barac Y, Abergel E, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome at patients treated with drug-eluting stents. *The Am J of Card* 2012; 110(5): 636-42.
41. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008; 51(9): 1639-45.
42. Stiles MC, Seaquist ER, Yale JF, et al. Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J Diab Complications* 2012; 26(2): 118-22.
43. Norhammar A, Stenestrand U, Wallentin L. Acute coronary syndromes: Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 2008; 94: 1565-70.

Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Пасечник Д. Г., Асрумян Э. Г.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ростов-на-Дону, Россия

Кардиоренальный синдром (КРС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, ввиду высоких показателей заболеваемости и смертности по причине патологий сердечно-сосудистой и почечной систем. Важно отметить, что наличие КРС значительно потенцирует риск прогрессирования заболеваний сердца и почек, что усугубляет неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Важнейшим этапом КРС является ремоделирование органов и тканей, формирующее необратимость процесса. На сегодняшний день широко освещен вопрос изменения ткани почек с нарушением их основных функций у пациентов, имеющих кардиальную патологию. Роль почечных артерий и их первостепенное значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается недостаточно. В статье представлены основные

сведения, касающиеся ремоделирования почечных артерий и их место в инициализации и прогрессировании КРС, а также демонстрирующие высокую значимость определения изменения их структуры для оценки риска наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, почечные артерии, ремоделирование, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>

Поступила 30/06-2014
Принята к публикации 10/10-2014

Renal arteries remodelling — the initiator and target of cardiorenal continuum

Levitskaya T. S., Batyushin M. M., Pasechnik D. G., Asrumian E. G.

SBEI HPE “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare. Rostov-na-Donu, Russia

Cardiorenal syndrome (CRS) is one of the most important problems in contemporary medicine, due to high values of morbidity and mortality from cardiovascular and renal systems. Hence the presence of CRS significantly potentiates the risk of heart and kidney disease progression. The most important step of CRS is tissues and organs remodeling that leads to irreversibility of changes. At the date the problem of renal tissue changes is well known and covered in relevance to the malfunctioning, for patients with cardiovascular pathology. The role of renal arteries and their first level significance in development and progression of cardiovascular diseases

remains under discussed. The article provides the main data on renal arteries remodeling and their place at the initiation and progression of CRS, as demonstrating a very high significance of the function and structure assessment for risk of the most socially important cardiovascular diseases.

Key words: cardiorenal syndrome, renal arteries, remodeling, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>

АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КРС — кардиоренальный синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Существование взаимного потенцирующего влияния развития и прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, наряду с неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности, послужило поводом к выделению понятия кардиоренального континуума [1, 2]. Фундаментальными составляющими понятия являются наличие единых факторов риска (ФР) кардиальной и ренальной патологии, общность путей формирования и прогрессирования, а также значительное содружественное потенцирование рисков.

Реализация кардиоренального континуума имеет общие законы и пути развития, конечным этапом в котором, непременно, являются хроническая сердечная (ХСН) и/или почечная недостаточность (ХПН), влекущие за собой смерть больного. Важно отметить, что кардиоренальный континуум является классическим примером “порочного круга”, пути прерывания которого являются предметом научно-исследовательского поиска.

Более того, мировые статистические данные позволяют продемонстрировать высокую актуаль-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (918) 89-79-409

e-mail: es.med@mail.ru

[Левицкая Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, Батюшин М. М. — д.м.н., профессор, заведующий отделением нефрологической клиники, профессор кафедры внутренних болезней №2, Пасечник Д. Г. — к.м.н., руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории, Асрумян Э. Г. — врач-интерн кафедры внутренних болезней №2].

ность изучения взаимосвязи кардиальной и ренальной патологии и необходимости постоянного поиска маркеров неблагоприятного прогноза и адекватных мер лечебного и профилактического воздействий. По данным National Kidney Foundation у пациентов, страдающих хронической болезнью почек в 30 раз выше риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с общей популяцией [3-5]. Известно, что кардиальная патология является основной причиной смертности у преддиализных пациентов и больных с наличием терминальной ХПН [6-8].

Важнейшим этапом кардиоренального континуума, свидетельствующим о прогрессировании патологических реакций, является ремоделирование органов и тканей, формирующее необратимость процесса и значительно ухудшающее сердечно-сосудистый и почечный прогнозы. Наличие ССЗ является пусковым фактором в патогенетическом каскаде структурной перестройки ткани почек и, что особенно важно, сосудистой стенки почечных артерий [9, 10].

Артериальная стенка является наиболее уязвимой мишенью при нейрогуморальной гиперактивации, нарушение структуры которой обуславливает формирование стойкого повреждения зависимого органа [11]. Среди причин, приводящих к ремоделированию сосудистой стенки, необходимо выделить механический фактор, возникающий вследствие постоянно повышенного системного артериального давления (АД), фактор нейрогуморальной агрессии, фактор метаболических и токсических изменений.

Анализ влияния артериальной гипертонии (АГ) на сосудистую перестройку особенно актуален, поскольку именно АГ является наиболее распространенным и сильным ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, ХПН, острых нарушений мозгового кровообращения — заболеваний, определяющих неблагоприятную эпидемиологическую обстановку по высоким показателям смертности [12, 13].

Наличие АГ создает условия для высокого риска структурной перестройки почечной артериальной стенки, которая носит вначале адаптивный, а при длительно существующем системном повышении АД — дезадаптивный характер (рисунки 1 и 2) [14, 15].

Показательными в аспекте морфологической эволюции патологического повреждения стенки почечных артерий у больных АГ являются результаты исследования [16]. Когорту пациентов составили больные, страдающие АГ, которым была выполнена пункционная нефробиопсия. Согласно протоколу исследования, все пациенты были разделены на 3 группы, градация которых осуществлялась на основании длительности АГ. На основании

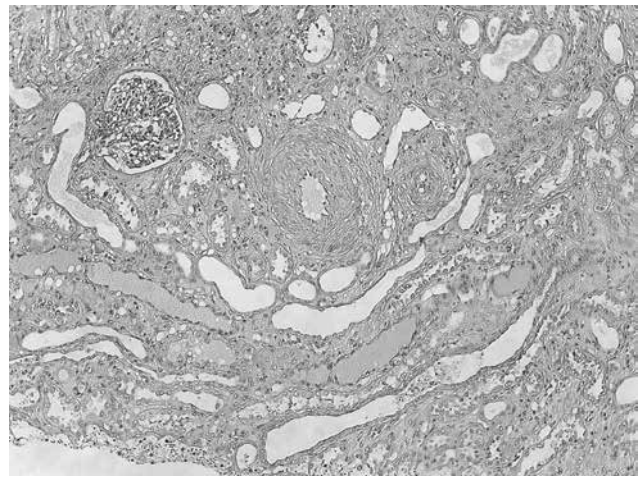


Рис. 1 Гипертрофический тип ремоделирования артерий мышечного типа (аркадная и междольковая) при АГ. Умеренное утолщение интимы и выраженная гипертрофия меди, сужение просвета сосудов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. •200.



Рис. 2 Декомпенсированная стадия ремоделирования артерии мышечного типа при АГ. Выраженный фиброэластоз интимы с очагами деструкции коллагеновых волокон и миксоматозом. Неравномерная атрофия меди. Выраженное сужение просвета артерии. В окружающей ткани — выраженный гломерулосклероз, тубуло-интерстициальный фиброз и атрофия канальцев и протоков, папиллярная микроаденома. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. •200.

анализа биопсийного материала авторами сделан вывод, что изменения структуры почек происходят уже на самых ранних этапах АГ, т.е. минимальной ее длительности. Исследователи отмечают, что наиболее чувствительными структурами к хроническому повышению уровня системного АД являются компоненты тубулоинтерстициальной ткани. Далее патологической перестройке подвергается сосудистая стенка, с формированием ее стойкого ремоделирования. Более того, накопленный опыт в области изучения различных модификаций кардиоренальных взаимоотношений свидетельствует об иницировании патогенетических процессов в условиях

первичной АГ в артериях мелкого калибра [17]. Характерными проявлениями ремоделирования мелких артерий на ранних этапах АГ являются утолщение и фиброзирование стенок сосудов артериального типа, слабая мезангиальная пролиферация, наличие очагов склерозирования мезангия в осевых участках сосудистого пучка [17]. Важно отметить, что формирование структурной перестройки мелких артерий начинается еще до клинико-лабораторных признаков ремоделирования почечной ткани: протеинурия/альбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в условиях персистирующего повышения уровня АД. В связи с этим, возникает вопрос о рациональности выделения стадийности АГ, поскольку ремоделирование структурных частей почечной ткани формируется уже на начальных этапах развития АГ.

Необходимо отметить мультифакторальность патогенетического изменения артериального русла почек при АГ. Существенный вклад вносит механическое повреждение эндотелиальной выстилки артерий “гипертензивным” фактором [18, 19]. Повышение АД создает условия для гемодинамической перегрузки сосудистой стенки почечных артерий, проявляющейся увеличением растяжения и/или напряжения сдвига [20, 21]. Острое повышение уровня системного АД влияет на сосудистую стенку в виде кратковременного увеличения вазомоторного тонуса; наличие хронически высоких значений АД способствует реконструкции сосуда в виде нарушения его геометрии и структуры. Наиболее значимыми изменениями на этапах ремоделирования, влекущих стойкое нарушение функционирования артерии и зависимого органа, являются гипертрофия сосудистой стенки и увеличение площади поперечного сечения за счет комплекса интимамедиа. Главной мишенью структурной перестройки артерий являются эндотелиальные клетки, выполняющие барьерную роль между сосудом и фактором механической агрессии — повышенным системным кровотоком. Формирование эндотелиальной дисфункции является ключевым этапом патогенеза развития и прогрессирования заболеваний как сердечно-сосудистой системы [22], так и почек [23]. В первую очередь наступает дисбаланс регуляции сосудистого тонуса за счет повышенной продукции эндотелием факторов вазоконстрикции и выраженного дефицита вазодилатирующих продуктов, а также опосредованная возникшими изменениями гиперактивация нейрогуморальных систем.

Почечная сосудистая система играет первостепенную, определяющую роль в дальнейшем развитии и выраженности прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы и определении риска вероятных осложнений. Как известно, сосудистое сопротивление почек превосходит аналогичные показатели в других бассейнах перифериче-

ских артерий, и при повышении системного АД почечные сосуды первыми подвергаются агрессии механическим фактором. Нарушение почечного кровотока за счет первоначального адаптивно-приспособительного ремоделирования сосудистой ткани формирует инициирование, в первую очередь, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и других нейрогуморальных систем, ответственных за формирование кардиальных и ренальных повреждений. Более того, важно отметить, что показателем эндотелиальной дисфункции является повышение допустимого количества потери альбумина с мочой [24] — альбуминурия разных стадий в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с хронической болезнью почек [25]. Определение альбуминурии является “зеркалом” общего сосудистого, но, прежде всего, почечного ремоделирования в ответ на действие этиологического фактора и свидетельствует о высокой вероятности развития острых сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования хронической кардиальной патологии [24, 26, 27]. Персистирующая альбуминурия при уже развившихся сердечно-сосудистых осложнениях указывает на неблагоприятный кратковременный и отдаленный прогнозы [24, 28].

Важно отметить, что анализ мировых клинических исследований в области изучения зависимости наличия микроальбуминурии и ССЗ демонстрирует обратное традиционному пониманию развитие кардиоренального синдрома (КРС). В 1988г группой американских ученых было проведено исследование, в котором установлено, что у здоровых людей, не страдающих сахарным диабетом, при наличии микроальбуминурии вероятность развития ССЗ достоверно повышается [29]. Также показана достоверная вероятность повышения уровня как систолического, так и диастолического АД. Необходимо также обратить внимание на исследование, которое демонстрирует повышение уровня АД в среднем на 3–4 мм рт.ст. в год при наличии микроальбуминурии по сравнению с 1 мм рт.ст. у здоровых обследованных, не имеющих патологическую экскрецию альбумина с мочой [30]. Представленные сведения позволяют задуматься над первоначальным пусковым механизмом в развитии кардиоренальных взаимоотношений и иницирующем факторе формирования АГ. Почки — инициатор или мишень становления эссенциальной АГ?

С другой стороны, наличие АГ обуславливает хроническую гиперактивацию симпатoadренальной системы. Как известно, вегетативная регуляция физиологических процессов в почках преимущественно симпатическая. В структуру почки входит плотная сеть постганглионарных симпатических нейронов, активация которых связана с высвобождением норэпинефрина, гормона потенцирую-

шего образование ренина в юкстагломерулярном аппарате почечной ткани. В физиологических условиях симпатическая стимуляция приводит к выработке ренина, необходимого для регуляции сосудистого тонуса, т.е. обеспечению компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на меняющиеся условия внешних и внутренних триггерных факторов, нарушающих гемодинамику и гомеостаз. При высокой симпатической стимуляции происходят патологические изменения в виде задержки натрия и снижения почечного кровотока в виду стойкой вазоконстрикции. Повышенная выработка ренина запускает механизм гиперактивации РААС, имеющей одно из ключевых значений в структурной перестройке сосудистой ткани. Комплексная нейрогуморальная агрессия способствует, в первую очередь, гипертрофии и росту эпителиальных клеток почечной ткани [31] и артериальной стенки [32], приводя к ремоделированию органа и изменению его функции. Показаны изменения, ответственные за структурную перестройку сосудистой стенки в результате хронической АГ — апоптоз, воспаление и фиброз [33]. Впервые в 1998г в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, нашло подтверждение повышение апоптотических процессов и пролиферации в сосудистой ткани почек при создании спонтанной АГ. Механизм модуляции апоптоза артериальной стенки почек сложен и многогранен. Ключевыми инициаторами запрограммированной гибели клеток являются активные формы кислорода, NO, ангиотензин II и система эндотелина [33]. Анализ патогенетических этапов при АГ включает все потенцирующие факторы апоптоза, а также их влияние на структурную перестройку стенки почечных артерий.

Были получены интересные данные [34], свидетельствующие о ключевой роли почечных артерий в формировании порочного круга кардиоренального континуума. Исследование проводилось на крысах, у которых вызывали спонтанную АГ, с последующей медикаментозной терапией — либо блокаторами РААС, либо антагонистами кальция, либо гидралазином. Морфологическое исследование почечных артерий показало, что только у крыс после регулярного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента произошло уменьшение показателей гипертрофии эндотелиальных клеток, а также выраженности сужения артериального просвета. Авторы проведенной экспериментальной работы в качестве объяснения полученным данным предположили модель “рено-васкулярного усиления механизма формирования АГ и структурного повреждения почечной ткани”. Высокое системное давление приводит к повреждению артериальной ткани с явлениями ее гипертрофическими изменениями по эуτροφическому типу [35]. Усиление ремоделирования в ответ на продол-

жающуюся провокацию высоким давлением и сосудистым сопротивлением приводит к уменьшению клубочковой перфузии и как следствие — увеличению синтеза ренина и активации РААС [36]. Таким образом, формируется порочный круг с дальнейшим усугублением течения хронической АГ и структурной перестройкой ткани почек. Важно подчеркнуть, что снижение уровня АД достигалось на фоне применения всех препаратов, использующихся в исследовании, что позволяет исключить влияние на полученные результаты коррекции гипертензивной реакции.

Роль почечных сосудов в формировании и поддержании АГ показана и в других исследованиях. Еще в 1984г было установлено повышение почечного сосудистого сопротивления у гипертензивных крыс на этапе “предгипертонии”. Адаптивное ремоделирование афферентных артериол почек при АГ впервые было установлено в экспериментальных исследованиях на гипертензивных и нормотензивных крысах. При сравнении морфологических данных показано уменьшение диаметра афферентной артериолы у крыс с моделированной АГ, по сравнению с крысами без системного повышения АД, при сопоставимых неизмененных показателях диаметра эфферентных артериол у обоих типов крыс. Важно обратить внимание, что описанные изменения регистрировались уже на 4 нед. эксперимента, когда уровни АД между сравниваемыми группами крыс не имели достоверных отличий. Длительное время считалось, что ремоделирование почечных артерий играет малую роль в патогенезе развития и поддержания АГ [13].

Мировой клинической практике известен такой метод лечения резистентной АГ, как денервация почечных артерий [37-39], результаты которого являются ярким примером влияния дисфункции сосудистой стенки на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. За счет снижения чрезмерной симпатической активности происходит уменьшение уровня АД и гипертрофии сосудистой стенки [40]. Указанные изменения приводят к снижению выраженности гипертрофии левого желудочка и, что особенно важно, улучшению эндотелиальной функции сосудов. Мета-анализ клинических исследований показал существенное снижение сердечно-сосудистого риска при выполнении денервации почечных артерий на фоне нивелирования симпатической активности, улучшения сосудистых и органных параметров [40, 41].

В настоящее время показано, что изменения в почечных артериях являются наиболее ранними маркерами формирующейся АГ [42] и могут быть использованы, как предикторы АГ у лиц с мультифакториальным окружением ССЗ. Более того, успешная и своевременная блокада РААС, позволяет не только предотвратить ремоделирование

почечных артерий у пациентов с АГ, но и привести к регрессии гипертрофии сосудистой стенки почек [13].

ИБС является социально значимым заболеванием, определяющим высокие показатели смертности и заболеваемости от болезней системы кровообращения во всем мире [43-45]. Наличие почечной дисфункции значительно усугубляет тяжесть течения хронической ишемии миокарда и сердечно-сосудистый прогноз [46]. Реализация кардиоренального континуума у пациентов с ИБС и нарушением функции почек носит катастрофический характер в ухудшении эпидемиологической обстановки. Важно отметить, что факториальный статус вероятности развития атеросклеротического процесса одинаков как для коронарных, так и для почечных артерий. Не редкой находкой при визуализирующих методах исследования является одновременное существование атеросклероза коронарных сосудов и артерий почек. Более того, по результатам крупномасштабных, клинических исследований бессимптомный стеноз почечных артерий был выявлен у 15% пациентов с наличием ИБС [47]. Известно, что ИБС является сильным предиктором развития атеросклеротического процесса в почечных артериях [47]. Интересными являются данные проведенного клинического исследования, отчетливо демонстрирующие единство этиопатогенеза атеросклеротического процесса в коронарных и почечных артериях, а также потенцирующее влияние на прогрессирование заболеваний при дополнительном наличии кардиального ФР. По результатам исследования показана высокая распространенность бессимптомного атеросклероза почечных артерий у пациентов ИБС, составляющая 19,5% [47]. В то же время, наличие АГ увеличивало риск сосудистого стеноза почек более чем в 2 раза (46,2%) [47]. В связи с этим, определение на ранних этапах изменения структуры почечных артерий при наличии хронической ишемии миокарда, с последующим обоснованным назначением адекватной патогенетической медикаментозной терапии в виде блокаторов РААС и гиполипидемических препаратов является эффективными мерами профилактики формирования КРС, а, следовательно, успешными методами предотвращения прогрессирования коронарного атеросклероза и улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Более того, выявление ремоделирования стенок почечных артерий, позволяет выделить когорту пациентов, нуждающихся в более агрессивном профилактическом вмешательстве для снижения риска развития и прогрессирования кардиальной патологии.

Центральное место в патогенезе развития и прогрессирования атеросклеротического процесса занимают функциональные и морфологические изменения артериальной стенки, включающие в себя, в первую очередь, эндотелиальную дисфункцию,

гипертрофию сосудистой стенки и образование атеросклеротической бляшки (АБ). Доказанным фактом является признание эндотелия как ключевого регулятора сосудистого гомеостаза, позволяющего выполнять не только барьерную функцию, но и выступать в качестве преобразователя сигнала влияния факторов сердечно-сосудистого и почечного риска, который в конечном этапе модифицирует стенку сосуда [48].

Важно также подчеркнуть, что значительное усугубление реализации КРС происходит при прогрессировании атеросклероза почечных артерий. Снижение притока крови к почке активирует многочисленные пути гемодинамических сосудистых эффектов и тканевых повреждений, приводящих к ремоделированию не только почек, но и других органов-мишеней [49]. Формирование нефросклероза почки при постоянном недостатке поступления крови к органу обеспечивает нарушение всех почечных функций, что неблагоприятно сказывается не только на почечном прогнозе, но и в значительной мере повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенными исследованиями установлено, что в условиях роста АБ в коронарной артерии (КА), происходит адаптивное положительное ремоделирование сосуда, необходимое для увеличения просвета стенозированной артерии сердца, позволяющее компенсировать адекватный коронарный кровоток. Важно отметить, что инициация процессов, приводящих к адаптивному расширению артериального сосудистого русла миокарда, начинается при сужении просвета на >40%. Несмотря на физиологические различия почечных и коронарных артерий, а также более интенсивный почечный кровоток, процессы ремоделирования ткани артерий почек имеют сходный патогенетический каскад.

В 2009г ученым клиники Майо удалось продемонстрировать высоко достоверную зависимость изменения почечного артериального русла от наличия в нем АБ [50]. В исследование были включены пациенты с атеросклеротическим поражением почечных артерий, а также со стенозом ствола левой КА. Всем пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование с последующим использованием метода виртуальной гистологии и определением индекса ремоделирования. Целью исследования также являлось изучение выраженности изменения сосудистой ткани в зависимости от состава АБ. Установлено 4 типа атеросклеротических поражений почечных артерий и КА, в зависимости от преобладающего компонента — фиброзная ткань, фиброзно-жировая ткань, с повышенной плотностью кальция, некротическими изменениями. Интересными явились выводы исследования, демонстрирующие более выраженное адаптивное ремоделирование сосудистой стенки как почечных артерий, так и КА при величине АБ $\leq 40\%$ с высокой достоверностью полученных дан-

ных ($p < 0,001$). Показано, что при сужении сосудистого русла $\leq 40\%$ интенсивность ремоделирования сосудистой стенки выше по сравнению с более выраженным стенозированием артерий. Установлено, что важнейшим фактором сосудистого ремоделирования почек являлось наличие АБ с повышенной плотностью кальция, тогда как для артерий сердца наиболее потенцирующим фактором установлено некротические изменения в АБ.

Авторы исследования особенно обратили внимание, что распределение по частоте распространения основного компонента АБ и ответ артериального русла у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий были во многом сходны с аналогичными показателями больных ИБС и наличием атеросклероза в левой КА. Данный вывод укладывается в концепцию КРС и единых механизмов атеросклеротического прогрессирования и диффузного поражения артериальных бассейнов различной локализации.

Механизм влияния различных компонентов АБ на потенцирование сосудистого ремоделирования в почечной артерии и КА до конца неизвестен. Установлено, что компенсаторное расширение сосуда является частью адаптивного ремоделирования, регулирующего кровоток органа. Поскольку почечный кровоток интенсивней коронарного, то усиление гемодинамического удара на стенку сосуда, возникающего как следствие необходимости адекватного обеспечения метаболических процессов в почках, увеличивает высвобождение кальция, накапливающегося в последующем в АБ. Возможно, описанный механизм может являться объяснением формирования адаптивного ремоделирования почечного сосуда в условиях существования АБ с повышенным содержанием кальция [50].

Большой интерес к проблеме кардиоренального континуума диктует необходимость постоянного поиска механизмов воздействия на профилактику и коррекцию этого состояния. Наиболее эффективными мерами в диагностике и лечении любого заболевания является воздействие на начальные этапы развития и прогрессирования патологии. В контексте кардиоренального континуума инициирующим фактором патогенетического каскада заболеваний сердца и почек является повреждение и ремоделирование сосудистой стенки. Именно нарушение функции и тканевая перестройка стенки артериального русла приводит к стойким необратимым изменениям в зависимых органах, определяя неблагоприятный сердечно-сосудистый и почечный прогнозы. Знание этиопатогенетических механизмов формирования кардиоренального континуума и своевременная коррекция возникающих изменений сосудистой функции позволит прервать порочный круг развития и прогрессирования заболеваний еще на ранних этапах

их становления, тем самым избежать стойкого ремоделирования зависимых органов, и существенно улучшить прогноз.

Важно также подчеркнуть, что артериальная стенка должна рассматриваться не только как причина развития патологии органов и систем, но и как мишень для многих факторов агрессии внешнего или внутреннего характера. В связи с этим, только комплексный подход с учетом коррекции мультифакториального влияния развития кардиальной и ренальной патологии, а также эффективное воздействие на начальные звенья патогенеза позволят добиться успеха в первичной профилактике формирования стойких, инвалидизирующих изменений сердца и почек.

С учетом высокой актуальности снижения показателей заболеваемости и смертности от ССЗ, предложен алгоритм выявления и углубленного обследования пациентов с КРС.

Алгоритм выявления и углубленного обследования пациентов с КРС:

- Поскольку наличие признаков ремоделирования почечных артерий ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, необходим мониторинг выраженности структурной перестройки артериальной стенки почек у каждого больного ССЗ, для возможности индивидуальной стратификации сердечно-сосудистого риска и определения интенсивности модифицирующей КРС терапии.

- У пациентов с наличием большого количества ФР (>3) и отсутствием доказанной кардиальной патологии, в качестве первичной профилактики ССЗ необходимо выявление ремоделирования стенок почечных артерий, с учетом показателей почечной функции. При расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73м² и/или альбуминурии >30 мг/г — ультразвуковые исследования почечных артерий. При наличии признаков ремоделирования почечных артерий — медикаментозная терапия КРС, согласно рекомендациям РКО, НОНР (“Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции”, 2013). Отсутствие признаков структурной перестройки артериальной стенки почек — контроль расчетной СКФ и альбуминурии через 3 мес.

Поскольку имеющийся мировой опыт свидетельствует о нередко предшествующим клинико-лабораторным проявлениям кардиальной патологии ремоделировании почечных артерий, было бы рационально выявлять изменение структуры стенок почечных артерий еще до манифестации заболевания сердца. Данный подход позволил бы практическому врачу принять меры по первичной профилактике ССЗ, в виде замедления этапов прогрессирования КРС, а, следовательно, снижения показателей заболеваемости и смертности по наиболее социально значимым хроническим неинфекционным заболеваниям.

Литература

- Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, et al. Cardiorenal Syndromes: Definition and Classification. *Contrib Nephrol Basel* 2010; 164: 33-8.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal Syndrome. *JACC* 2008; 52: 1527-39.
- National Kidney Foundation, 2010. Insights and Implications in Chronic Kidney Disease. 23 p.
- Koivuviita N. Vascular function in chronic kidney disease and in renovascular disease. 2011; 100 p.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International advance online publication* 2011; doi:10.1038/ki.2011.223.
- Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, et al. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2012; 13: 162.
- Park SH, Sternvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 120-7.
- Zhang K, Wang J, Zhang H, et al. Mechanisms of epoxyeicosatrienoic acids to improve cardiac remodeling in chronic renal failure disease. *Eur J Pharmacol* 2013; 15: 701(1-3): 33-9.
- Kochueva MM, Shalimova AS, Prosenko KO. Risk factors and basic mechanisms of development of chronic heart failure at chronic kidney disease. *Family medicine* 2013; 6/2: 65-7.
- Heras MM, Castillo NR, Navarro González JF. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. *J Diabetes Metab* 2012; 3: 1. doi:10.4172/2155-6156.1000171
- Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004; 4(3): 71-5.
- Risler NR, Cruzado MC, Miatello RM. Vascular Remodeling in Experimental Hypertension. *TheScientificWorld J* 2005; 5: 959-71.
- Sasamura H, Hayashi K, Ishiguro K, et al. Prevention and regression of hypertension: role of renal microvascular protection. *Hypertension Research* 2009; 32: 658-64.
- Reddy HK, Koshy SK, Wasson S, et al. Adaptive-outward and maladaptive-inward arterial remodeling measured by intravascular ultrasound in hyperhomocysteinemia and diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11(1): 65-76.
- Feldner A, Otto H, Rewerk S, et al. Experimental hypertension triggers varicosis-like maladaptive venous remodeling through activator protein-1. *The FASEB Journal article* fj.11-185975. 2011. Published online.
- Macionis AJe, Batjushin MM, Povilaitite PJe, et al. Morphological analysis of pathological changes in the kidneys depending on the duration of hypertension. *Nephrology* 2007;3(11): 53-6. Russian (Мационис А.Э., Батушин М.М., Повилайтите П.Э. и др. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 3(11): 53-6).
- Litvinov AS, Batjushin MM, Galushkin AA, et al. Genetically determined changes in the regulation of renal hemodynamics in patients with primary hypertension. *J of Basic Medicine and Biology* 2012; 1: 30-4. Russian (Литвинов А.С., Батушин М.М., Галушкин А.А. и др. Генетически обусловленные изменения регуляции почечной гемодинамики у пациентов с первичной артериальной гипертензией. *Ж. фундаментальной медицины и биологии* 2012; 1: 30-4).
- Dharmashankar K, Wdiansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(6): 448-55.
- Anwar MA, Shalhoub J, Lin CS, et al. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J Vasc Res* 2012; 49(6): 463-78.
- Sarnak MJ, Levey AS, Anton C. Schoolworth Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-24.
- Lerman A, Zeher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
- Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney International Supplements* 2011; 1: 6-9.
- Muhin NA, Arutjunov GP, Fomin VV. Albuminuria — a marker of kidney damage and the risk of cardiovascular complications. *Clinical Nephrology* 2009; 1: 5-10. Russian (Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 5-10).
- National recommendations. Chronic kidney disease: the main provisions, the definition, diagnosis, skining approaches to prevention and treatment. *Clinical Nephrology* 2012; 4: 4-26. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг; подходы к профилактике и лечению. *Клиническая нефрология* 2012;4:4-26).
- Batjushin MM, Levickaja ES, Savitsko AA, et al. Analysis of renal risk factors and parameters of coronary plaque in patients with coronary artery disease who underwent different types of surgical myocardial revascularization. *Heart* 2011; 3(59). — V.10: 141-5. Russian (Батушин М.М., Левицкая Е.С., Савицкий А.А. и др. Анализ почечных факторов риска и параметров коронарной бляшки у пациентов с ИБС, подвергшихся разным видам хирургической реваскуляризации миокарда. *Сердце* 2011; 3(59). — Т.10: 141-5).
- Levickaja ES, Batjushin MM, Terent'ev VP, et al. Impact assessment of renal risk factors and parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrence of angina in patients undergoing myocardial revascularization. *Clinical Nephrology* 2012; 3: 30-3. Russian (Левицкая Е.С., Батушин М.М., Терентьев В.П. и др. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. *Клиническая нефрология* 2012; 3: 30-3).
- Muhin NA, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Microalbuminuria — integral marker cardiorenal relationship with hypertension. *Consilium Medicum* 2007; 5(09). Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2007; 5(09).
- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson C. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-3.
- Mogensen CE. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. *J Intern Med* 1994; 235(4): 297-316.
- Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship Between Cardiac Hypertrophy, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. *Circulation Research* 2011; 108: 629-42.
- Wu X, Scholey JW, Sonnenberg H, et al. Renal vascular morphology and haemodynamics in Dahl salt-sensitive rats on high salt-low potassium diet: neural and genetic influences. *J Hypertens* 2000; 18: 783-93.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular Remodeling in Hypertension. Roles of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581-7.
- Ishiguro K, Sasamura H, Sakamaki Y, et al. Developmental activity of the renin-angiotensin system during the 'critical period' modulates later L-NAME-induced hypertension and renal injury. *Hypertens Res* 2007; 30: 63-75.
- Kovaleva ON, Demidenko AV. Diagnostic value of determination of intima-media complex to assess remodeling and atherosclerotic vascular disease [electronic resource]. <http://angio.health-ua.com/article/194.html> Russian (Ковалева О.Н., Демиденко А.В. Диагностическое значение определения комплекса интима-медия для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов [Электронный ресурс]. <http://angio.health-ua.com/article/194.html>).
- Kostjukovich OI. Hypertension and Kidney together forever? Is it possible to break the vicious circle? *Russian Medical J* 2010; 18(22): 1332-7. Russian (Костокевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? *Русский медицинский журнал* 2010; 18(22): 1332-7).
- Thomas G, Shishehbor MH, Bravo EL, et al. Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism. *Cleveland Clinic J Med* 2012; 79: 7501-10.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. *Circulation* 2012; 126: 2976-82.
- Batjushin MM, Borshhev PM, Levickaja ES, et al. Refractory arterial hypertension. Rostov-on-Don 2010; 174 p. Russian (Батушин М.М., Боршев П.М., Левицкая Е.С. и др. Рефрактерные артериальные гипертензии. Ростов-на-Дону 2010; 174 с).
- Maraj S, Patel R, Oliveros R, et al. Potential Cardiometabolic Benefits of Renal Artery Denervation in Diabetics. *Diabetes Metabolism* 2012; 3: 1-7.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
- Plante GE. Predisease biological markers: early diagnosis and prevention of arterial hypertension. *Metabolism* 2008; 57(2): S36-9.
- Shal'nova SA, Kalina AM, Deev AD, et al. Russian expert system ORISKON — Assessing the risk of major non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(4): 51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д. и др. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКа Основных Неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(4): 51-5).
- Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov JuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation involved in the study, "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia". *Russian Journal of Cardiology* 2012; 5(97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал* 2012; 5(97): 6-11).
- Cai H, Dai H, Hu Y, et al. Pharmacist care and the management of coronary heart disease: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Health Services Research*. 2013; 13: 461. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/461>.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE, et al. Cardiovascular Involvement in General Medical Conditions. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
- Zandparsa A, Habashizadeh M, Farsani EM, et al. Relationship between Renal Artery Stenosis and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Atherosclerotic Disease. *Int Cardiovasc Res J* 2012; 6(3): 84-7.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction Circulation 2007;115:1285-95.
- Piecha G, Wiecek A, Januszewicz A. Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis. *J Nephrol* 2012;25(6):872-8.
- Kataoka T, Mathew V, Lerman A. Association of Plaque Composition and Vessel Remodeling in Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(3): 327-38.

Юбилей профессора Скибицкого Виталия Викентьевича



19 февраля 2015г исполнилось 60 лет Виталию Викентьевичу Скибицкому — доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета.

Скибицкий В. В. — врач в 4 поколении, родился в 1955г в г. Краснодар.

В 1978г он с отличием окончил лечебный факультет Кубанского медицинского института им. Красной Армии. После окончания института учился в интернатуре, затем в заочной аспирантуре, успешно совмещая работу над кандидатской диссертацией с работой врача в инфарктном отделении Больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара. В 1984г В. В. Скибицкий защитил кандидатскую диссертацию. Работа над диссертацией стала определенным рубежом в научной деятельности, после которого одним из самых важных для него направлений в науке стала психосоматика и возможность коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Важную роль в работе над этими проблемами сыграла встреча с российским ученым-физиологом Ф. З. Меерсоном. Благодаря этому плодотворному сотрудничеству появилась возможность реализации на практике у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями медикаментозной коррекции негативных последствий хронического, дезадаптивного стресса. Блестящая защита в 1993г докторской диссертации “Фармакологическая активация стресс-лимитирующих систем в терапии нарушений ритма сердца”, которая вызвала большой интерес среди кардиологов, физиологов и фармакологов.

Все эти годы он успешно работал на кафедре госпитальной терапии: с 1984г ассистентом, затем с 1987г — доцентом, возглавив только организованный в Кубанском медицинском институте курс клинической фармакологии.

В 1993г после защиты докторской диссертации и по настоящее время В. В. Скибицкий — заведующий кафедрой госпитальной терапии.

В. В. Скибицкий — автор и соавтор более 550 научных публикаций, 32 руководств и учебно-методических пособий для врачей и студентов, 8 монографий, 3 учебников, 5 патентов. Под его научным руководством защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций и инициирована поливекторность научно-исследовательских направлений на кафедре. На протяжении многих лет

активно изучаются особенности течения и возможности фармакотерапии различной кардиоваскулярной патологии при таких коморбидных состояниях, как заболевания щитовидной железы, метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, тревожно-депрессивные расстройства. Особое место в научной деятельности кафедры занимают вопросы гендерной кардиологии, особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в естественной и хирургической постменопаузе, проблемы хронофармакотерапии. Результаты научных исследований активно внедряются в практическое здравоохранение г. Краснодара и Краснодарского края.

В 2002г по инициативе Виталия Викентьевича было организовано Краснодарское кардиологическое общество, объединяющее не только кардиологов, но и врачей других специальностей. На протяжении 13 лет Общество активно занимается образовательной деятельностью с целью повышения качества оказания медицинской помощи и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В. В. Скибицкий является членом Правления РКО, РМОАГ, ОССН, членом ЕОК, Экспертного Совета по кардиологии Юга России, Редакционных Советов таких медицинских журналов как — “Российский кардиологический журнал”, “Атеросклероз и дислипидемии”, “Системные гипертензии”, “Проблемы женского здоровья”, “Кубанский научный медицинский вестник”.

В. В. Скибицкий — председатель Краснодарских региональных отделений РМОАГ, НОА, Российского общества специалистов по проблемам женского здоровья, РосОКР, ОССН и др.

Активная научная, образовательная деятельность Виталия Викентьевича отмечена заслуженными наградами. В. В. Скибицкий является Заслуженным деятелем науки Кубани, Заслуженным работником здравоохранения Кубани, Лауреатом премии Комсомола Кубани, действительным членом (академиком) РАЕ, Заслуженным деятелем науки и образования. Он награжден почетными грамотами Минздравсоцразвития РФ, Департамента образования и науки Краснодарского края. За большой личный вклад в здравоохранение и медицинскую науку Республики Адыгеи В. В. Скибицкий награжден высшей государственной наградой Республики — Медалью “Слава Адыгеи”.

Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, коллеги, ученики и друзья сердечно поздравляют Виталия Викентьевича с юбилеем, и от всей души желают ему здоровья и успехов во всех начинаниях на благо народов России!

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕТОСТЕРИЛ®

Регистрационный номер: П N011683/01-251208

Торговое название: Кетостерил®

Лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка содержит:

Активные ингредиенты:

изолейцина альфа-кетоаналог (DL-метил-оксо-2-кальций валеринат)	67 мг
лейцина альфа-кетоаналог (метил-4-оксо-2-кальций валеринат)	101 мг
фенилаланина альфа-кетоаналог (оксо-2-фенил-3-кальций пропионат)	68 мг
валина альфа-кетоаналог (метил-оксо-2-кальций бутират)	86 мг
метионина альфа-гидроксианалог (DL-гидрокси-2-кальций метилбутират)	59 мг
L-лизина моноацетат	105 мг
L-треонин	53 мг
L-триптофан	23 мг
L-гистидин	38 мг
L-тирозин	30 мг
Общее содержание азота в таблетке	36 мг
Содержание кальция в таблетке	1,25 ммоль = 50 мг

Описание: продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: почечной недостаточности средство лечения.

Код АТХ: V06DD

Фармакологические свойства

Комбинированный препарат. Обеспечивает полное снабжение незаменимыми аминокислотами при минимальном введении азота. Кетоновые аналоги аминокислот в организме ферментативно трансаминируются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевины. Препарат способствует утилизации азотсодержащих продуктов обмена, анаболизму белков при одновременном снижении концентрации мочевины в сыворотке. Улучшает азотистый обмен. Снижает концентрацию в крови ионов калия, магния и фосфата. При систематическом применении препарата отмечено улучшение состояния пациентов с хронической почечной недостаточностью. В ряде случаев удается отсрочить начало проведения диализа.

Показания к применению

Белково-энергетическая недостаточность, профилактика и лечение нарушений у взрослых и детей от 3 лет, вызванных изменением белковым метаболизмом при хронической почечной недостаточности, и при ограничении белка в рационе. В основном применяется у пациентов с хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин, что не исключает применения при скорости клубочковой фильтрации и выше 25 мл/мин.

Противопоказания

Гиперкальциемия, нарушение обмена аминокислот, гиперчувствительность. При наследственной фенилкетонурии следует учитывать, что препарат содержит фенилаланин.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Взрослым и детям от 3 лет по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг массы тела в сутки. Если не предписано иначе, принимают 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая.

Длительность применения: Кетостерил® назначают в течение всего периода, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. В преддиализный период рекомендуется содержание

в пище белка не более 40 г белка в день в зависимости от степени хронической почечной недостаточности. У больных на диализе потребление белка должно быть согласно принятым стандартам. Обычная доза для взрослого (масса тела 70 кг) составляет 4-8 таблеток 3 раза в день.

Обычная доза для детей — по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки.

Рекомендуемое содержание белка в пище для детей от 3 до 10 лет — 1,4-0,8 г/кг массы тела в сутки, для детей от 10 лет — 1,0-0,6 г/кг массы тела в сутки.

Побочное действие

В отдельных случаях может развиваться гиперкальциемия. При этом рекомендуется снизить прием витамина Д. Если гиперкальциемия сохраняется, уменьшить дозу Кетостерила®, а также других источников кальция.

Особые указания

Недостаточно опыта применения при беременности и лактации. Кетостерил® следует принимать во время еды для его лучшего всасывания и превращения в соответствующие аминокислоты. Необходимо регулярно следить за уровнем кальция в сыворотке крови. Требуется обеспечить достаточную калорийность пищи. В отдельных случаях возможно возникновение аллергических реакций у больных с гиперчувствительностью к компонентам препарата.

Лекарственное взаимодействие

Одновременное назначение лекарственных средств, содержащих кальций, может привести к повышению уровня кальция в сыворотке крови. По мере уменьшения уремических симптомов под влиянием Кетостерила®, доза одновременно назначенного гидроксида алюминия должна быть соответственно уменьшена. Следует следить за снижением уровня фосфатов в сыворотке крови. Чтобы не нарушать абсорбции в кишечнике, не следует принимать вместе с Кетостерилем® лекарства, способные образовывать с кальцием трудно растворимые соединения (например, тетрациклины, хинолоны, препараты, содержащие железо, фтор и эстрамустин). Между приемом Кетостерила® и подобных препаратов должен быть интервал не менее 2 часов.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 20 таблеток в блистер Al/PВХ. По 5 блистеров в запаянный пакет из Al/PВХ. 1 пакет в пачку картонную с инструкцией по применению.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Наименование заявителя/производителя

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия.

Произведено:

Лабесфал Лабораториос Алмиро, С.А., Португалия

Зона Индастриал до Лагедо, 3465-157 Сантьяго де Бестейрос, Португалия

Упаковано/Выпускающий контроль качества:

ЗАО "Биннофарм"

Россия, 124460, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Конструктора Гуськова, д.3, стр.1

Адрес представительства компании "Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ" в Москве: 125167, Москва, Ленинградский проспект, д.37, корпус 9, тел. (495) 970-81-62

Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот

Берегите время,
время бесценно



⌚ Больше
времени до начала
диализа

Меньше
затрат на лечение ХБП

⌚ Больше
эффекта и безопасности
малобелковой диеты

Меньше
уремических симптомов

⌚ Больше
кардионепротекции

Меньше
метаболических
нарушений

www.diet-in-chronic-kidney-disease.com

Литература:

1. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, et al. Am J Clin Nutr 2009; 90:969-974.
2. Garneata L., Mircescu G. Journal of Renal Nutrition, Vol. 23, Issue 3, May 2013, 210-213
3. J.Ren.Nutr.Vol.22, №2, Suppl.2, Mar 2012
4. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Am J Clin Nutr. Jun 2013; 97(6):1163-77
5. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:907-913.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Кетостерил®. Регистрационный номер: П N011683/01 от 25.12.2008





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



22-25 сентября 2015 года
Москва

Ленинский пр., д.32А
(Российская академия наук) ★

