



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных АГ и ожирением: роль лептина и адипонектина

Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с ГБ

Фармакоэкономическая эффективность использования современных технологий в диспансерном наблюдении больных АГ

Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных АГ

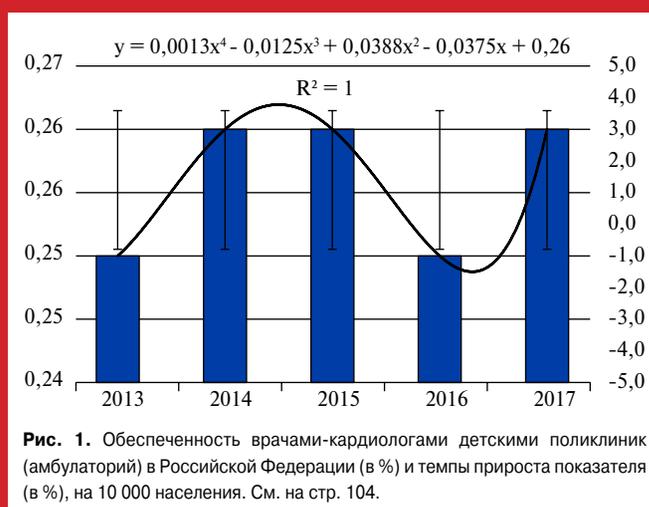
Зависимость цирканнуальной динамики АД от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ

Совет экспертов:

Авторство: от авторского права до ответственности

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ²
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакодинамика:** моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, ангионевротический отек в анамнезе, синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, тяжелая печеночная недостаточность, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин), атриовентрикулярная блокада II или III степени, острая и хроническая сердечная недостаточность, период грудного вскармливания, наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или лактазная недостаточность, период грудного вскармливания, наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или лактазная недостаточность. **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно), эпилепсия, болезни Паркинсона, депрессия, глаукома, умеренная почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин, креатинин сыворотки 105–160 мкмоль/л), печеночная недостаточность, беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости

и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Побочное действие: головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Особые указания*: в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. Ближайшие на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами* имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018.**

ИМП от 28.08.2014
RUFST180756 / Дата первого использования 08.06.2016
ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел: + 7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации – М., 2013. – 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

RUFST181540 от 26.12.2018

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

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

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клешеногов А. С.

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

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (1) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Каиталан В. В. (Кемерово)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревшивили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Недогода С. В. (Волгоград)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силичьея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713**

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

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Kleschenogov A. S.

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (1) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galyavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kashtalov V. V. (Kemerovo)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Atkov O. Yu. (Moscow)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)
Duplyakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Ovchinnikov D. A. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chernova A. A. (Krasnoyarsk)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Yakushin S. S. (Ryazan)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)
Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| | | |
|--|----|--|
| Обращение к читателям | 5 | Address to the readers |
| НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ | | CLINICAL MEDICINE NEWS |
| Обзор зарубежных новостей клинической медицины | 6 | Clinical medicine updates: a review of international news |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | | ORIGINAL ARTICLES |
| <i>Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.</i> Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина | 7 | <i>Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.</i> The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin |
| <i>Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.</i> Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью | 12 | <i>Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V.</i> The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension |
| <i>Цветкова Е. Е., Кузнецов А. А., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И.</i> Сравнение ассоциации брахиального артериального давления и параметров центрального аортального давления с гипертрофией левого желудочка в общей популяции Новосибирска | 18 | <i>Tsvetkova E. E., Kuznetsov A. A., Denisova D. V., Ragino Yu. I., Voevoda M. I.</i> Comparison of the association of brachial arterial pressure and parameters of central aortic pressure with left ventricular hypertrophy in the general population of Novosibirsk |
| <i>Меҳдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н.</i> Предикторы артериальной гипертензии в азербайджанской популяции у больных сахарным диабетом 2 типа | 23 | <i>Mehdiyev S. Kh., Mustafaev I. I., Mamedov M. N.</i> Predictors of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus in Azerbaijan population |
| <i>Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинеева А. Ю., Богайчук П. М.</i> Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) | 32 | <i>Dolgalev I. V., Brazovskaya N. G., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu., Bogaychuk P. M.</i> Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk) |
| <i>Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Шалаев С. В., Петров И. М., Юсупова Е. Ю., Волкова С. Ю., Петрова Ю. А.</i> Фармакоэкономическая эффективность использования современных технологий в диспансерном наблюдении больных артериальной гипертензией | 38 | <i>Efanov A. Yu., Medvedeva I. V., Shalaev S. V., Petrov I. M., Yusupova E. Yu., Volkova S. Yu., Petrova Yu. A.</i> Pharmacoeconomic effectiveness of using modern technologies in the follow-up care of patients with arterial hypertension |
| <i>Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Китаева Е. А., Звартау Н. Э., Конради А. О.</i> Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией | 44 | <i>Mironova S. A., Yudina Yu. S., Ionov M. V., Avdonina N. G., Emelyanov I. V., Vasilyeva E. Yu., Kitaeva E. A., Zvartau N. E., Konradi A. O.</i> Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness |
| <i>Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А.</i> Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен | 52 | <i>Baev V. M., Vagapov T. F., Shmeleva S. A.</i> Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs |
| <i>Каменская О. В., Логинова И. Ю., Кретов Е. И., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Байструков В. И., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.</i> Эффективность транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов высокого хирургического риска: отдаленные результаты одноцентрового проспективного исследования | 56 | <i>Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Kretov E. I., Prokhorikhin A. A., Tarkova A. R., Baystrukov V. I., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.</i> Efficiency of transcatheter aortic valve implantation in patients with high surgical risk: long-term results of a single-center prospective study |

Фомичев А. В., Чернявский А. М., Гуляева К. К., Повещенко О. В., Лыков А. П., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А.

Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологических клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А.

Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А.

Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Крюков Н. Н., Саютина Е. В., Осадчук А. М., Осадчук М. А. Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать правильный выбор прямых пероральных антикоагулянтов?

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Ваньков Д. В., Огрызко Е. В., Зимина Э. В.

Обеспеченность врачами-кардиологами детскими и их деятельность в Российской Федерации, 2013-2017гг

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Авторство: от авторского права до ответственности (текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2019-1-113-119)

62 Fomichev A. V., Chernyavsky A. M., Gulyaeva K. K., Poveshchenko O. V., Lykov A. P., Kareva Yu. E., Minin S. M., Nikitin N. A.

The results of intramyocardial implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin in the surgical treatment of coronary artery disease with severe lesion of vessels

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

70 Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova E. A.

Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs

OPINION ON A PROBLEM

80 Kuzmenko N. V., Pliss M. G., Tsyrlin V. A.

The dependence of circannual dynamics of blood pressure on seasonal fluctuations of meteorological and heliophysical factors. Meta-analysis

LITERATURE REVIEW

94 Kryukov N. N., Sayutina E. V., Osadchuk A. M., Osadchuk M. A. Stroke prevention for non-valvular atrial fibrillation: how to make the right choice of directly acting oral anticoagulants?

HEALTHCARE MANAGEMENT

103 Son I. M., Ivanova M. A., Sokolovskaya T. A., Vankov D. V., Ogrizko E. V., Zimina E. V.

Pediatric cardiologists' sufficiency and their activities in Russian Federation, 2013-2017

EXPERT CONSENSUS

113 Authorship: From Credit to Accountability (text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2019-1-113-119)

Уважаемые читатели!

Две тысячи восемнадцатый год был ознаменован появлением новых рекомендаций по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов. Первый номер этого года является логичным продолжением последнего номера закончившегося года, в котором был опубликован перевод этих рекомендаций и озвучена позиция российского экспертного сообщества по артериальной гипертензии в отношении наиболее важных их положений.

Сразу несколько работ в номере посвящены изучению роли амортизирующих сосудов в поражении органов-мишеней, повышении артериального давления при ожирении и реализации гипотензивного эффекта новых антигипертензивных препаратов. Это не случайно, поскольку именно ранние изменения эластичности сосудов различного калибра могут быть причиной развития пограничной артериальной гипертензии (высокого нормального артериального давления), при которой в соответствии с новыми рекомендациями уже может начинаться медикаментозная терапия.

Так же несколько исследований, опубликованных в номере, посвящены углубленному изучению роли адипокинового статуса и гуморальных факторов в генезе артериальной гипертензии и повышенной, в том числе сезонной, вариабельности артериального давления.

д.м.н., профессор
Недогода Сергей Владимирович



Несомненный практический интерес представляет оценка экономической эффективности различных технологий при диспансерном наблюдении за больными с артериальной гипертензией, поскольку именно на амбулаторном этапе при достижении целевого артериального давления можно решить важнейшую задачу по снижению сердечно-сосудистой смертности.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В Китае проведено исследование исходов инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от уровня образования. Нюо, et al. (2019) наблюдали 3369 пациентов в 53 лечебных учреждениях, поступивших в связи с ИМ. Низкий уровень образования был ассоциирован с повышенным 1-летним риском МАСЕ (отношение рисков 2,41) и смерти (ОР 3,09) по сравнению с высоким уровнем образования. Авторы отмечают, что следует разрабатывать отдельные стратегии для работы с пациентами низкого уровня образования.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Международная группа авторов изучала влияние заменителей поваренной соли (натрия) на снижение бремени сердечно-сосудистой заболеваемости. Hernandez, et al. (2019) провели анализ 21 рандомизированного исследования в четырёх смешанных популяциях с числом пациентов 5224. Показано, что заменители натрия снижают систолическое АД в среднем на 7,81 мм рт.ст., диастолическое — на 3,96 мм рт.ст. в сравнении с контролем. Происходит повышение концентрации калия в моче и снижение — натрия в моче. Различия по наличию артериальной гипертензии, общей летальности, общему холестерину, триглицеридам, глюкозе и индексу массы тела не были достоверны.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Опубликованы данные в отношении риска ИМ и уровней липопротеина (а) по результатам исследования INTERHEART. Международная группа авторов, Paré, et al. (2019), включили в анализ 6 тыс. случаев первого ИМ и около 7 тыс. случаев контроля. Выборка была разнообразна по этническому признаку. Анализ липопротеина (а) был выполнен у 4219 участников с учётом изоформ. Самая высокая концентрация и самая мелкая изоформа были у африканской популяции, наоборот, самая высокая концентрация и самая крупная изоформа были у азиатской популяции. Связь не зависела от известных факторов риска ИМ, включая диабет, курение, гипертензию. Более крупные изоформы были связаны с меньшим риском ИМ, но связь теряла достоверность после поправки на концентрацию.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Американские авторы приводят данные изучения признаков гипертрофии левого желудочка (ЛЖ)

на ЭКГ относительно сердечно-сосудистой смертности. Сао, et al. (2019) включили и наблюдали в течение 14 лет 6 тыс. пациентов, у которых при включении не было патологии сердца и сосудов. Была выявлена экспоненциальная зависимость наличия гипертрофии и выраженности повышения систолического артериального давления (АД). Каждое стандартное отклонение повышения АД вело к повышению на 49% шанса иметь признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. В течение наблюдения выявлено, что и гипертензия, и гипертрофия ЛЖ на ЭКГ ассоциированы со смертностью. При Соx-регрессии со смертностью были связаны и гипертрофия ЛЖ, и гипертензия.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2019)

В азиатско-тихоокеанском регионе проведено исследование половых различий распространённости фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности (ФП, СН). Tan, et al. (2019) изучили клинко-инструментальные данные 1746 пациентов с СН (62% — азиаты, 26% женщин, средняя фракция выброса ЛЖ 37%). У 39% была ФП. Показано, что ФП встречалась существенно реже у азиатов в сравнении с европейцами (24% против 63%) даже после поправки на возраст, клинические и эхокардиографические параметры, включая сократимость ЛЖ. Факторы риска, имевшиеся у лиц с СН и ФП, были одинаковы у обеих рас. Авторы заключают, что нужно исследовать причины существенно меньшей встречаемости ФП у больных СН азиатских этносов.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Приводятся данные исследования COMPASS, посвящённого применению ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики инсультов. Около 20 тыс. пациентов были рандомизированы в группы приёма АСК, ривароксабана 5 мг дважды в день, ривароксабана 2,5 мг дважды в день с АСК. Наблюдение длилось 23 месяца. Отношение рисков события инсульта было 0,58 с преимуществом в группе ривароксабан+АСК в сравнении с АСК, как и отдельно для фатальных и инвалидизирующих инсультов. Независимыми предикторами были анамнез инсульта, гипертензия, уровень систолического АД исходно, возраст, наличие диабета, азиатская этническая группа. Наиболее важным предиктором был анамнез инсульта.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.

Цель. Изучить состояние магистральных артерий, сосудистый возраст во взаимосвязи с уровнем лептина и адипонектина у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материал и методы. 120 пациентов с АГ II стадии 45-65 лет были разделены на 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). 1 группа представлена пациентами с АГ и нормальным ИМТ, 2 — пациентами с АГ и избыточным ИМТ, 3 — пациентами с АГ в сочетании с ожирением. Проводили стандартное клиническое обследование, оценивали жесткость сосудистой стенки путем измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного и эластического (СРПВэ) типов, рассчитывали сосудистый возраст, определяли лабораторные маркеры ожирения.

Результаты. Отмечен высокий процент выявления висцерального ожирения: 20,0% среди лиц с нормальным ИМТ, 64,4% среди лиц с избыточной массой тела и 100% среди лиц с ожирением (различия между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 группами достоверны). Обнаружено статистически значимое увеличение СРПВэ у больных с АГ и ожирением в сравнении с больными с АГ и нормальной массой тела (9,8 [8,5; 11,3] vs 8,0 [7,9; 8,1] м/с). Сосудистый возраст был выше у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в сравнении с пациентами с АГ и нормальной массой тела (67,0 [60,0; 76,0], 68,0 [60,0; 72,0] vs 58,0 [57,0; 60,0] лет, соответственно). Выявлены статистически значимый рост концентрации лептина (6,9 [4,5; 15,1] vs 19,0 [7,4; 42,7] vs 53,8 [38,4; 75,8] нг/мл), а также снижение концентрации адипонектина от 1 к 3 группе (44,9 [36,6; 55,8] vs 16,5 [12,5; 24,7] vs 18,6 [15,3; 22,4] нг/мл, соответственно).

Корреляционный анализ обнаружил наличие высокодостоверных взаимосвязей между параметрами, характеризующими жесткость магистральных артерий и лабораторными маркерами ожирения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии гиперлептинемии и гипoadипонектинемии на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий и величину сосудистого возраста у больных АГ при сочетании ее с избыточной массой тела или ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, висцеральное ожирение, ригидность магистральных артерий, сосудистый возраст, адипокины, лептин, адипонектин.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-3306-0312, Деревянченко М. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-6232-4583.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, САД — систолическое артериальное давление, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 19.12.2018

Рецензия получена 15.01.2019

Принята к публикации 21.01.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):7-11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-7-11>

The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin

Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V.

Aim. To study the state of the main arteries and vascular age in conjunction with the level of leptin and adiponectin in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Material and methods. One hundred and twenty patients with AH stage II aged from 45 to 65 years were divided into 3 groups depending on body mass index (BMI). Group 1 was represented by patients with AH and normal BMI, the 2 group was represented by patients with AH and excessive BMI, the 3 group was represented by patients with AH in combination with obesity. A standard clinical examination was performed, the stiffness of the vascular wall was measured by measuring the pulse wave velocity (PWV) of the muscle and elastic vessels (PWVe), vascular age was calculated, and the laboratory markers of obesity were determined.

Results. High percentage of visceral obesity was observed: 20,0% among people with normal BMI, 64,4% among overweight people and 100% among people with obesity (differences between 1 and 2, 1 and 3, 2 and 3 groups are reliable). A statistically significant increase in PWVe was detected in patients with AH and obesity in comparison with patients with AH and normal body weight (9,8 [8,5; 11,3] vs 8,0 [7,9; 8,1] m/s). Vascular age was higher in patients with AH and overweight or obesity compared with patients with AH and normal weight (67,0 [60,0; 76,0], 68,0 [60,0; 72,0] vs 58,0 [57,0; 60,0] years, respectively). A statistically significant increase in the concentration of leptin (6,9 [4,5; 15,1] vs 19,0 [7,4; 42,7] vs 53,8 [38,4;

75,8] ng/ml) was detected, as well as a decrease in adiponectin concentration from the 1 to the 3 group (44,9 [36,6; 55,8] vs 16,5 [12,5; 24,7] vs 18,6 [15,3; 22,4] ng/ml, respectively).

Correlation analysis revealed the presence of highly reliable relationships between the parameters of rigidity of the main arteries and laboratory markers of obesity.

Conclusion. The results indicated a negative effect of hyperleptinemia and hypoadiponectinemia on the elasticity of the vascular wall of the main arteries and the vascular age in hypertensive patients with its combination with overweight or obesity.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):7-11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-7-11>

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, visceral obesity, rigidity of the main arteries, vascular age, adipokines, leptin, adiponectin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Ригидность магистральных артерий — один из доминирующих патофизиологических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) [1]. Сочетание АГ с ожирением приводит к прогрессирующему увеличению жесткости крупных сосудов [2].

Понятие ригидности магистральных артерий тесно связано с понятием сосудистого возраста, которое получило широкое обсуждение в 2008г после публикации работы D'Agostino, где обсуждалась возможность оценки сердечного возраста на основании Фрамингемской шкалы риска [3-4]. В 2013г по результатам 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA без анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [5] был предложен новый алгоритм анализа риска у пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию — ASCORE [6], а в 2015г на основании шкалы ASCORE был разработан калькулятор сосудистого возраста ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015). Данный калькулятор учитывает демографические параметры, статус курения, уровень систолического артериального давления (САД), наличие предшествующей антигипертензивной терапии и сахарного диабета, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, глюкозы и креатинина.

Существует гипотеза, согласно которой адипокины могут не только влиять на сосудистую функцию, но и способствовать усилению взаимосвязи между ожирением и АГ [7].

Цель: изучить состояние магистральных артерий, сосудистый возраст во взаимосвязи с уровнем лептина и адипонектина у больных АГ и ожирением.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: включено 120 больных АГ II стадии 45-65 лет с недостигнутыми целевыми значениями АД. За 5-7 дней до рандомизации всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты ("отмывочный период"). При необходимости больные принимали короткодействующие антигипертензивные препараты. Больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню офисного САД и диастолического АД (ДАД) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). 1 группа представлена пациентами с АГ и нормальным ИМТ, 2 — пациентами с АГ и избыточным ИМТ, 3 — пациентами с АГ в сочетании с ожирением (60% пациентов имели ожирение 1 степени, 40% — ожирение 2 степени). Критерии исключения из исследования: неконтролируемая злокачественная АГ, острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки сердца и нару-

шения ритма, СД 1 и 2 типа, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек выше 3б стадии, зависимость от алкоголя, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Обследование включало в себя оценку общего состояния, измерение АД на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом ИМТ, замеров окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) сантиметровой лентой с расчетом соотношения ОТ/ОБ, а также изучения состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 — анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира. Под абдоминальным ожирением подразумевали $ОТ \geq 102$ см у мужчин и $ОТ \geq 88$ см у женщин, под висцеральным — превышение висцерального жира в организме $\geq 9\%$ [8-9].

Жесткость магистральных артерий оценивали при измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе "Поли-Спектр-8/Е" (Россия). СРПВ по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов рассчитывали как отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах, соответственно. Нормальные значения СРПВм и СРПВэ анализировали индивидуально с помощью программного обеспечения с учетом пола и возраста больных.

Оценку сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений рассчитывали с помощью калькулятора ADVANT'AGE для смартфонов (версия 2, 2015).

Об активности лабораторных маркеров ожирения судили по концентрации лептина (наборы Leptin, Diagnostics Biochem, Канада) и адипонектина (наборы Adiponectin, Mediagnost, GmbH, Германия) в сыворотке крови — определяли с помощью "сэндвич" варианта твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе Униплан (Россия).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы "Microsoft Excel 2010" и программы "STATISTICA 10.0" (StatSoft, Inc.). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде $Me [Q1; Q2]$, где Me — медиана, $[Q1; Q2]$ — 25 и 75 проценти, соответственно, для качественных величин —

Таблица 1

Клинико-демографические параметры включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

| Показатель | 1 группа АГ + нормальная масса тела | 2 группа АГ + избыточная масса тела | 3 группа АГ + ожирение |
|---|--|--|----------------------------------|
| Количество больных, n | 30 | 45 | 45 |
| Мужчины/женщины, (%) | 60,0/40,0 | 62,2/37,8 | 66,7/33,3 |
| Возраст, лет | 60,0 [56,0; 62,0] | 61,0 [57,0; 65,0] | 59,0 [57,0; 63,0] |
| ИМТ, кг/м ² | 24,1 [22,0; 24,9] | 27,5* [§] [25,5; 29,1] | 33,2 [†] [31,8; 38,0] |
| ОТ, см | 86,0 [74,0; 87,0] | 97,0* [§] [83,0; 100,0] | 105,0 [†] [99,0; 112,0] |
| ОТ/ОБ, у.е. | 0,83 [0,76; 0,88] | 0,93 [0,82; 0,96] | 0,91 [0,85; 0,99] |
| Количество больных с абдоминальным ожирением, % | 0 | 26,7* [§] | 86,7 [†] |
| Подкожный жир, % | 29,9 [27,8; 30,5] | 31,2 [§] [26,1; 40,2] | 45,1 [†] [38,8; 49,4] |
| Висцеральный жир, % | 7,0 [6,0; 8,0] | 11,0* [§] [8,0; 14,0] | 14,0 [†] [11,0; 16,0] |
| Количество больных с висцеральным ожирением, % | 20 | 64,4* [§] | 100 [†] |
| Курящие, % | 20,0 | 20,0 | 22,2 |
| Длительность АГ, лет | 14,0 [8,0; 17,0] | 15,0 [9,0; 18,0] | 16,0 [7,5; 20,0] |
| САД офисное, мм рт.ст. | 154 [151; 155] | 152 [140; 160] | 158 [150; 169] |
| ДАД офисное, мм рт.ст. | 96 [92; 99] | 95 [90; 100] | 100 [90; 100] |
| ЧСС, уд./мин. | 63,0 [58,0; 77,0] | 68,5 [61,0; 70,0] | 69,5 [61,0; 76,0] |

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$, [§] — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p_{2,3} < 0,017$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. При наличии достоверных различий по критерию Краскела-Уоллиса использовали попарное сравнение групп по Манну-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$ при сравнении трех групп между собой. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2008г), с трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21 ноября 2011г.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным Этическим комитетом — протокол одобрения № 192-2014 от 11.03.2014г. Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Пациенты статистически значимо различались по ИМТ и показателю ОТ: значения закономерно нарастали от 1 к 3 группе — таблица 1. Количество больных

с абдоминальным ожирением было достоверно больше среди лиц с ожирением, чем среди лиц с избыточной массой тела, а также по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (86,7 и 26,7% vs 0%). Процент подкожного жира был выше у больных с ожирением в сравнении с больными с избыточной массой тела и нормальной массой тела (45,1 vs 31,2 и 29,9%, соответственно, $p < 0,017$). Уровень висцерального жира нарастал от 1 к 3 группе (различия между всеми группами статистически значимы) — таблица 1. Обращает на себя внимание высокий процент выявления висцерального ожирения: 20,0% среди лиц с нормальным ИМТ, 64,4% среди лиц с избыточной массой тела и 100% среди лиц с ожирением (различия между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 группами достоверны).

СРПВ по сосудам мышечного типа и встречаемость СРПВм > нормы были сопоставимы между тремя исследуемыми группами, в то время как отмечено статистически значимое увеличение СРПВэ у больных с АГ и ожирением в сравнении с больными с АГ и нормальной массой тела (9,8 [8,5; 11,3] vs 8,0 [7,9; 8,1] м/с) — таблица 2. Частота встречаемости лиц с СРПВэ, превышающей нормальные расчетные показатели, была достоверно ниже у больных АГ и нормальной массой тела, чем среди больных АГ в сочетании с избыточной массой тела или ожирением (16,7% vs 55,6 и 60,0%, соответственно).

При оценке сосудистого возраста отмечено, что он был выше у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в сравнении с пациентами с АГ и нормальной массой тела (67,0 [60,0; 76,0], 68,0 [60,0; 72,0] vs 58,0 [57,0; 60,0] лет, соответственно) — таблица 3. Параллельно увеличению сосудистого возраста возрастал 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений

Таблица 2

Показатели жесткости сосудистой стенки включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | АГ + нормальная масса тела | АГ + избыточная масса тела | АГ + ожирение |
| СРПВэ, м/с | 8,0 [7,9; 8,1] | 8,8 [7,7; 10,7] | 9,8 [†] [8,5; 11,3] |
| СРПВэ > нормы, % | 16,7 | 55,6* | 60,0 [†] |
| СРПВм, м/с | 8,2 [7,4; 8,2] | 8,4 [7,6; 9,2] | 8,8 [7,4; 10,0] |
| СРПВм > нормы, % | 50,0 | 55,6 | 55,6 |

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа.

Таблица 3

Сосудистый возраст и 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| | АГ + нормальная масса тела | АГ + избыточная масса тела | АГ + ожирение |
| Сосудистый возраст, лет | 58,0 [57,0; 60,0] | 67,0* [60,0; 76,0] | 68,0 [†] [60,0; 72,0] |
| 5-летний риск сердечно-сосудистых осложнений | 2,0 [1,81; 2,44] | 4,4* [2,97; 6,49] | 5,1 [†] [2,97; 7,15] |
| Низкий риск, % больных | 33,3 | 11,1* | 8,8 [†] |
| Умеренный риск, % больных | 50 | 35,6 | 35,6 |
| Высокий риск, % больных | 16,7 | 53,3* | 48,9 [†] |
| Очень высокий риск, % больных | 0 | 0 [§] | 6,7 [†] |

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$, [§] — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p_{2,3} < 0,017$.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

Маркеры ожирения включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|--------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | АГ + нормальная масса тела | АГ + избыточная масса тела | АГ + ожирение |
| Лептин, нг/мл | 6,9 [4,5; 15,1] | 19,0* [§] [7,4; 42,7] | 53,8 [†] [38,4; 75,8] |
| Адипонектин, нг/мл | 44,9 [36,6; 55,8] | 16,5* [12,5; 24,7] | 18,6 [†] [15,3; 22,4] |

Примечание: * — достоверность различий между 1 и 2 группами при $p_{1,2} < 0,017$, [†] — достоверность различий между 1 и 3 группами при $p_{1,3} < 0,017$, [§] — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p_{2,3} < 0,017$.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

среди больных с АГ и избыточной массой тела или ожирением по сравнению с больными с АГ и нормальным весом — различия достоверны между 1 и 2, 1 и 3 группами (табл. 3).

При изучении лабораторных маркеров ожирения (табл. 4) выявлены статистически значимый рост концентрации лептина (6,9 [4,5; 15,1] vs 19,0 [7,4; 42,7] vs 53,8 [38,4; 75,8] нг/мл), а также снижение концентрации адипонектина от 1 к 3 группе (44,9 [36,6; 55,8] vs 16,5 [12,5; 24,7] vs 18,6 [15,3; 22,4] нг/мл, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил наличие высокодостоверных взаимосвязей между концентрацией СРПВэ и сосудистым возрастом ($r=0,33$), 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,26$), длительностью АГ ($r=0,28$), уровнем САД ($r=0,42$), концентрацией лептина в сыворотке крови ($r=0,27$); между сосудистым возрастом и ИМТ ($r=0,25$), ОТ ($r=0,33$), ОТ/ОБ ($r=0,38$), процентом висцерального жира ($r=0,42$), САД ($r=0,51$), концентрацией лептина ($r=0,32$); между уровнем лептина в сыворотке крови

и ИМТ ($r=0,65$), САД ($r=0,49$); между уровнем адипонектина в сыворотке крови и ОТ ($r=-0,50$), ОТ/ОБ ($r=-0,48$), процентом висцерального жира ($r=-0,53$).

Обсуждение

Практическая значимость выявления высокого процента больных с абдоминальным ожирением в группе больных с избыточной массой тела и висцерального ожирения в группе лиц с нормальным и избыточным ИМТ заключается в необходимости оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также содержания висцерального жира в организме [10].

Достоверное увеличение СРПВэ в группе лиц с АГ в сочетании с ожирением по сравнению с лицами с АГ и нормальной массой тела связано с формированием у больных с АГ и коморбидной патологией ускоренного развития структурно-функциональных изменений магистральных артерий [2]. Статистически значимо более высокий процент выявления пациентов с СРПВэ, превышающей нормальные значения среди пациентов с АГ

и избыточной массой тела или ожирением, свидетельствует об увеличении артериальной ригидности и позволяет оценить истинное повреждение артериальной стенки [11].

Результаты указывают не только на увеличение сосудистого возраста с ростом ИМТ, но и на повышение процента больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди лиц с сочетанием АГ и ожирения.

Параллельно со снижением эластических свойств крупных сосудов происходит увеличение уровня лептина и уменьшение уровня адипонектина при нарастании ИМТ у пациентов с АГ. Один из патогенетических механизмов повышения жесткости магистральных артерий связан с выработкой метаболически активной жировой тканью гормонов и цитокинов, в т.ч. ангиотензиногена, ангиотензина II. Обсуждаются защитная роль адипонектина и негативная роль лептина в повреждении органов-мишеней, в том числе и крупных сосудов [10]. Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных коллег, которые указывают, что концентрация адипокинов в сыворотке может быть предиктором артериальной ригидности у пациентов с АГ [7, 12]. Имеются публикации о возможности активации лептина симпатической нервной системой при ожирении [13]. В дополнение к хронической гиперлептинемии вследствие резистентности тканей к лептину локальный синтез ангиотензиногена адипоцитами и гиперинсулинемия способствуют развитию и прогрессированию АГ при ожирении [14].

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2018;23(4):32-6. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Troitskaya YeA, Vel'makin SV, Kobalava ZhD. Vascular age concept: a new tool for cardiovascular risk assessment. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;23(2):160-71. (In Russ.) Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(948):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens*. 2013;27(8):492-6. doi:10.1038/jhh.2013.3.
- Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294-300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949.
- Nedogoda BV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;1(61):134-40. (In Russ.) Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):134-40.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. National clinical recommendations. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. 2017. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. 2017. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Renal function and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Nefrologiya*. 2018;22(5):51-7. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Нефрология* 2018;22(5):51-7. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-5-51-57.
- Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669-79. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039.
- Tsai JP, Hsu BG, Lee CJ, et al. Serum leptin is a predictor for central arterial stiffness in hypertensive patients. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(10):783-9. doi:10.1111/nep.12859.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):54-65. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.005.
- Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. *Endocrinology*. 2017;158(7):2022-34. doi:10.1210/en.2016-1765.

Адипонектин является противовоспалительным адипокином и сенсibilizатором инсулина [15]. Защита адипонектином сосудов может быть связана с улучшением эндотелиальной дисфункции, снижением окислительного стресса и усилением экспрессии синтазы эндотелиального оксида азота за счет активации аденозиновой 5'-монофосфат-активированной протеинкиназы с помощью AdipoR1 и действия рецептора, активированного пролифератором пероксисом (PPAR) - α сигнальным путем AdipoR2 [15].

Многочисленные корреляционные связи между параметрами, характеризующими жесткость магистральных артерий, величиной сосудистого возраста и уровнем лептина, адипонектина в сыворотке крови, а также показателями, характеризующими степень выраженности ожирения, свидетельствуют об их тесных патофизиологических взаимоотношениях у больных АГ и ожирением.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии гиперлептинемии и гипoadипонектинемии на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий и величину сосудистого возраста у больных АГ при сочетании ее с избыточной массой тела или ожирением.

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

Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью

Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.

Цель. Изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) разного сердечно-сосудистого риска и оценить его взаимосвязи с показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы. Обследованы 180 мужчин в возрасте 30-50 лет, распределенные на группы: 1 группа (n=28) — пациенты с ГБ среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) — пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) — пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоровые мужчины с нормальным артериальным давлением (АД) (n=45). Определяли плазменный катестатин (нг/мл), проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

Результаты. Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Получены корреляции катестатина с показателями эхокардиографии: толщина задней стенки левого желудочка ($r = -0,523$; $p = 0,045$) и толщина межжелудочковой перегородки ($r = -0,523$, $p = 0,045$) в диастолу в группе 2; толщина задней стенки левого желудочка ($r = 0,258$; $p = 0,035$) и толщина межжелудочковой перегородки ($r = 0,254$; $p = 0,038$) в систолу в группе 3.

У пациентов 2 группы выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ($r = 0,301$; $p = 0,019$) и во время бодрствования ($r = 0,308$; $p = 0,019$); обратные — с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ($r = -0,318$; $p = 0,013$) и во время бодрствования ($r = -0,342$; $p = 0,007$), pNN50 днем ($r = -0,270$; $p = 0,037$).

Заключение. Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска. Предполагается, что катестатин участвует в формировании ВСР у пациентов с ГБ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):12–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-12-17>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, катестатин, вариабельность сердечного ритма, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Гранты Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018гг, Самарский областной конкурс “Молодой Ученый” 2018 года.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Губарева Е. Ю.* — очный аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Крюков Н. Н. — зав. кафедрой внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4162-6216, Губарева И. В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

HF — мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF — мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, nHF — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 — процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ГБ — гипертоническая болезнь, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХМ ЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.12.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 14.01.2019



The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension

Gubareva E. Yu., Kryukov N. N., Gubareva I. V.

Aim. To study the catestatin plasma level in patients with primary hypertension of different cardiovascular risk and to assess its relationship with heart rate variability (HRV) parameters.

Material and methods. One hundred eighty men aged 30-50 years were divided into groups: group 1 (n=28) — hypertensive patients with medium risk of developing cardiovascular complications (CVC), group 2 (n=76) — hypertensive patients with high risk of CVC, group 3 (n=31) — hypertensive patients with very high risk of CVC. The control group consisted of healthy men with normal blood pressure (BP) (n=45). We determined plasma catestatin (ng/ml) and conducted Holter monitoring.

Results. A pattern was found to reduce the concentration of catestatin with increasing risk of CVC in hypertensive patients, but there were no significant differences between the studied groups ($p > 0,05$).

We determined corrections between catestatin levels and echocardiography thickness of left ventricular posterior wall ($r = -0,523$; $p = 0,045$) and interventricular septum ($r = -0,523$, $p = 0,045$) in diastole in group 2; thickness of left ventricular posterior wall ($r = 0,258$; $p = 0,035$) and interventricular septum ($r = 0,254$; $p = 0,038$) in systole in group 3. In patients of group 2, direct correlations of catestatin levels and sympathicotonia LF/HF were revealed during the whole observation period ($r = 0,301$; $p = 0,019$) and during

wakefulness ($r = 0,308$; $p = 0,019$); inverse correlations — with parameters of parasympathetic tone: nHF during the whole observation time ($r = -0,318$; $p = 0,013$) and during wakefulness ($r = -0,342$; $p = 0,007$), pNN50 in the afternoon ($r = -0,270$; $p = 0,037$).

Conclusion. A decrease in catestatin concentrations in hypertensive patients is associated with the progression of disease and an increase in cardiovascular risk. It is assumed that catestatin is involved in the formation of HRV in patients with primary hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):12–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-12-17>

Key words: hypertension, catestatin, heart rate variability, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. Grants of the Governor of the Samara region in science and technology in the first half of 2017 and 2018, the Samara regional competition “Young Scientist” in 2018.

Симпатикотония является одним из путей регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию гемодинамических, метаболических и реологических изменений, приводящих к развитию артериальной гипертензии (АГ), структурному ремоделированию органов-мишеней и развитию ССО [1, 2]. Неоднократно доказана зависимость частоты возникновения жизнеопасных аритмий от повышения симпатического тонуса и угнетения парасимпатического, поэтому были разработаны новые методы оценки состояния регуляции вегетативной нервной системы (ВНС), среди которых особое место занимает вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Главная диагностическая ценность ВСР у больных ГБ состоит в том, что метод является независимым предиктором риска развития осложнений и вне зависимости от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний позволяет определить тактику ведения пациентов [3, 4].

Основными методами оценки ВСР являются спектральный и временной анализ электрокардиограммы, используемые сегодня во всех серийных системах ХМ ЭКГ. Математические подходы временного анализа отражают степень выраженности синусовой аритмии. Повышение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а их снижение — с активацией симпатического тонуса. Спектральный анализ использует мощности разного диапазона частот, позволяя оценить степень вагосимпатического баланса [4].

В 1997г в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [5-7].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом гликопротеина хромогранина А и выбрасывается везикулами хромоаффинных клеток совместно с АТФ, хромогранинном А, катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [5-7]. Он рассматривается клиническими исследованиями [6, 7] в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания.

Катестатин обладает антигипертензивным, вазодилататорным, ангиогенным и анти-апоптотическим действием [5, 6]. Учитывая физиологическое дей-

ствие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Цель исследования: изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с ГБ разного риска ССО и оценить его взаимосвязи с показателями ВСР.

Материал и методы

Основа работы — анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с ГБ, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2018 года [8] обследованы и включены в исследование 180 пациентов мужского пола в возрасте 30-50 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исследуемые были распределены на группы: 1 группа (n=28) — пациенты с ГБ среднего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) — пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) — пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоровые мужчины с нормальным АД (n=45).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту и получаемому лечению. У больных 3 группы длительность ГБ выше, чем у пациентов 1 и 2 группы.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30-50 лет, диагноз "ГБ" и согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 и старше 50 лет; вторичная АГ; ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 месяцев перед обследованием; хроническая сердечная недостаточность; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и прио-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа контроля |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Количество пациентов, n | 28 | 76 | 31 | 45 |
| Возраст, годы | 35,72±5,43 | 43,11±6,05 ^{*,**} | 44,13±5,36 ^{*,#} | 38,71±6,09 |
| Курение, % | 38,8 | 47,4 | 45,2 | 42,2 |
| Отягощенная наследственность, % | 27,8 | 40,8 | 41,9 | 35,6 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,75±3,89 [*] | 28,70±3,94 [*] | 30,06±5,65 [*] | 25,39±3,71 |
| САД ср., мм рт.ст. | 126,67±7,35 [*] | 126,03±10,36 [*] | 137,29±14,13 ^{*,###} | 116,93±6,71 |
| ДАД ср., мм рт.ст. | 78,89±8,46 | 82,15±8,31 | 87,43±8,99 ^{###} | 76,44±7,32 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 92,59±18,04 | 117,06±31,86 ^{*,**} | 123,25±30,86 ^{*,#} | 89,80±19,41 |
| ИОТ ЛЖ | 0,35±0,05 | 0,40±0,07 ^{*,**} | 0,44±0,07 ^{*,###} | 0,35±0,05 |
| ТКИМ ОСА справа, мм | 0,76±0,10 [*] | 0,96±0,21 ^{*,**} | 1,01±0,20 ^{*,#} | 0,88±0,21 |
| ТКИМ ОСА слева, мм | 0,78±0,11 | 1,00±0,23 ^{*,**} | 1,01±0,24 ^{*,#} | 0,88±0,21 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 102,47±12,38 | 98,88±13,53 | 102,35±9,80 | 102,56±11,25 |
| МАУ, мг/мл | 10,00±8,49 | 46,33±30,87 | 39,00±21,34 | 43,75±33,76 |
| ХС общий, ммоль/л | 4,72±1,13 | 5,36±1,06 ^{**} | 5,23±1,14 | 5,33±1,26 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,12±1,39 | 3,69±1,12 | 3,53±1,10 | 3,62±1,14 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,06±0,28 | 1,15±0,37 | 1,12±0,35 | 1,22±0,35 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,56±0,72 | 1,92±1,03 | 1,83±0,92 | 1,57±0,90 |
| Индекс атерогенности | 3,98±1,27 | 3,95±1,39 | 3,93±1,56 | 3,67±1,57 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,44±0,48 | 5,60±0,62 | 5,98±1,61 [*] | 5,43±0,50 |
| Калий, ммоль/л | 4,63±0,44 | 4,44±0,40 | 4,46±0,45 | 4,49±0,31 |
| Натрий, ммоль/л | 140,67±1,78 | 140,32±2,28 | 140,50±1,82 | 141,17±2,29 |
| Хлориды, ммоль/л | 106,75±2,77 | 106,88±2,22 | 105,75±2,43 | 106,34±2,61 |
| Магний, ммоль/л | 0,86±0,08 | 0,87±0,07 | 0,88±0,10 | 0,85±0,04 |
| Катестатин, нг/мл | 10,17±5,88 | 8,54±4,26 | 8,39±3,79 | 8,29±5,37 |

Примечание: * — достоверно значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, # — достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, ** — достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, ### — достоверно значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

Сокращения: ДАД ср. — средние значения диастолического артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины стенок левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, САД ср. — средние значения систолического артериального давления, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКИМ ОСА — толщина комплекса интим-медиа общей сонной артерии, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

бретенные); хроническая болезнь почек III-V стадии и почечная недостаточность; сахарный диабет; нейроэндокринные опухоли; диффузно-токсический зоб; гиперпаратиреоз; артрит (системный ревматоидный, гигантоклеточный); синдром системно-воспалительного ответа; хронический атрофический гастрит; панкреатит; воспалительные заболевания кишечника; синдром раздраженного кишечника; декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность; хронические заболевания легких и отказ от участия в исследовании.

Катестатин определяли методом ИФА с помощью наборов “RayBiotech” (США), концентрацию выражали в нг/мл.

В соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10 минутного пребывания в покое проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) [9].

ХМ ЭКГ выполнялось с использованием мониторинговой системы КР-01 “Кардиан” (Республика Беларусь). ВСП оценивалась с использованием методов анализа временной и частотной областей.

Анализ данных выполняли с помощью статистических пакетов Statistica 7,0 и SPSS 11.5. и применением методов параметрической и непараметрической статистики [10]. Оценивалась форма распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Большинство изучаемых показателей в выборке соответствовало нормальному закону распределения, при выявлении отклонений от которого применяли ранговые методы анализа данных.

Сравнения количественных показателей в исследуемых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса. U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона использовался для сравнения двух групп, исследова-

Таблица 2

Данные ХМ ЭКГ пациентов

| Показатель | Группа 1 (n=28) | Группа 2 (n=76) | Группа 3 (n=31) | Группа контроля (n=45) |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| SDNN все время, мс | 170,33±55,24* | 147,88±41,92 | 136,85±35,51* | 142,93±38,69 |
| SDNN день, мс | 136,33±42,34* | 118,89±32,77 | 113,37±29,87* | 112,35±27,25 |
| SDNN ночь, мс | 130,81±32,08 | 112,56±37,98 | 100,85±23,70* | 111,02±36,85 |
| SDANN все время, мс | 145,61±54,22 | 127,86±38,58 | 118,48±32,23* | 124,93±37,24 |
| SDANN день, мс | 109,72±39,12* | 96,91±28,79 | 93,63±26,29 | 89,42±22,47 |
| SDANN ночь, мс | 79,25±21,68 | 71,70±28,15 | 64,23±16,39* | 73,65±31,40 |
| rMSSD все время, мс | 45,67±19,08* | 34,82±16,99** | 30,56±12,55* | 35,14±15,76 |
| rMSSD день, мс | 38,72±16,74* | 29,86±15,23** | 26,85±11,74* | 29,51±12,63 |
| rMSSD ночь, мс | 60,50±28,65 | 45,06±23,24** | 37,38±16,11* | 46,33±24,32 |
| pNN50 все время, % | 18,44±11,71* | 11,35±10,70** | 9,59±8,42* | 11,91±10,26 |
| pNN50 день, % | 13,83±10,51* | 8,00±9,01** | 7,04±7,35* | 8,35±8,14 |
| pNN50 ночь, % | 31,13±17,81 | 20,33±16,57** | 15,77±12,93* | 21,49±17,77 |
| LF все время, мс ² | 2871,72±1650,03* | 1783,00±1202,67** | 1557,70±945,33* | 1930,12±1122,43 |
| LF день, мс ² | 2586,89±1701,00* | 1512,74±1057,29** | 1368,04±890,22* | 1730,21±1071,79 |
| LF ночь, мс ² | 3480,38±1947,13* | 2360,18±1807,77** | 1958,08±1213,00* | 2401,00±1618,00 |
| HF все время, мс ² | 805,00±687,60 | 437,43±369,07** | 387,22±372,58* | 528,28±482,21 |
| HF день, мс ² | 618,28±597,57* | 308,62±262,65** | 304,00±317,34* | 370,93±354,56 |
| HF ночь, мс ² | 1224,63±986,36 | 715,16±649,64** | 546,85±565,13* | 845,79±849,39 |
| VLF все время, мс ² | 4891,50±2307,54* | 3735,79±2656,67 | 3151,82±1771,44* | 3293,72±1586,14 |
| VLF день, мс ² | 4024,56±2056,98* | 3081,02±2610,16 | 2618,48±1671,03* | 2789,12±1373,15 |
| VLF ночь, мс ² | 6632,81±3391,16* | 5151,97±3312,44 | 4282,96±2260,90* | 4308,37±2253,28 |
| pHF все время, % | 20,61±6,32 | 18,63±6,78 | 18,44±8,72 | 19,67±8,39 |
| pHF день, % | 17,61±4,80 | 16,12±6,33 | 16,70±8,56 | 16,44±5,79 |
| pHF ночь, % | 24,44±7,97 | 22,28±8,86 | 19,46±8,45 | 23,47±12,61 |
| LF/HF все время | 4,26±1,52 | 5,20±2,82 | 5,80±3,57 | 5,24±3,12 |
| LF/HF день | 5,05±1,68 | 6,20±3,15 | 6,65±4,31 | 6,07±3,02 |
| LF/HF ночь | 3,50±1,45 | 4,42±2,96 | 5,23±3,03* | 4,87±3,79 |

Примечание: * — достоверно значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами больных, # — достоверно значимые различия ($p < 0,05$) между 1 и 3 группами, ** — достоверно значимые различия ($p < 0,05$) между 1 и 2 группами пациентов, ## — достоверно значимые различия ($p < 0,05$) между 2 и 3 группами пациентов.

Сокращения: HF — мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF — мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, LF/HF — отношение LF к HF, pHF — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 — процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, rMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R, SDANN — стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, SDNN — стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, VLF — мощность частотных составляющих в диапазоне очень низких частот.

ние взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Критическим значением уровня значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить, что известные научные публикации по изучению катестатина у больных ГБ противоречивы.

O'Connor DT, et al. (2002) выявили снижение плазменных концентраций катестатина у пациентов с ГБ и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ($p = 0,024$). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже в сравнении с здоровыми лицами без его особенностей [11].

Meng L, et al. (2011) получили противоположный результат: у пациентов с ГБ в сравнении с группой контроля плазменные уровни катестатина были значимо выше ($p < 0,01$). У пациентов с ГБ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) концентрация катестатина была ниже в сравнении с пациентами с ГБ и без ГЛЖ ($p < 0,01$) [12].

Durakoğlu ME, et al. (2015) у не получавших ранее медикаментозную терапию пациентов с ГБ отметили статистически значимое повышение концентрации катестатина в сравнении с группой контроля ($p=0,004$). Но с учетом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость [13].

Очевидное несоответствие между исследованиями [11-13] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). Низкие концентрации катестатина и потеря им физиологического действия на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ могут способствовать повышению АД и развитию АГ в будущем. Концентрация катестатина на поздней стадии ГБ может повышаться компенсаторно за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов.

Несмотря на отсутствие достоверно значимых различий плазменного катестатина между исследуемыми группами, получена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, подтверждающая гипотезу O'Connor DT, et al. (2002) о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска [12].

Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($r=-0,523$; $p=0,045$), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($r=-0,523$, $p=0,045$) в диастолу в группе 2; ТЗСЛЖ ($r=0,258$; $p=0,035$) и ТМЖП ($r=0,254$; $p=0,038$) в систолу в группе 3.

Данные ХМ ЭКГ во всех исследуемых группах представлены таблицей 2.

В течение всего времени наблюдения и днем пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDNN в сравнении с пациентами 3 группы и группой контроля, в ночное время — в сравнении с пациентами 3 группы ($p<0,05$). В течение всего времени наблюдения и ночью пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDANN в сравнении с пациентами 3 группы, днем — в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в течение всего времени наблюдения и днем в сравнении со всеми исследуемыми группами ($p<0,05$). В ночное время пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в сравнении с пациентами 2 и 3 групп. Таким образом, у пациентов исследуемых групп преобладание влияний симпатического отдела ВНС усиливалось по мере возрастания риска ССО.

Во всех исследуемых группах отмечалось отклонение данных спектрального анализа ВСР от нормальных значений: снижение параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела (HF)

и повышение значений параметров активности симпатического отдела ВНС (LF, LF/HF), что позволяет судить о преобладании симпатического тонуса у пациентов всех исследуемых групп.

В течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятые дневной и ночной периоды, пациенты 1 группы имели наибольшие значения LF в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ($p<0,05$). У пациентов 1 группы в течение всего времени наблюдения и ночью в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, днем — в сравнении со всеми исследуемыми группами, показатели HF имели достоверно значимые большие значения ($p<0,05$). Пациенты 1 группы имели наибольшие значения VLF ($p<0,05$) в сравнении с пациентами 3 групп и группой контроля.

Достоверно значимых различий в исследуемых группах по показателям HF в течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятый дневной и ночной периоды, и LF/HF в течение всего времени наблюдения и днем не выявлено ($p>0,05$). Соотношение LF/HF в ночное время в группе пациентов 1 группы достоверно значимо меньше в сравнении с пациентами 3 группы ($p<0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных анализа ВСР можно сделать вывод о вкладе ВНС в патогенез ГБ, преобладании тонуса симпатического отдела ВНС во всех исследуемых группах и его увеличении по мере роста риска ССО.

Корреляционный анализ во всех исследуемых группах не обнаружил достоверно значимых взаимосвязей концентрации катестатина с параметрами ХМ ЭКГ ($p>0,05$).

У пациентов 2 группы катестатин взаимосвязан с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ($r=0,301$; $p=0,019$) и во время бодрствования ($r=0,308$; $p=0,019$); и обратно взаимосвязан с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ($r=-0,318$; $p=0,013$) и во время бодрствования ($r=-0,342$; $p=0,007$), pNN50 днем ($r=-0,270$; $p=0,037$).

Полученные результаты объясняются физиологическими эффектами: в ответ на нарушение баланса между отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе 1 наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ($p>0,05$), и наибольшие значения pNN50 ($p<0,05$). По мере прогрессирования ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, поэтому у пациентов 2 и 3 групп ВСР снижена и преобладает симпатикотония, что доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

Заключение

1. Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с ее прогрессированием и повышением риска ССО: выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ ($p > 0,05$). Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: ТЗСЛЖ ($r = -0,523$; $p = 0,045$) и ТМЖП ($r = -0,523$, $p = 0,045$) в диастоле в группе 2; ТЗСЛЖ ($r = 0,258$; $p = 0,035$) и ТМЖП ($r = 0,254$; $p = 0,038$) в систолу в группе 3.

2. В ответ на нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе пациентов с ГБ и средним риском ССО (группа 1) наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ($p > 0,05$), и наибольшие значения рNN50 ($p < 0,05$). При прогрессировании ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, что объясняет симпатикотонию и снижение ВСР у пациентов 2 и 3 групп и доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

3. У пациентов с ГБ высокого риска ССО (группа 2) выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ($r = 0,301$; $p = 0,019$) и во время бодрствования ($r = 0,308$; $p = 0,019$) и обратные — с показателями парасимпатического тонуса: рHF в течение всего времени наблюдения ($r = -0,318$; $p = 0,013$) и во время бодрствования ($r = -0,342$; $p = 0,007$), рNN50 днем ($r = -0,270$; $p = 0,037$).

4. Требуется проведение более крупных спланированных исследований с жесткими критериями включения/невключения в исследование и универсальным дизайном для подтверждения полученных нами результатов.

Финансирование. Подготовка статьи осуществлялась при поддержке Грантов Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018гг, Самарского областного конкурса “Молодой Ученый” 2018 года.

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

Литература/References

- Turna EYu, Kryuchkova ON. Analysis of indicators of daily dynamics of blood pressure, heart rate variability and glomerular filtration rate in patients with hypertension who have had an ischemic stroke. Young scientist. 2012;562-6. (In Russ.) Турна, Э.Ю., Крючкова О.Н. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Молодой ученый. 2012;12:562-6.
- Polupanov AG, Cheskidova NB, Romanova TA, et al. The relationship of heart rate variability with the daily blood pressure profile in patients with essential hypertension. Arterial hypertension. 2014;20(2):113-9. (In Russ.) Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. и др. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):113-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-113-119.
- Aleynikova TV. Heart rate variability (literature review). Health and environmental problems. 2012;1(31):17-23. (In Russ.) Алейникова Т.В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2012;1 (31):17-23.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
- Zhao Y, Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. Biomark Med. 2016 Aug;10(8):877-88. doi:10.2217/bmm-2016-0086.
- Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. Prog Neurobiol. 2017 Jul;154:37-61. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
- Helle KB, Metz-Boutigue MH, Cerra MC, et al. Chromogranins: from discovery to current times. Pflugers Arch. 2018 Jan;470(1):143-54. doi:10.1007/s00424-017-2027-6.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data using the software package "Statistics". M.: Media Sphere, 2003, p.312 (In Russ.) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2003, p. 380. ISBN 5-89084-013-4.
- O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens. 2002 Jul;20(7):1335-45.
- Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2011 Sep;12(9):643-7. doi:10.2459/JCM.0b013e328346c142.
- Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. Anatol. J. Cardiol. 2015;15(7):577-85. doi:10.5152/akd.2014.5536.

Сравнение ассоциации брахиального артериального давления и параметров центрального аортального давления с гипертрофией левого желудочка в общей популяции Новосибирска

Цветкова Е. Е., Кузнецов А. А., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И.

Цель. Существуют данные, что центральное аортальное давление более ассоциировано с гипертрофией миокарда левого желудочка, чем брахиальное артериальное давление (АД). Цель данной работы — сравнить ассоциацию брахиального АД и параметров центрального аортального давления с электрокардиографическими показателями гипертрофии левого желудочка в общей популяции Новосибирска.

Материал и методы. Обследовали 327 человек: 155 мужчин и 172 женщины в возрасте 25-44 лет из репрезентативной выборки из общей популяции Новосибирска. В программу исследования входили антропометрия, измерение АД, электрокардиография, биохимический анализ крови. Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществили с помощью системы SphygmoCor. Гипертрофию миокарда левого желудочка определили по электрокардиографическим индексам. При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM).

Результаты. В общей популяции Новосибирска центральное аортальное давление в большей степени, чем брахиальное АД, ассоциировано с электрокардиографическими показателями гипертрофии левого желудочка. При одновременном включении в модель центральное пульсовое давление, в отличие от брахиального АД, значимо ассоциировано с индексом R_1+S_{III} ($p=0,0085$), а также с амплитудой зубцов R_1 ($p=0,0038$) и R_{aVL} ($p=0,0039$). В свою очередь, при одновременном включении в модель центральное систолическое аортальное давление, в отличие от брахиального систолического АД, значимо ассоциировано с амплитудами зубцов R_1 ($p=0,042$) и R_{aVL} ($p=0,029$). Параметры амплификации центрального аортального давления независимо от брахиального АД связаны с показателями гипертрофии левого желудочка. Амплификация пульсового давления в группах с отсутствием и наличием гипертрофии левого желудочка, стандартизованная на возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, а также брахиальное пульсовое давление, составила 13,3 мм рт.ст. и 12,5 мм рт.ст., соответственно ($p=0,035$).

Заключение. Результаты настоящего исследования обосновывают актуальность практического использования параметров центрального аортального давления дополнительно к офисному измерению брахиального АД.

Ключевые слова: центральное аортальное давление, гипертрофия левого желудочка.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2 по Государственному заданию № 0324-2018-0001.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Цветкова Е. Е.* — аспирант, ORCID: 0000-0003-4342-0315, Кузнецов А. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-3502-7599, Денисова Д. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. руководителя по научной работе, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

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

АД — артериальное давление, АПД — амплификация пульсового давления, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, НАСД — неаугментированная амплификация систолического давления, ПД — брахиальное пульсовое давление, САД — брахиальное систолическое артериальное давление, ЦАД — центральное аортальное давление, цПД — центральное пульсовое давление, цСАД — центральное систолическое аортальное давление.

Рукопись получена 09.07.2018

Рецензия получена 05.09.2018

Принята к публикации 10.10.2018



Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-18-22>

Comparison of the association of brachial arterial pressure and parameters of central aortic pressure with left ventricular hypertrophy in the general population of Novosibirsk

Tsvetkova E. E., Kuznetsov A. A., Denisova D. V., Ragino Yu. I., Voevoda M. I.

Aim. There is evidence that central aortic blood pressure (BP) is more associated with left ventricular myocardial hypertrophy than brachial BP. The purpose of this work is to compare the association of brachial and central aortic BP with electrocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy in the general population of Novosibirsk.

Material and methods. We examined 327 people: 155 men and 172 women aged 25–44 years from a representative sample from the general population of Novosibirsk. The study program included anthropometry, BP measurement, electrocardiography, biochemical blood analysis. Radial artery applanation tonometry and pulse wave analysis were performed using the SphygmoCor system. Left ventricular hypertrophy was determined by electrocardiographic parameters.

Results. In the general population of Novosibirsk, central aortic BP is more associated with left ventricular myocardial hypertrophy than brachial BP. Central pulse pressure, in contrast to brachial BP, is significantly associated with the R_1+S_{III} index ($p=0,0085$), as well as R_1 ($p=0,0038$) and R_{aVL} ($p=0,0039$) wave amplitude. Central systolic aortic BP, in contrast to brachial systolic BP, is significantly

associated with R_1 ($p=0,042$) and R_{aVL} ($p=0,029$) wave amplitudes. Amplification parameters of central aortic BP, regardless of brachial BP, are associated with indices of left ventricular hypertrophy. Pulse pressure amplification in groups with or without left ventricular hypertrophy, standardized for age, gender, height, waist circumference, heart rate, triglyceride levels, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, blood glucose, and brachial pulse pressure, was 13,3 mm Hg and 12,5 mm Hg, respectively ($p=0,035$).

Conclusion. The results of this study substantiate the relevance of the practical use of central aortic BP parameters in addition to the office measurement of brachial BP.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):18–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-18-22>

Key words: central aortic pressure, left ventricular hypertrophy.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The work was carried out within the framework of budget project № AAAA-A17-117112850280-2 of the Government task №0324-2018-0001.

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Tsvetkova E. E. ORCID: 0000-0003-4342-0315, Kuznetsov A. A. ORCID: 0000-0003-3502-7599, Denisova D. V. ORCID: 0000-0002-2470-2133, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 09.07.2018 **Revision Received:** 05.09.2018 **Accepted:** 10.10.2018

Брахиальное артериальное давление (АД) не всегда точно отражает центральное аортальное давление (ЦАД) [1, 2]. Значения диастолического АД и среднего АД относительно постоянные на протяжении всего артериального русла, а систолическое АД в брахиальной артерии может быть до 40 мм рт.ст. выше, чем в аорте [3-5].

Сердце, почки и магистральные артерии, снабжающие головной мозг, подвержены влиянию ЦАД больше, чем брахиального АД. Существуют данные, показывающие, что ЦАД более ассоциировано с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и другими маркерами поражения органов-мишеней, чем брахиальное АД [6-9].

Цель данной работы — сравнить ассоциацию брахиального АД и параметров ЦАД с электрокардиографическими показателями ГЛЖ в общей популяции Новосибирска.

Материал и методы

Обследовали 327 человек: 155 мужчин и 172 женщины в возрасте 25-44 лет из репрезентативной выборки из общей популяции жителей Октябрьского района г. Новосибирска, включенные в исследование в период с марта 2014г по май 2015г. Выборку сформировали при помощи таблицы случайных чисел. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследования у всех участников было получено добровольное информированное согласие. В программу исследования входили антропометрия, измерение АД, электрокардиография, биохимический анализ крови.

Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществили с помощью системы SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). С целью калибровки системы использовали значения артериального давления в брахиальной артерии, измеренного с помощью автоматического сфигмоманометра Omron HEM-9000AI (Omron, Япония). Дополнительно рассчитали амплификацию систолического давления как разницу между брахиальным систолическим АД и центральным систолическим АД [10], амплификацию пульсового давления — как разницу между брахиальным пульсовым давлением и центральным аортальным пульсовым давлением, неаугментированную амплификацию систолического давления — как разницу между значением брахиального давления в точке первого систолического пика и значением ЦАД в точке первого систолического пика [10]. Исследование проводили

в первой половине дня, за 30 мин до начала исключения физических и психологических нагрузок, курения и употребления тонизирующих напитков.

ГЛЖ определили по модифицированным нами электрокардиографическим индексам для отведений от конечностей: $R_1 > 15$ мм, $R_1 + S_{III} > 25$ мм, $R_{aVL} > 11$ мм [11, 12]. Данные индексы были выбраны на основании большей воспроизводимости, чем индексы для грудных отведений, в силу меньшей зависимости от точности установки электродов. Учитывая недостаточное для статистического анализа число лиц, у которых использованные индексы превышали предложенные авторами значения, мы констатировали “условную” ГЛЖ, если любой из указанных вольтажных показателей превышал значение верхней квантили.

Критерием для определения брахиальной артериальной гипертензии считали значение брахиального АД 140/90 мм рт.ст. [13]. При определении центральной аортальной гипертензии пороговым диагностическим значением считали значение ЦАД 125/90 мм рт.ст. [2].

При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM). Результаты представлены в виде среднего значения с мерой вариации в виде ошибки средней. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Контролируемые в исследовании и статистическом анализе показатели представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены результаты тестирования ассоциации брахиального АД и ЦАД с электрокардиографическими вольтажными показателями гипертрофии левого желудочка. При одновременном включении в модель центрального систолического аортального давления (цСАД) с брахиальным систолическим АД (САД) и центрального пульсового давления (цПД) с брахиальным пульсовым давлением (ПД), достоверная связь параметров брахиального АД с показателями гипертрофии левого желудочка отсутствовала, но отмечена независимая связь параметров ЦАД с показателями ГЛЖ.

Рисунок 1 демонстрирует достоверное различие в уровне цПД у лиц с отсутствием и наличием ГЛЖ, независимое от возраста, пола, роста, окружности талии, частоты сердечных сокращений, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой

Таблица 1

Контролируемые в исследовании показатели

| Контролируемые показатели | N | % | M | SE |
|--|---------|-------|-------|------|
| Пол (муж/жен) | 155/172 | 47/53 | | |
| Возраст (годы) | | | 35,8 | 0,3 |
| Рост (см) | | | 171,0 | 0,6 |
| ОТ (см) | | | 85,1 | 0,8 |
| ЧСС (уд./мин) | | | 70,6 | 0,6 |
| САД (мм рт.ст.) | | | 114,9 | 0,9 |
| ДАД (мм рт.ст.) | | | 72,9 | 0,6 |
| ПД (мм рт.ст.) | | | 42,0 | 0,5 |
| цСАД (мм рт.ст.) | | | 103,0 | 0,8 |
| цДАД (мм рт.ст.) | | | 74,1 | 0,6 |
| цПД (мм рт.ст.) | | | 28,9 | 0,3 |
| АД ≥140/90 мм рт.ст. | 29 | 9 | | |
| цАД ≥125/90 мм рт.ст. | 32 | 10 | | |
| ОА (%) | | | 147,1 | 1,0 |
| АПД (мм рт.ст.) | | | 13,1 | 0,3 |
| АСД (мм рт.ст.) | | | 12,0 | 0,3 |
| НАСД (мм рт.ст.) | | | 16,9 | 0,2 |
| цДА (мм рт.ст.) | | | 4,9 | 0,2 |
| цДАкорр (мм рт.ст.) | | | 4,1 | 0,2 |
| цИА ₁ (%) | | | 16,1 | 0,7 |
| цИА ₁ корр (%) | | | 14,0 | 0,7 |
| цИА ₂ (%) | | | 121,7 | 1,0 |
| R ₁ (мм) | | | 5,1 | 0,1 |
| R _{avL} (мм) | | | 2,1 | 0,1 |
| R _{1+S_{III}} (мм) | | | 6,1 | 0,2 |
| Гипертрофия левого желудочка (R ₁ >верхнего квартиля или R _{1+S_{III}} >верхнего квартиля или R _{avL} >верхнего квартиля) | 79 | 24 | | |
| ТГ (ммоль/л) | | | 1,2 | 0,05 |
| ХС ЛПВП (ммоль/л) | | | 1,3 | 0,02 |
| ХС ЛПНП (ммоль/л) | | | 3,4 | 0,05 |
| Глюкоза крови (ммоль/л) | | | 5,7 | 0,04 |

Примечание: общее число обследованных — 327 человек, m — среднее значение, SE — стандартная ошибка, n — число наблюдений, % — доля в процентах.

Сокращения: АД — брахиальное артериальное давление, АПД — амплификация пульсового давления, АСД — амплификация систолического давления, ДАД — брахиальное диастолическое артериальное давление, НАСД — неаугментированная амплификация систолического давления, ОА — отношение амплификации пульсового давления лучевое/центральное, ОТ — окружность талии, ПД — брахиальное пульсовое давление, САД — брахиальное систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, цАД — центральное аортальное давление, цДА — центральное давление аугментации, цДАД — центральное диастолическое аортальное давление, цДАкорр — ЧСС-корректированное центральное давление аугментации, цИА₁ — центральный индекс аугментации (цДА/цПД), цИА₁корр — ЧСС-корректированный центральный индекс аугментации, цИА₂ — центральный индекс аугментации (цД₂/цД₁, где цД₁ — центральное давление в точке первого систолического пика, цД₂ — центральное давление в точке второго систолического пика), цПД — центральное пульсовое давление, цСАД — центральное систолическое аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, R₁ — амплитуда зубца R в отведении I, R_{avL} — амплитуда зубца R в отведении aVL, R_{1+S_{III}} — сумма амплитуды зубца R в отведении I и зубца S в отведении III.

Таблица 2

Сравнительная ассоциация брахиального АД и ЦАД с электрокардиографическими вольтажными показателями ГЛЖ

| Показатели | | R ₁ | R _{avL} | R _{1+S_{III}} |
|----------------------------------|------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| Одновременное включение в модель | САД | - | - | - |
| | цСАД | F=4,2 p=0,042 | F=4,8 p=0,029 | - |
| Одновременное включение в модель | ДАД | - | - | - |
| | цДАД | - | - | - |
| Одновременное включение в модель | ПД | - | - | - |
| | цПД | F=8,5 p=0,0038 | F=8,5 p=0,0039 | F=7,0 p=0,0085 |

Примечание: общее число обследованных — 327 человек, F — критерий Фишера и p — уровень значимости в мультивариативной общей линейной модели (GLM), кроме попарного включения в модель показателей брахиального артериального давления и центрального аортального давления в качестве независимых переменных, в ней контролировали возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови.

Сокращения: ДАД — брахиальное диастолическое артериальное давление, ПД — брахиальное пульсовое давление, САД — брахиальное систолическое артериальное давление, цДАД — центральное диастолическое аортальное давление, цПД — центральное пульсовое давление, цСАД — центральное систолическое аортальное давление; зависимые переменные: R₁ — амплитуда зубца R в отведении I, R_{avL} — амплитуда зубца R в отведении aVL, R_{1+S_{III}} — сумма амплитуды зубца R в отведении I и зубца S в отведении III.

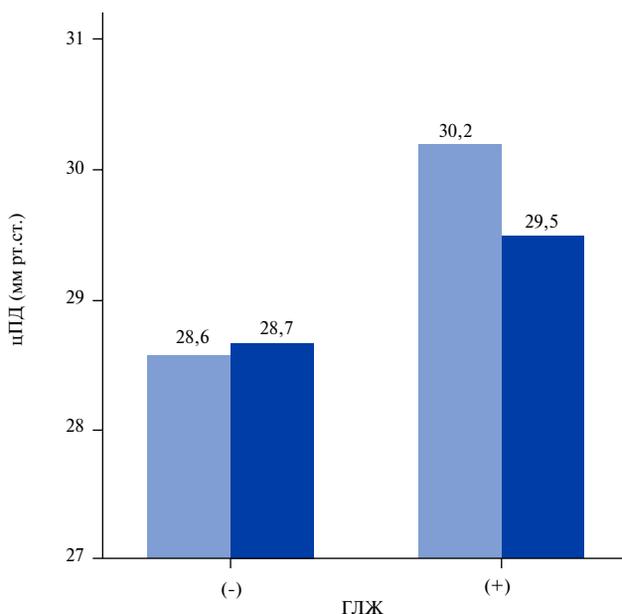


Рис. 1. Центральное аортальное пульсовое давление (цПД) в группах с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), стандартизованное на возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови (p=0,026), а также брахиальное пульсовое давление (ПД) (p=0,035).

Таблица 3

Ассоциация параметров амплификации/аугментации ЦАД с электрокардиографическими вольтажными показателями ГЛЖ, независимая от брахиального АД

| Показатели | R_I | R_{aVL} | R_I+S_{III} |
|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| ОА* | F=7,318 p=0,0072 | F=6,404 p=0,012 | F=6,640 p=0,010 |
| АПД* | 8,518 p=0,0038 | 8,472 p=0,0039 | 7,008 p=0,0085 |
| АСД | F=4,149 p=0,042 | F=4,837 p=0,029 | - |
| НАСД | - | - | - |
| цДА | - | - | - |
| цДА _{корр} ** | - | - | - |
| цИА ₁ | - | - | - |
| цИА _{1,корр} ** | - | - | - |
| цИА ₂ | - | - | - |

Примечание: общее число обследованных — 327 человек, F — критерий Фишера и p — уровень значимости в мультивариативной общей линейной модели (GLM), кроме попарного включения в модель параметра центрального аортального давления и показателя брахиального систолического или пульсового (*) артериального давления в качестве независимых переменных, в ней контролировали возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений (** — не включали), уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови.

Сокращения: АПД — амплификация пульсового давления, АСД — амплификация систолического давления, НАСД — неаугментированная амплификация систолического давления, ОА — отношение амплификации пульсового давления лучевое/центральное, цДА — центральное давление аугментации, цДА_{корр} — ЧСС-корригированное центральное давление аугментации, цИА₁ — центральный индекс аугментации (цДА/цПД), цИА_{1,корр} — ЧСС-корригированный центральный индекс аугментации, цИА₂ — центральный индекс аугментации (цД₂/цД₁, где цД₁ — центральное давление в точке первого систолического пика, цД₂ — центральное давление в точке второго систолического пика), зависимые переменные: R_I — амплитуда зубца R в отведении I, R_{aVL} — амплитуда зубца R в отведении aVL, R_I+S_{III} — сумма амплитуды зубца R в отведении I и зубца S в отведении III.

плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, как до, так и после стандартизации на влияние ПД.

Результаты анализа связи параметров амплификации/аугментации центрального аортального давления с электрокардиографическими вольтажными показателями ГЛЖ, независимо от брахиального АД, приведены в таблице 3.

Параметры амплификации ЦАД, за исключением неаугментированной амплификации систолического давления (НАСД), были независимо ассоциированы с электрокардиографическими вольтажными показателями ГЛЖ. Так, амплификация пульсового давления (АПД), стандартизованная на возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, а также брахиальное пульсовое давление, достоверно различалась у лиц с отсутствием и наличием ГЛЖ (рис. 2).

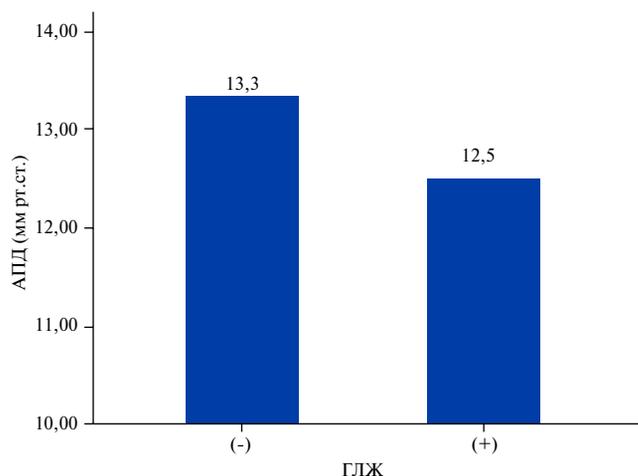


Рис. 2. Амплификация пульсового давления (АПД) в группах с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), стандартизованная на возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови, а также брахиальное пульсовое давление (p=0,035).

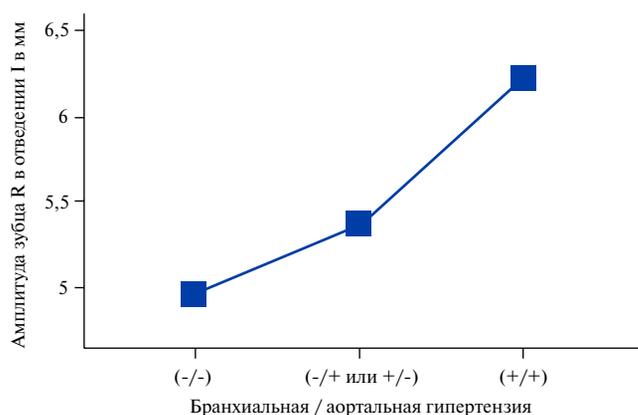


Рис. 3. Амплитуда зубца R в отведении I в зависимости от наличия или отсутствия брахиальной артериальной и центральной аортальной гипертензии, стандартизованная на возраст, пол, рост, окружность талии, частоту сердечных сокращений, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови ((-/-) — 294 человека, (-/+ или +/-) — 5 человек, (+/+) — 28 человек; p=0,038).

Параметры аугментации ЦАД также демонстрировали значимую связь с электрокардиографическими вольтажными показателями ГЛЖ, независимо от брахиального АД, а также возраста, пола, окружности талии, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови. И лишь при добавлении в модель переменных роста и частоты сердечных сокращений данная связь теряла статистическую достоверность.

Анализ связи брахиальной артериальной и центральной аортальной гипертензии с вольтажными показателями ГЛЖ показал, что максимальное их значение наблюдалось в группе лиц с сочетанным

повышением центрального и периферического давления (рис. 3).

Обсуждение

Уровень ЦАД связан с поражением миокарда независимо от сердечно-сосудистых факторов риска [14], что подтверждается результатами и нашего исследования.

Вопрос является ли ЦАД более связанным с электрокардиографическими показателями ГЛЖ, чем брахиальное АД, недостаточно изучен. По результатам исследования Wohlfahrt P, et al. [9] ЦАД у лиц старше 45 лет более тесно связано с электрокардиографическими показателями ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона, Корнельское произведение), чем брахиальное АД, но в данном исследовании не было выявлено связи вольтажных критериев ГЛЖ с ЦАД или брахиальным АД у более молодых людей.

Результаты исследования Yang WT, et al. [15] свидетельствуют о том, что ЦАД и брахиальное АД одинаково ассоциированы с некоторыми электрокардиографическими показателями ГЛЖ.

В ряде исследований показано, что ЦАД больше связано с эхокардиографическими признаками ГЛЖ, чем брахиальное АД [7, 8, 16].

В то же время, существуют исследования, не подтвердившие более тесной связи ЦАД с признаками ГЛЖ в сравнении с офисным измерением АД [17].

В настоящем исследовании показано, что параметры амплификации были независимо ассоциированы

с показателями ГЛЖ, что согласуется с данными ряда исследований [18, 19].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость литературных данных, учитывая полученный нами результат (рис. 3), для более надежного выявления ГЛЖ целесообразно проводить оба исследования: как офисное измерение АД, так и оценку ЦАД.

Заключение

В общей популяции Новосибирска ЦАД в большей степени, чем брахиальное АД, ассоциировано с электрокардиографическими показателями ГЛЖ. Параметры амплификации ЦАД независимо от брахиального АД связаны с показателями ГЛЖ. Максимальное значение показателей ГЛЖ наблюдалось в группе лиц с сочетанной брахиальной артериальной и центральной аортальной гипертензией.

Результаты настоящего исследования обосновывают актуальность практического использования параметров ЦАД дополнительно к офисному измерению брахиального АД.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2 по Государственному заданию № 0324-2018-0001.

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

Литература/References

1. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J et al. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens.* 2007;25(2):265-72. doi:10.1097/HJH.0b013e3280114f23.
2. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1719-25. doi:10.1093/eurheartj/ehs565.
3. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res.* 1955;3(6):623-32. doi:10.1161/01.RES.3.6.623.
4. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38(4):932-7. doi:10.1161/hy1001.096106.
5. Ohte N, Saeki T, Miyabe H, et al. Relationship between blood pressure obtained from the upper arm with a cuff-type sphygmomanometer and central blood pressure measured with a catheter-tipped micromanometer. *Heart Vessels.* 2007;22(6):410-5. doi:10.1007/s00380-007-0998-5.
6. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, et al. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2016;67(1):183-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06066.
7. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens.* 2009;27(3):461-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32832220ea4.
8. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2010;28(2):384-88. doi:10.1097/HJH.0b013e328333d228.
9. Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerova J, et al. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(1):14-9. doi:10.1038/jhh.2011.78.
10. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension.* 2009;54(2):375-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
11. Gubner RS, Ungerlieder HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med (Chic).* 1943;72(2):196-209. doi:10.1001/archinte.1943.00210080052005.
12. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37(2):161-86. doi:10.1016/0002-8703(49)90562-1.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
14. Cui R, Li Y, Krisztina G, et al. An association between central aortic pressure and subclinical organ damage of the heart among a general Japanese cohort: Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 2014;232(1):94-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.012.
15. Yang WY, Mujaj B, Efremov L, et al. ECG Voltage in Relation to Peripheral and Central Ambulatory Blood Pressure. *Am J Hypertens.* 2018;31(2):178-87. doi:10.1093/ajh/hpx157.
16. Chi C, Yu X, Auckle R, et al. Hypertensive target organ damage is better associated with central than brachial blood pressure: The Northern Shanghai Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19(12):1269-75. doi:10.1111/jch.13110.
17. Pérez-Lahiguera FJ, Rodilla E, Costa JA, et al. Relationship of central and peripheral blood pressure to left ventricular mass in hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(12):1094-100. doi:10.1016/j.recsep.2012.05.008.
18. Kotovskaya YuV, Kobzev RYu, Safarova AF, et al. Association between left ventricular myocardium mass and parameters of clinical, ambulatory and central blood pressure in young men. *Arterial Hypertension.* 2010;16(2):150-5. (In Russ.) Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю., Сафарова А.Ф., и др. Взаимосвязь массы миокарда ЛЖ с показателями клинического, амбулаторного и центрального артериального давления у молодых мужчин. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(2):150-5.
19. Sibiya MJ, Norton GR, Booyesen HL, et al. Aortic backward waves rather than stiffness account for independent associations between pulse pressure amplification and left ventricular mass in a young to middle-aged sample. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(6):350-8.e2. doi:10.1016/j.jash.2017.04.003.

Предикторы артериальной гипертензии в азербайджанской популяции у больных сахарным диабетом 2 типа

Мехдиев С. Х.¹, Мустафаев И. И.¹, Мамедов М. Н.²

Представленная научно-исследовательская работа в Азербайджане проведена впервые в рамках Государственных Программ по борьбе с сахарным диабетом типа 2 (СД2) и другими неинфекционными заболеваниями.

Цель. Выявление предикторов артериальной гипертензии (АГ) в азербайджанской популяции у больных СД2.

Материал и методы. В одномоментное клинико-эпидемиологическое когортное исследование было включено 528 больных СД2 в возрасте 30–69 лет (30,5% мужчин и 69,5% женщин), которые отвечали на вопросы анкеты "ARIC", с целью выявления АГ и её факторов риска.

Результаты. Распространенность АГ у женщин была в 2,6 раза больше, чем у мужчин (соответственно, 72,4% и 27,6%), причём, АГ у женщин наиболее часто встречалась в возрасте 60–69 лет (соответственно, 28,7% и 21,4%), а у мужчин — 50–59 лет (соответственно, 56,4% и 47,6%, $p < 0,01$). В зависимости от уровня артериального давления (АД) в статусе занятости больных, приёме алкоголя, низкой физической активности и нарушения питания не было выявлено существенных различий, в то же время у больных АГ привычка курения отмечалась примерно в 2 раза чаще (соответственно, 19,3±1,9% vs 10,6±3,0%, $p < 0,05$). В сравнении с нормотониками АГ у родителей больных АГ (соответственно, у отцов 21,9±2,0% vs 12,5±3,2%, $p < 0,05$; у матерей 42,2±2,4% vs 26,9±4,3%, $p < 0,01$), у матерей СД2 (соответственно, 33,7±2,3% vs 22,1±4,1%, $p < 0,05$), избыточная масса тела и ожирение наблюдались довольно часто (95,0±1,1% vs 88,5±3,1%, $p < 0,05$), в то же время эти больные страдали абдоминальным ожирением (соответственно, 96,5±0,9% vs 89,4±3,0%, $p < 0,01$). Средние показатели систолического и диастолического АД (соответственно, 148,3±1,1 vs 119,8±1,3 мм рт.ст., $p < 0,001$ и 85,9±0,5 vs 74,8±0,8 мм рт.ст., $p < 0,001$) чаще выявлялись у больных АГ, к тому же, у этих больных отмечалось преобладание тревожного синдрома (соответственно, 78,5±2,0% vs 72,1±4,4%, $p < 0,05$) и депрессии (68,2±2,3% vs 62,5±4,7%, $p > 0,05$). Независимо от уровня АД, у всех больных отмечалось стрессовое состояние (соответственно, 99,8±0,2% vs 100,0±0,0%, $p > 0,05$), что приводило к значительному ухудшению качества жизни больных АГ (соответственно, 71,0±2,2% vs 61,5±4,8%, $p < 0,05$).

Заключение. В азербайджанской когорте больных СД2 женский пол, увеличение возраста, индекса массы тела, абдоминальное ожирение и тревожное

состояние являются значимыми факторами риска формирования АГ. Наличие АГ у обоих родителей и СД2 у матери значительно увеличивает этот риск, что существенно ухудшает показатели качества жизни у этих больных.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):23–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-23-31>

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, факторы риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан; ²ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия.

Мехдиев С. Х.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-5970-0456, Мустафаев И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-7356-5470, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smehdiyev@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МФД — Международная федерация диабета, РАС — ренин-ангиотензиновая система, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 09.11.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 15.01.2019



Predictors of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus in Azerbaijan population

Mehdiyev S. Kh.¹, Mustafayev I. I.¹, Mamedov M. N.²

The presented study in Azerbaijan is carried out for the first time within State Programs on fight against a type 2 diabetes mellitus (DM2) and other noninfectious diseases.

Aim. To define predictors of arterial hypertension (AH) in patients with DM2 in Azerbaijan population.

Material and methods. In the single-step clinical-epidemiology cohort study were included 528 patients with DM2 at the age of 30–69 (30,5% — men and 69,5% — women) who answered questions using "ARIC" questioner to define AH and its risk factors.

Results. The prevalence of AH in women (72,4%) was 2,6 times more than in men (27,6%) and the frequent occurrence of AH was at the age of 60–69 (respectively, 26,7±2,1% vs 9,6±2,9%, $p < 0,001$). It was not determined remarkable differences between AH level and occupation status, alcohol consumption, low physical activity, feeding disorder of the patients, at the same time in patients with AH smoking frequency was about 2 times often than in others (respectively, 19,3±1,9% vs 10,6±3,0%, $p < 0,05$). In parents of AH patients AH rates, in comparison with eutonics, were occurred like these: (respectively, in fathers 21,9±2,0% vs 12,5±3,2%, $p < 0,05$; in mothers 42,2±2,4% vs 26,9±4,3%, $p < 0,01$), in mothers DM2 (respectively, 33,7±2,3% vs 22,1±4,1%, $p < 0,05$), overweight and obesity were watched much more often (95,0±1,1% vs 88,5±3,1%, $p < 0,05$), at the same time these patients were suffered from abdominal obesity (respectively, 96,5±0,9% vs 89,4±3,0%, $p < 0,01$). The mean values of systolic and diastolic arterial pressure

(respectively, 148,3±1,1 vs 119,8±1,3 Hg, $p < 0,001$ and 85,9±0,5 vs 74,8±0,8 Hg, $p < 0,001$) were often determined in patients with AH, and on the other hand in these patients were noted prevalence of anxious syndrome (respectively, 78,5±2,0% vs 72,1±4,4%, $p < 0,05$) and depression (68,2±2,3% vs 62,5±4,7%, $p > 0,05$). Regardless of AH level in all patients was noted stress (respectively, 99,8±0,2% vs 100,0±0,0%, $p > 0,05$), which changed for the worse life quality of the patients with AH significantly (respectively, 1,0±2,2% vs 61,5±4,8%, $p < 0,05$).

Conclusion. For patients with DM2 in Azerbaijan cohort female sex, increasing of the age, body mass index, abdominal obesity and anxious conditions are significant risk factors for AH. Presence of AH in both parents and DM2 in mothers increase this risk significantly, which decrease life quality of these patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):23–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-23-31>

Key words: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, risk factors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, Baku, Azerbaijan;

²National medical research center for preventive medicine, Moscow, Russia.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, имеющее важное социально-экономическое значение. Несмотря на проведение многочисленных мероприятий по первичной и вторичной профилактике этой патологии, заболевание продолжает расти высокими темпами и играть немаловажную роль в развитии осложнений, связанных с ним. Согласно статистике, распространенность сахарного диабета (СД) в 2011г составляла 360 млн, в 2030г прогнозируется рост этих цифр до 552 млн, из которых 95% приходится на долю СД2. В 2011г во всем мире 598 млн человек умерло от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с диабетом, расходы здравоохранения в Европе составили 75 млрд евро [1].

Известно, что СД2 приводит к серьезным, необратимым поражениям органов-мишеней и в сочетании с коморбидными состояниями, в том числе с АГ, эта патология способствует возникновению опасных для жизни осложнений. У больных СД2 АГ встречается значительно чаще, и как показывают исследования, у больных с установленным диагнозом СД2 в 60% случаев выявляется АГ [2], а сочетание СД2 и АГ считается серьезным фактором риска (ФР) ССЗ. Было установлено, что из ССЗ, наблюдаемых у больных диабетом, 75% приходится на долю АГ [3]. Наличие СД2 в отдельности увеличивает сердечно-сосудистый риск у мужчин в 2 раза, у женщин — в 3 раза, а присоединение АГ увеличивает данный риск в 4 раза [4]. Таким образом, своевременное выявление и коррекция модифицирующих ФР АГ, особенно, у больных СД2, играет важную роль в прогнозировании поражений органов мишеней и общего сердечно-сосудистого риска. Учитывая актуальность данной проблемы, во многих странах мира, в том числе в Азербайджане, регулярно претворяются в жизнь Государственные Программы, направленные на борьбу с СД2 и другими неинфекционными заболеваниями и в настоящее время данные мероприятия в республике продолжают. Целью этих программ является замедление прогрессирования коморбидных состояний, внедрение адекватных лечебно-профилактических мероприятий, способствующих предотвращению различных осложнений, приводящих к инвалидности и смертности, улучшение качества жизни больных СД2 и к значительному уменьшению средств государственного бюджета, расходуемых на эти нужды. Наше исследование в этом направлении в Азербайджане проведено впервые в рамках данных Государственных Программ. Надеемся, что полученные нами результаты будут играть немаловажную роль при адекватном проведении мероприятий

по первичной и вторичной профилактике больных СД2 и АГ.

Несмотря на общепринятую стратегию лечения АГ у больных СД2, управление высоким артериальным давлением (АД) у этой группы лиц должно проводиться индивидуально, при этом необходимо учитывать коморбидные состояния, возраст больных, а также взаимодействие лекарственных препаратов. Адекватный контроль АД приводит к значительному снижению частоты сердечно-сосудистых событий у этой группы больных [5].

Формированию АГ у больных диабетом способствует наследственная предрасположенность, социально-поведенческие, психологические и др. ФР и своевременное выявление этих изменений, свойственных каждому региону, и проведение оптимальных превентивных мероприятий позволит предупредить развитие жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Для решения данной проблемы необходимо периодическое проведение клинико-эпидемиологических мониторингов.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования было выявление основных предикторов АГ в азербайджанской когорте больных СД2.

Материал и методы

В одномоментное клинико-эпидемиологическое когортное исследование было включено 528 больных СД2 в возрасте 30–69 лет (30,5% мужчин и 69,5% женщин). Все исследуемые отвечали на вопросы международной анкеты — опросника “ARIC”, составленной экспертами Всемирной организации здравоохранения и рекомендованной к использованию для проведения клинико-эпидемиологических исследований, с помощью которой выяснялась продолжительность АГ, средние цифры АД, тактика и форма принимаемой антигипертензивной терапии и ФР.

АД измерялось дважды ртутным монотроном, в положении сидя с 5-минутным интервалом и с разницей в 2 мм рт.ст., за уровень АД принимались средние значения 2-кратного измерения. Для оценки степени тяжести АГ использовалась международная классификация Европейского кардиологического общества и Европейского общества по гипертензии 2018г [6].

Курившими считались лица, которые регулярно выкуривали хотя бы 1 сигарету (папиросу) в день.

Если больной в течение недели употреблял 5 и более раз 7 и более бутылок пива и/или 700 г и более крепкого вина и/или 1 л и более вина и/или 300 г и более водки и других крепких напитков, то такие пациенты считались злоупотребляющими. В том слу-

Таблица 1

Частота встречаемости ФР в зависимости от уровня АД

| Показатели | Градация | ≥140/90 мм рт.ст. | <140/90 мм рт.ст. | p (Краскел-Уоллис) |
|-------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Пол, n (%) | Мужчины | 117 (27,6) | 44 (42,3) | <0,01 |
| | Женщины | 307 (72,4) | 60 (57,7) | |
| Возраст, лет | n | 424 | 104 | <0,001 |
| | M±m (95% ДИ) | 54,8±0,3 (35-69) | 51,4±0,6 (35-69) | p (Фишер) |
| Статус занятости, n (%) | Работает | 143 (33,7) | 38 (36,5) | >0,05 |
| | Не работает | 281 (66,3) | 66 (63,5) | |
| Курение, n (%) | Курит | 82 (19,3) | 11 (10,6) | <0,05 |
| | Не курит | 342 (80,7) | 93 (89,4) | |
| Употребление алкоголя, n (%) | Пьет | 318 (75,0) | 81 (77,9) | >0,05 |
| | Не пьёт | 106 (25,0) | 23 (22,1) | |
| Физическая активность, балл | n | 424 | 104 | >0,05 |
| | M±m (95% ДИ) | 1,2±0,0 (0-3) | 1,2±0,1 (0-3) | p (Фишер) |
| Низкая физическая активность, n (%) | Есть | 232 (54,7) | 51 (49,0) | >0,05 |
| | Нет | 192 (45,3) | 53 (51,0) | |
| Нарушение питания, n (%) | Есть | 314 (74,1) | 81 (77,9) | >0,05 |
| | Нет | 110 (25,9) | 23 (22,1) | |

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

чае, если количество выпиваемых напитков было ниже указанных значений, эта группа лиц считалась мало или средне употребляющими.

Физическая активность считалась нормальной в случае, когда исследуемый в течение дня находился в сидячем положении менее 5 часов и не менее 30 мин ходил и/или же не менее 2 часов в неделю делал физические упражнения. Несоблюдение вышеупомянутых требований у данной группы больных расценивалось как низкая физическая активность.

Наличие одного из видов нарушения углеводного, жирового и солевого обмена соответствовало нарушению легкой степени (1-1,9 баллов), 2-х видов — средней тяжести (2-2,9 баллов), нарушение всех видов обмена — тяжелой степени (≥3 баллов), а 0-0,9 баллов расценивалось как здоровое питание.

Помимо этого, все исследуемые отвечали на вопросы о наличии у родителей АГ, мозгового инсульта, ожирения, а также СД типа 1 или СД2 у родителей или близких родственников.

Значения индекса массы тела (ИМТ) <25 кг/м² расценивалось, как норма, ≥25 кг/м² — избыточная масса тела и ожирение. Согласно докладу экспертов национальной образовательной программы США (NCEP АТР III) значения окружности талии у мужчин ≥102 см и у женщин ≥88 см, а по критериям Международной федерации диабета (МФД) ≥94 и ≥80 см, расцениваются как абдоминальное ожирение. Мы использовали оба критерия.

Симптом тревоги и депрессия рассчитывались по госпитальной шкале, по которой при 0-7 баллов считалось нормой, 8-10 баллов — субклинические и ≥11 баллов клинические проявления тревоги и депрессии; 1,0-1,9 баллов свидетельствовало о нали-

чии стресса тяжелой степени, 2,0-2,9 — средней и 3-3,9 баллов о легкой степени стресса, а 0-0,9 баллов расценивалось как отсутствие стресса. Показатели качества жизни определялись по опроснику EQ-5D (European Quality of Life Instrument), согласно которому у больных оценивались подвижность, самообслуживание, повседневная активность, боль, дискомфорт, тревога и депрессия.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью метода вариационного (Краскел-Уоллис), дискриминантного (тетракорического и поликорического критерия Пирсона — χ^2) анализа и дисперсии (тест ANOVA), с использованием статистических программ MS EXCEL-2010 и SPSS-20.

Результаты

Как видно из таблицы 1 частота встречаемости АГ у женщин была в 2,6 раза больше, по сравнению с мужчинами.

Средние возрастные показатели у больных диабетом, страдающих АГ, были значительно выше, в сравнении с нормотониками, причём эта разница наиболее значимо проявлялась в возрастном диапазоне 60-69 лет (соответственно, 26,7±2,1% vs 9,6±2,9%; p<0,001).

В зависимости от уровня АД показатели статуса образования у больных диабетом были следующие: высшее образование (соответственно, при АГ — 30,9±2,2% vs у нормотоников — 32,7±4,6%); профессиональное образование (22,2±2,0% vs 17,3±3,7%); среднее образование (40,1±2,4% vs 39,4±4,8%); неполное среднее образование (5,9±1,1% vs 10,6±3,0%); лица без образования (0,9±0,5% vs 0%).

Таблица 2

Роль наследственной предрасположенности в формировании АГ

| Показатели | Градация | ≥140/90 мм рт.ст. | <140/90 мм рт.ст. | p (Краскел-Уоллис) |
|-------------------------------|----------|-------------------|-------------------|--------------------|
| АГ у отца, n (%) | Есть | 93 (21,9) | 13 (12,5) | <0,05 |
| | Нет | 331 (78,1) | 91 (87,5) | |
| АГ у матери, n (%) | Есть | 179 (42,2) | 28 (26,9) | <0,01 |
| | Нет | 245 (57,8) | 76 (73,1) | |
| Инсульт у отца, n (%) | Есть | 25 (5,9) | 4 (3,8) | >0,05 |
| | Нет | 399 (94,1) | 100 (96,2) | |
| Инсульт у матери, n (%) | Есть | 30 (7,1) | 9 (8,7) | >0,05 |
| | Нет | 394 (92,9) | 95 (91,3) | |
| Диабет у отца, n (%) | Есть | 60 (12,2) | 20 (19,2) | >0,05 |
| | Нет | 364 (85,8) | 84 (80,8) | |
| Диабет у матери, n (%) | Есть | 143 (33,7) | 23 (22,1) | <0,05 |
| | Нет | 281 (66,3) | 81 (77,9) | |
| Диабет у родственников, n (%) | Есть | 225 (53,1) | 54 (51,9) | >0,05 |
| | Нет | 199 (46,9) | 50 (48,1) | |
| Ожирение у отца, n (%) | Есть | 294 (69,3) | 68 (65,4) | >0,05 |
| | Нет | 130 (30,7) | 36 (34,6) | |
| Ожирение у матери, n (%) | Есть | 321 (75,7) | 75 (72,1) | >0,05 |
| | Нет | 103 (24,3) | 29 (27,9) | |

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

Независимо от уровня АД, 2/3 больных СД2 имели статус безработного. В сравнении с нормотониками, частота встречаемости безработных больных АГ была высокой, однако эта разница не достигала статистической значимости.

Семейное положение у больных диабетом, независимо от наличия или отсутствия АГ, было следующим: семейные (соответственно, 78,1±2,0% vs 85,6±3,4%); разведенные (2,4±0,7% vs 3,8±1,9%); вдовцы (17,5±1,8% vs 5,8±2,3%); вовсе не имеющие семьи (соответственно, 2,1±0,7% vs 4,8±2,1%).

Утешительным является тот факт, что несмотря на то, что 2/10 больных АГ и 1/10 нормотоников курили, общая распространенность этой вредной привычки в обеих группах была низкой.

Независимо от уровня АД, примерно 3/4 больных употребляли спиртные напитки, однако эта разница была статистически недостоверной. Больные СД2 предпочитали приём алкоголя в малых и средних количествах, причём у лиц с АГ этот показатель составлял 63,2±2,3%, а у лиц с нормальным АД — 61,5±4,8%. У обследованных с АГ злоупотребление алкоголем встречалось реже по сравнению с лицами с нормальными значениями АД (соответственно, 11,8±1,6% vs 16,3±3,6%; p>0,05).

Низкая физическая активность выявлялась у половины обследуемых, причём этот ФР статистически значимо не зависел от уровня АД.

Средние значения нарушения питания существенно не менялись в зависимости от степени АД, и этот показатель соответствовал средней степени

нарушения питания. Несмотря на тот факт, что частота нарушения питания в обеих группах была высокой, эти изменения существенно не различались. У больных диабетом независимо от уровня АД преобладало нарушение питания легкой степени. У лиц с АГ по сравнению с нормотониками чаще всего выявлялось нарушение питания средней степени (соответственно, 31,4±2,3% vs 26,9±4,3%), а у лиц с нормальным АД — легкой (соответственно, 44,2±4,9% vs 37,5±2,4%) и тяжелой степени (соответственно, 6,7±2,5% vs 5,2±1,1%).

У больных СД2 страдающих АГ, в большинстве случаев, родители имели высокие значения АД в анамнезе (табл. 2). У обследуемых больных отмечалось преобладание АГ у матерей, которая встречалась у 2/5 больных, по сравнению с отцами (у 1/5 больных).

Частота встречаемости перенесенного инсульта головного мозга у отцов больных АГ, в сравнении с нормотониками, была выше, а у матерей эта картина имела противоположный характер; разница статистически недостоверна.

Независимо от уровня контроля АГ, среди близких родственников обследованных преобладало число случаев выявления СД (у половины опрошенных), а у матерей больных с АГ по сравнению с отцами эта разница была в 2 раза больше. У диабетиков, страдающих АГ, только у матерей значительно чаще выявлялся СД, в сравнении с лицами с нормальными цифрами АД.

Как видно из таблицы 2, согласно опросу у обоих родителей больных, в обеих группах частота встреча-

Таблица 3

Особенности метаболических и гемодинамических показателей в зависимости от уровня АД

| Показатели | Градации | ≥140/90 мм рт.ст. | <140/90 мм рт.ст. | p (Краскел-Уоллис) |
|--|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| ИМТ, кг/м ² | n | 424 | 104 | <0,05 |
| | M±m (ДИ 95%) | 33,3±0,3 (19,2-58,5) | 29,6±0,5 (15,7-42,9) | p (Фишер) |
| ИМТ, n (%) | ≥25 кг/м ² | 403 (95,0) | 92 (88,5) | <0,05 |
| | <25 кг/м ² | 21 (5,0) | 12 (11,5) | |
| Окружность талии (по АТР III и IDF), см | n | 424 | 104 | <0,001 |
| | M±m (ДИ 95%) | 107,3±0,6 (69-145) | 100,4±1,1 (69-126) | p (Фишер) |
| Абдоминальное ожирение (АТР III), n (%) | Есть | 371 (87,5) | 72 (69,2) | <0,001 |
| | Нет | 53 (12,5) | 32 (30,8) | |
| Абдоминальное ожирение (МФД), n (%) | Есть | 409 (96,5) | 93 (89,4) | <0,01 |
| | Нет | 15 (3,5) | 11 (10,6) | |
| Систолическое АД (ср.), мм рт.ст. | n | 424 | 104 | <0,001 |
| | M±m (ДИ 95%) | 148,3±1,1 (95-245) | 119,8±1,3 (90-170) | p (Фишер) |
| Диастолическое АД (ср.), мм рт.ст. | n | 424 | 104 | <0,001 |
| | M±m (ДИ 95%) | 85,9±0,5 (60-130) | 74,8±0,8 (60-100) | p (Фишер) |
| ЧСС, уд./мин | n | 424 | 104 | >0,05 |
| | M±m (ДИ 95%) | 86,5±0,6 (52-148) | 85,8±1,1 (52-112) | p (Фишер) |
| ЧСС, n (%) | >80 | 272 (64,2) | 68 (65,4) | >0,05 |
| | ≤80 | 152 (35,8) | 36 (34,6) | |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, АТР III — доклад экспертов национальной образовательной программы США по холестерину, МФД — Международная федерация диабета.

емости ожирения была высокой. Несмотря на то, что у матерей по сравнению с отцами этот ФР встречался значительно чаще, эта разница статистически достоверно не различалась.

У больных АГ средние значения ИМТ соответствовали ожирению I степени, а в группе сравнения — избыточной массе тела, однако межгрупповая разница не достигала статистической значимости (табл. 3). Интересно отметить тот факт, что практически у всех обследуемых имелась избыточная масса тела и ожирение, причём это в большей степени отмечалось у лиц с АГ, по сравнению с нормотониками ($p < 0,05$). У лиц без АГ отмечалось преобладание только избыточной массы тела (соответственно, $44,2 \pm 4,9\%$ vs $22,6 \pm 2,0\%$), а у лиц с АГ статистически значимо выявлялись все степени ожирения, т.е. ожирение I степени ($39,4 \pm 2,4\%$ vs $30,8 \pm 4,5\%$), II степени (соответственно, $21,5 \pm 2,0\%$ vs $10,6 \pm 3,0\%$) и III степени ($11,6 \pm 1,6\%$ vs $2,9 \pm 1,6\%$). Таким образом, частота встречаемости различных степеней ожирения увеличивалась в зависимости от уровня АД, причём при ожирении II степени эта разница возрастала в 2 раза, а при III степени — в 4 раза.

Согласно критериям АТР III и МФД, средние значения абдоминального ожирения были высокими у лиц, страдающих АГ. В обеих группах частота встречаемости абдоминального ожирения была высокой, причём в наибольшей степени оно выявлялось у больных с АГ.

Средние значения систолического и диастолического АД были выше у лиц, страдающих АГ, из которых у $64,4 \pm 2,3\%$ значения систолического АД

и у $41,0 \pm 2,4\%$ — диастолического были выше нормы. Среди обследованных у $33,5 \pm 2,3\%$ значения систолического АД соответствовали I степени, у $19,8 \pm 1,9\%$ — II, у $11,1 \pm 1,5\%$ — III степени, а значения диастолического АД I степени выявлялись у $28,8 \pm 2,2\%$ больных, II степени — у $9,7 \pm 1,4\%$, и III степени — у $2,6 \pm 0,8\%$ респондентов. Наше исследование продемонстрировало, что у больных СД2 отмечалось преобладание систолического и диастолического АД I степени.

Среди всех обследованных у $80,3\%$ была выявлена АГ. Из этого числа 79 респондентов ($18,6 \pm 1,9\%$) никогда не получали антигипертензивное лечение, 12 больным ($2,8 \pm 0,8\%$) назначалась монотерапия β-адреноблокаторами, 132 ($31,1 \pm 2,2\%$) — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, 15 ($3,5 \pm 0,9\%$) — антагонистами кальция, 3 ($0,7 \pm 0,4\%$) — тиазидами или тиазидоподобными диуретиками, 6 ($1,4 \pm 0,6\%$) — блокаторами рецепторов к ангиотензину II, 161 больной ($38,0 \pm 2,4\%$) применял комбинированную антигипертензивную терапию, а у 16 больных ($3,8 \pm 0,9\%$) лечение было неадекватным. 186 респондентов ($53,9 \pm 2,7\%$) получали антигипертензивную терапию длительно, 132 ($38,3 \pm 2,6\%$) — только при повышении АД, а 27 больных ($7,8 \pm 1,4\%$) — в виде курсового лечения.

Больные СД2 страдали тахикардией и этот показатель статистически значимо не зависел от значений АД.

При обоих уровнях АД средние показатели тревоги и депрессии соответствовали их субклиническим проявлениям, и несмотря на высокие значения этих цифр у больных АГ, статистическая достовер-

Таблица 4

Роль психологических факторов в возникновении АГ и особенности качества жизни

| Показатели | Градация | ≥140/90 мм рт.ст. | <140/90 мм рт.ст. | p (Краскел-Уоллис) |
|-----------------------|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Тревога, балл | n | 424 | 104 | <0,05 p (Фишер) |
| | M±m (ДИ 95%) | 10,2±0,2 (1-20) | 9,4±0,3 (3-15) | |
| Тревога, n (%) | Есть | 333 (78,5) | 75 (72,1) | <0,05 |
| | Нет | 91 (21,5) | 29 (27,9) | |
| Депрессия, балл | n | 424 | 104 | >0,05 p (Фишер) |
| | M±m (ДИ 95%) | 9,2±0,2 (0-20) | 8,9±0,4 (1-19) | |
| Депрессия, n (%) | Есть | 289 (68,2) | 65 (62,5) | >0,05 |
| | Нет | 135 (31,8) | 39 (37,5) | |
| Стресс, балл | n | 424 | 104 | >0,05 p (Фишер) |
| | M±m (ДИ 95%) | 2,0±0,0 (0,7-3,8) | 2,0±0,1 (1-3,6) | |
| Стресс, n (%) | Есть | 423 (99,8) | 104 (100,0) | >0,05 |
| | Нет | 1 (0,2) | 0 | |
| Качество жизни, n (%) | Улучшилось | 55 (13,0) | 14 (13,5) | <0,05 |
| | Не изменилось | 68 (16,0) | 26 (25,0) | |
| | Ухудшилось | 301 (71,0) | 64 (61,5) | |

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал.

ность была выявлена лишь среди показателей тревоги (табл. 4). Тревожное состояние и депрессия значительно чаще выявлялась у больных АГ, причём формы проявления тревоги, в сравнении с депрессией, отмечались больше и эти больные указывали на преобладание тревожного синдрома в их повседневной жизни. В зависимости от уровня АД, субклинические проявления тревоги существенно не различались (соответственно, 32,5±2,3% vs 33,7±4,6%; p>0,05), а у лиц с АГ, напротив, статистически достоверно чаще выявлялись её клинические проявления (соответственно, 46,0±2,4% vs 38,5±4,8%; p<0,05). У больных АГ наблюдалась противоположная картина: субклинические проявления депрессии имело больше больных (соответственно, 35,6±2,3% vs 29,8±4,5%; p>0,05), а клинические её проявления практически не различались (соответственно, 32,5±2,3% vs 32,7±4,6%; p>0,05).

Средние значения показателя стресса в обеих группах соответствовали средней степени тяжести, причем независимо от контроля АД все больные СД2 указывали на наличие у них в течение дня той или иной формы стресса. У больных АГ и лиц с нормальным АД частота распространения различных степеней стресса была следующей: тяжелой степени (49,5±2,4% vs 44,2±4,9%); средней (47,2±2,4% vs 50,0±4,9%); лёгкой степени (соответственно, 3,1±0,8% vs 5,8±2,3%). Несмотря на то, что у больных АГ состояние стресса тяжелой степени, а у лиц с нормотензией — средней и легкой степени выявлялось довольно часто, эта разница была статистически недостоверной. В повседневной жизни у большинства больных диабетом, независимо от уровня АД, отмечались стрессовые ситуации тяжёлой и средней степени, и лишь у 1/20 обследованных — легкой степени.

При анкетировании было установлено, что за последний год у нормотоников состояние здоровья либо не изменялось, либо улучшалось в сравнении с предыдущими годами, а больные АГ, напротив, значительно чаще указывали на его ухудшение.

Обсуждение

У больных СД2 в азербайджанской популяции так же как и в других регионах выявлялись специфические особенности ФР АГ. Так, в нашей когорте женщин распространенность АГ была достаточно высокой, эту ситуацию наряду с другими ФР, можно объяснить менопаузой и увеличением метаболических нарушений в этот период.

Известно, что с возрастом процесс атеросклероза ускоряется, и в результате, увеличивается нарушение обменных процессов в организме, что наблюдалось и в нашей когорте исследуемых.

С повышением уровня образования частота встречаемости снижалась, что объясняется тем фактом, что образованные больные серьезнее соблюдают меры первичной и вторичной профилактики [7], однако в нашей популяции такая закономерность не отмечалась. Так, среди больных СД2 и АГ больше всего встречались респонденты со средним образованием, следующее место занимали лица с высшим образованием, к тому же, между показателями статуса образования и уровнем АД значимой взаимосвязи выявлено не было.

В каждой из двух групп, привлеченных в наше исследование, отмечалось преобладание семейных в сравнении с не имеющими семью, однако на формирование АГ данный статус больных не играл существенной роли.

В профилактике и лечении СД2 и его осложнений немаловажная роль принадлежит изменению образа

жизни больных [8]. Было доказано, что на этом фоне масса тела снижалась на 8,6%, существенно снижалась некоторые ФР ССЗ и уровень гликогемиоглобина и это преимущество сохранялось в течение 4 лет [9]. А по обзору базы данных Cochrane, изменение диеты у больных СД2 не играло существенной роли [10], что указывало на то, что к управлению СД2 необходим индивидуальный подход [11]. Несмотря на то, что в нашей когорте независимо от уровня АД нарушение питания отмечалось у большинства больных, в формировании АГ этот ФР также не играл существенной роли. Это можно объяснить тем, что на возникновение АГ значительное влияние оказывают не отдельно взятые ФР, а их сочетание. Одновременно имеются данные, что нет существенной разницы в приеме пищи богатой белками и углеводами на формирование АГ при СД2 [12].

Доказано, что курение у больных диабетом существенно повышает риск ССЗ, в том числе частоту возникновения АГ, а при отказе от курения в значительной степени отмечается снижение этого риска [13]. В нашей когорте выявлялось 2-кратное повышение числа куривших лиц с АГ, что ещё раз подтверждает тот факт, что эта группа больных находится в зоне высокого риска сердечно-сосудистых событий и при претворении в жизнь мероприятий, направленных на отказ от курения, необходимо руководствоваться Европейским рекомендациями 2012г [14].

Больным СД2 рекомендуется ограничить приём алкогольных напитков. Было доказано, снижение риска ССЗ у лиц мало употребляющих спиртные напитки, в сравнении с злоупотребляющими и вообще не пьющими. Злоупотребление алкоголем сопровождается АГ и гипертриглицеридемией [14]. Несмотря на то, что 3/4 включенных в наше исследование больных употребляли алкогольные напитки, большинство из них предпочитали приём в малых и средних количествах. Возможно, именно по этой причине, данный ФР не играл существенной роли в формировании АГ.

У больных СД2 физическая активность оказывает важное влияние не только на хороший контроль гликемии, но и предупреждает развитие ССЗ, и соответственно АГ [15]. Аэробные и тяжелые физические упражнения улучшают работу инсулина, снижение уровня гликогемиоглобина на 0,6%, а также липидемии и АД, существенно уменьшает риск сердечно-сосудистых событий [16]. Половина привлеченных в наше исследование больных указывали на низкую физическую активность в повседневной жизни, однако и этот фактор не оказывал значимого влияния на формирование АГ. Здесь необходимо учитывать, что на развитие АГ оказывается не изолированное влияние низкой физической активности, а сочетание её с другими ФР. Было доказано, что в лечении и профилактике ССЗ физическая активность в сочетании

с диетой оказывает более сильное влияние [17]. Так, необходимо проведение просветительских работ среди больных СД2, и рандомизированные исследования в этом направлении подтвердили важную роль медицинских работников в агитации и стимулировании физической активности [16].

В возникновении АГ у больных СД немаловажное значение имеет также и наследственная предрасположенность, а согласно многочисленным исследованиям, этот показатель колеблется от 35-50% [18]. В нашем исследовании распространенность АГ у матерей больных диабетом была в 2 раза выше (42,2%) по сравнению с отцами (21,9%). У больных АГ частота её распространения у отцов, в сравнении с нормотониками, превышала таковую в 1,7 раз, а у матерей этот показатель встречался в 1,6 раза чаще, что свидетельствует о том, что при сборе анамнеза у этой группы больных этому факту необходимо придавать важное значение.

В нашей популяции преобладание инсульта у матерей нормотоников с СД2 можно объяснить одновременным комплексным влиянием таких ФР, как ожирение, курение, низкая физическая активность, гиперлипидемия и др.

Увеличение ИМТ является важным предиктором возникновения сердечно-сосудистой патологии. В нашей когорте больных, так же как и в других исследованиях [3], ожирение является самостоятельным ФР АГ, а на фоне увеличения массы тела происходит ускорение метаболических и атеросклеротических процессов, приводящих к увеличению периферического сосудистого сопротивления.

У больных СД2 для адекватного контроля АД немаловажную роль играют психосоциальные факторы. Несмотря на высокую частоту встречаемости этих показателей в нашей когорте, среди них только тревожное состояние (78,5%) оказывало существенное влияние на уровень АД, причём этот показатель отличался высокими цифрами в сравнении с результатами (38,4%) аналогичного исследования, проведенного в другом регионе [19]. Таким образом, несмотря на оптимальный контроль гликемии и АД у больных СД2, этих больных относят к группе высокого сердечно-сосудистого риска [20], что оказывает негативное влияние на показатели качества жизни. Так, на основании опроса у 7/10 наших больных, в сравнении с предыдущими годами, отмечалось ухудшение этого показателя, что является довольно тревожным сигналом.

У больных СД2 рекомендуется достижение целевого уровня АД <140/85 мм рт.ст. [6]. А в нашей когорте больных АГ среднее значение АД составляло >140/85 мм рт.ст., что демонстрировало неадекватность проводимой терапии. У больных диабетом при значениях систолического АД >140 мм рт.ст. необходимо проведение антигипертензивной

терапии и этот показатель должен снижаться ниже 140 мм рт.ст. А у лиц старше 80 лет при показателях систолического АД ≥ 160 мм рт.ст., рекомендуется его снижение до 130-140 мм рт.ст. Агрессивное снижение АД сопровождается риском возникновения побочных эффектов, что чаще всего наблюдается у пожилых людей и при продолжительном СД. Так, у больных СД риск и пользу снижения АД необходимо учитывать индивидуально, в частности, у больных АГ и нефропатией целевым уровнем считаются значения систолического АД < 140 мм рт.ст. [6]. В исследовании ACCORD наблюдалась противоположная картина, несмотря на снижение систолического АД < 130 мм рт.ст., не отмечалось уменьшение ССЗ [21], что объяснялось увеличением частоты эпизодов гипогликемии на фоне приёма интенсивной антидиабетической терапии. В последние годы в исследовании SPRINT была выявлена польза интенсивной антигипертензивной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из этого, специалисты рекомендуют применение данной тактики лечения и у больных СД2 [22].

При выборе антигипертензивных препаратов у больных СД необходимо учитывать их эффективность и переносимость. Согласно данным мета-анализов, больные диабетом могут использовать все классы антигипертензивных препаратов и при индивидуализации лечения должны учитываться сопутствующие заболевания. Было доказано, что АД при СД не всегда поддаётся адекватному контролю [23], при этом в большинстве случаев возникает необходимость применения комбинированной антигипертензивной терапии. В нашей когорте лишь 38% исследуемых была назначена комбинированная терапия, в результате чего у 57% больных не было достигнуто целевого уровня АД.

Среди антигипертензивных препаратов существенное влияние на протеинурию оказывают ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Согласно результатам клинических рандомизированных исследований, блокада данной системы эффективно снижает как микро- так и макроальбуминурию [24]. Среди больных СД, принявших участие в нашем исследовании, лишь 32,5% применяли в качестве первичной терапии блокаторы РАС, что в свою очередь не является хорошим показателем, причём при проведении исследований в другом регионе отмечалась аналогичная картина (33,9%). Доказано, что на фоне одновременного применения 2 блокаторов РАС значительно снижается протеинурия, несмотря на это сочетание этой группы препаратов не является целесообразным [25] и назначение этой комбинации в нашей когорте не наблюдалось.

Таким образом, у больных СД2 в азербайджанской популяции ФР, оказывающие влияние на формирование АГ, имеют характерные особенности. При их своевременном выявлении, прогнозировании и коррекции модифицированных ФР возможно достичь существенного снижения риска ССЗ. В этом направлении необходимо проведение широкомасштабных научно-исследовательских работ, адекватное обеспечение и усовершенствования лечебно-профилактических и просветительских мероприятий.

Заключение

1. В азербайджанской когорте больных СД2 в формировании АГ важную роль играет в основном женский пол, возраст, увеличение ИМТ, абдоминальное ожирение и состояние тревоги.

2. У больных диабетом наличие АГ у обоих родителей (в особенности у матери) и СД у матерей увеличивало частоту возникновения АГ.

3. Наличие АГ сопровождалось ухудшением качества жизни пациентов с СД2.

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

Литература/References

1. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
2. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:346-9.
3. Muddu M, Mutebi E, Ssinabulya I, et al. Hypertension among newly diagnosed diabetic patients at Mulago National Referral Hospital in Uganda: a cross sectional study. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Apr 20;29:1-7. doi:10.5830/CVJA-2018-015.
4. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012;98:177-84.
5. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J.* 2011;32:1500-8. doi:10.1093/eurheartj/ehr039.
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *EJH.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Kautzky-Willer A, Dorner A, Jensby A, Rieder A. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. *BMC Public Health.* 2012;12:392. doi:10.1186/1471-2458-12-392.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55:1577-96. doi:10.1007/s00125-012-2534-0.
9. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1566-75. doi:10.1001/archinternmed.2010.334.
10. Nield L, Moore HJ, Hooper L, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD004097.
11. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
12. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360:859-73. doi:10.1056/NEJMoa0804748.
13. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292:2343-9.

14. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
15. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;1-11. doi:10.1001/archinternmed.2012.3130.
16. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790-99. doi:10.1001/jama.2011.576.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357-69.
18. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37:350-6.
19. AlKhathami AD, Alamin MA, Alqahtani AM, et al. Depression and anxiety among hypertensive and diabetic primary health care patients. Could patients perception of their diseases control be used as a screening tool? *Saudi Med J*. 2017 Jun;38(6):621-8. doi:10.15537/smj.2017.6.17941.
20. Safar ME, Gnakaméné JB, Bahous SA, et al. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1029-35. doi:10.1161/HYPERTENSION.AHA.116.08962.
21. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens*. 2012;30:2020-30.
22. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets — SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8. doi:10.1056/NEJMe1513301.
23. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011;124:1727-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008870.
24. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertension*. 2011;29:207-16.
25. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-13. doi:10.1056/NEJMoa1208799.

Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска)

Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю., Богайчук П. М.

Цель. Изучить влияние артериальной гипертензии (АГ), курения и их сочетания на формирование риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Материал и методы. Проведено 27-летнее когортное проспективное исследование неорганизованной популяции г. Томска (916 женщин и 630 мужчин в возрасте 20-59 лет). На первом этапе изучена распространенность АГ и курения (1998-1991гг), на втором (2015г) — влияние данных факторов риска (ФР) и их сочетания на формирование риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин. АГ устанавливали при уровне артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст. и $< 140/90$ мм рт.ст. у лиц, принимающих гипотензивные препараты. Курящими считали выкуривающих хотя бы 1 сигарету в день и бросивших курение менее одного года назад, прекратившими курение — не курящих более одного года.

Результаты. По итогам исследования обнаружено значимое влияние АГ и курения на формирование смертности: относительный риск (ОР) общей смертности у лиц с АГ составил 2,2, у курящих — 2,3, у лиц с сочетанием данных ФР — 5,0; ОР сердечно-сосудистой смертности у лиц с АГ — 3,4, у курящих — 1,6, у курящих мужчин и женщин, страдающих АГ — 5,2. Увеличение риска общей смертности у лиц с АГ и курением наблюдалось во всех гендерно-возрастных группах. Выявлено, что курение дополнительно увеличивает риск общей смертности у лиц, имеющих повышенное артериальное давление, в 2,1 раза по сравнению с некурящими гипертониками, уменьшая шансы 27-летней выживаемости до 64,4%, причем в большей степени в младшей (20-39 лет) возрастной группе (ОР 3,9). Многофакторный анализ показал, что АГ и курение вносят наиболее весомый вклад в формирование смертности по сравнению с другими модифицируемыми ФР.

Заключение. Обнаружено, что АГ и курение являются одними из самых влияющих ФР, а их сочетание увеличивает ОР общей смертности в 5,0 раз (кардио-сосудистой — в 5,2 раза), оказывая более выраженное негативное воздействие на лиц молодого возраста. Выявлен дополнительный риск от курения у лиц, страдающих АГ, на формирование общей смертности.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):32–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-32-37>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, смертность, проспективное исследование, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Долгалёв И. В. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2658-0181, Бразовская Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ORCID: 0000-0002-0706-9735, Иванова А. Ю.* — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4140-9067, Шипхинева А. Ю. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7538-4948, Богайчук П. М. — студентка медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0001-6494-1916.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a181288@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОР — относительный риск, ПА — потребление алкоголя, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 11.09.2018
 Рецензия получена 05.11.2018
 Принята к публикации 11.11.2018



Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk)

Dolgalev I. V., Brazovskaya N. G., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu., Bogaychuk P. M.

Aim. To study the influence of arterial hypertension (AH), smoking, and their combination on the risk of all cause and cardiovascular mortality.

Material and methods. We conducted a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk (916 women and 630 men aged 20-59 years). At the first stage, we studied the prevalence of AH and smoking (1998-1991), at the second (2015) — the effect of these risk factors (RF) and their combination on the risk of all cause and cardiovascular mortality. AH was diagnosed at a blood pressure level of $\geq 140/90$ mmHg and $< 140/90$ mm Hg in individuals taking antihypertensive drugs. Smokers were individuals who smoked at least 1 cigarette per day and quit smoking less than one year ago.

Results. The study found a significant effect of AH and smoking on mortality: the relative risk (RR) of all-cause mortality in people with hypertension was 2,2, in smokers — 2,3, in those with a combination of RF — 5,0. The RR of cardiovascular mortality in AH individuals was 3,4, in smokers — 1,6, in smoking men and women suffering from AH — 5,2. An increase in the risk of all-cause mortality in people with AH and smoking was observed in all gender-age groups. Smoking was found to increase the risk of all-cause mortality in individuals with high levels of blood pressure by 2,1 times compared with non-smoking hypertensive patients. It reduces the chances of a 27-year survival rate to 64,4%, and more so in the youngest (20-39 years) age group (RR — 3,9). Multivariate analysis showed that AH and smoking make the most significant contribution to the formation of mortality compared to other modifiable RFs.

Conclusion. We found that AH and smoking are among the most influential RFs, and their combination increases the RR of all-cause mortality by 5,0 times (cardiovascular — 5,2 times). We also determined an additional risk of smoking in individuals suffering from AH to the all-cause mortality.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):32–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-32-37>

Key words: arterial hypertension, smoking, mortality, prospective study, cardiovascular diseases.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Dolgalev I. V. ORCID: 0000-0003-2658-0181, Brazovskaya N. G. ORCID: 0000-0002-0706-9735, Ivanova A. Yu. ORCID: 0000-0003-4140-9067, Shipkhineeva A. Yu. ORCID: 0000-0002-7538-4948, Bogaychuk P. M. ORCID: 0000-0001-6494-1916.

Received: 11.09.2018 Revision Received: 05.11.2018 Accepted: 11.11.2018

Артериальная гипертензия (АГ) и курение — одни из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые оказывают значительное влияние на смертность населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают 17,5 млн человек, что составляет треть от общего числа смертей. Из них 9,4 млн приходится на осложнения, связанные с повышенным артериальным давлением (АД) [1]. По данным крупного отечественного исследования ЭССЕ-РФ 33,8% россиян имеют повышенное артериальное давление (АД), причём мужчины в большей степени подвержены АГ, чем женщины [2].

Употребление табака приводит почти к 7 млн случаев смерти в год [3]. Благодаря проведению эффективной антитабачной политики удалось добиться значительного снижения распространённости курения во многих странах. Так, в США в период с 1965 по 2010гг этот показатель уменьшился с 42% до 19% [4]. В нашей стране в последние годы также наметилась тенденция снижения распространённости курения, однако на данный момент этот показатель общественного здоровья всё ещё остается одним из самых высоких в мире (40%) [5].

В современной отечественной литературе данные о влиянии АГ и курения на смертность по результатам длительных когортных проспективных исследований представлены в единичных публикациях [6, 7], а сведения о совместном влиянии этих ФР отсутствуют,

в связи с чем представляет интерес изучение сочетанного влияния АГ и табакокурения на смертность.

Цель: изучить влияние АГ и курения, а также сочетания этих ФР на формирование риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Материал и методы

Проведено 27-летнее когортное проспективное исследование неорганизованной популяции г. Томска, сформированной случайным образом. В наблюдение включено 1546 человек (630 мужчин, 916 женщин). Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики, одобрено Этическим комитетом. У всех участников взято письменное информированное согласие.

На первом этапе (1988-1991гг) изучалась распространенность АГ и курения. АГ устанавливали при уровне систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт.ст., а также при АД $< 140/90$ мм рт.ст. у лиц, принимающих гипотензивные препараты. Исследуемого считали курящим, если он выкуривал хотя бы одну сигарету в день и если стаж отказа от курения был меньше одного года, прекратившими курить — лиц, не курящих более 1 года.

На втором этапе исследования (2015г) проводился анализ общей и сердечно-сосудистой смертности, изучалось влияние АГ и курения на формирование риска смертности. Данные о наличии факта смерти получены путем поквартирного обхода и верифици-

Таблица 1

Относительный риск общей смертности в зависимости от АГ

| Пол | Возраст (лет) | АГ | N | Общая смертность | | χ^2 | p | ОР | 95% ДИ | | | |
|-----------------|---------------|------|------|------------------|-------|----------|--------|-------|-----------|--------|---|-----------|
| | | | | n | % | | | | | | | |
| Общая популяция | 20-39 | Нет | 721 | 77 | 10,68 | 34,45 | <0,001 | 1 | 2,02-4,00 | | | |
| | | Есть | 122 | 37 | 30,33 | | | | | | | |
| | 40-59 | Нет | 415 | 107 | 25,78 | | | 11,63 | | <0,001 | 1 | 1,18-1,83 |
| | | Есть | 288 | 109 | 37,85 | | | | | | | |
| | 20-59 | Нет | 1136 | 184 | 16,20 | | | 67,62 | | <0,001 | 1 | 1,83-2,65 |
| | | Есть | 410 | 146 | 35,61 | | | | | | | |
| Мужчины | 20-39 | Нет | 268 | 47 | 17,54 | 16,71 | <0,001 | 1 | 1,59-3,48 | | | |
| | | Есть | 63 | 26 | 41,27 | | | | | | | |
| | 40-59 | Нет | 182 | 63 | 34,62 | | | 5,90 | | <0,05 | 1 | 1,07-1,85 |
| | | Есть | 117 | 57 | 48,72 | | | | | | | |
| | 20-59 | Нет | 450 | 110 | 24,44 | | | 28,4 | | <0,001 | 1 | 1,50-2,37 |
| | | Есть | 180 | 83 | 46,11 | | | | | | | |
| Женщины | 20-39 | Нет | 453 | 30 | 6,62 | 10,24 | <0,01 | 1 | 1,49-5,31 | | | |
| | | Есть | 59 | 11 | 18,64 | | | | | | | |
| | 40-59 | Нет | 233 | 44 | 18,88 | | | 7,23 | | <0,01 | 1 | 1,14-2,28 |
| | | Есть | 171 | 52 | 30,41 | | | | | | | |
| | 20-59 | Нет | 686 | 74 | 10,79 | | | 37,34 | | <0,001 | 1 | 1,88-3,43 |
| | | Есть | 230 | 63 | 27,39 | | | | | | | |

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом фактора риска, n — количество умерших, χ^2 — хи-квадрат, p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск.

Таблица 2

Относительный риск общей смертности в зависимости от статуса курения

| Пол | Возраст (лет) | Курение | N | Общая смертность | | χ^2 | p | ОР | 95% ДИ |
|-----------------|---------------|---------|-----|------------------|-------|----------|--------|-------------------|------------------------|
| | | | | n | % | | | | |
| Общая популяция | 20-39 | Нет | 489 | 38 | 7,77 | 45,19 | <0,001 | 1 3,29 1,17 | 2,28-4,75 0,56-2,42 |
| | | Курит | 266 | 68 | 25,56 | | | | |
| | | Бросил | 88 | 8 | 9,09 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 442 | 96 | 21,72 | 35,75 | <0,001 | 1 2,09 2,18 | 1,65-2,65 1,62-2,93 |
| | | Курит | 185 | 84 | 5,41 | | | | |
| | | Бросил | 76 | 36 | 47,37 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 931 | 134 | 14,39 | 69,03 | <0,001 | 1 2,34 1,86 | 1,91-2,87 1,38-2,51 |
| | | Курит | 451 | 152 | 33,70 | | | | |
| | | Бросил | 164 | 44 | 26,83 | | | | |
| Мужчины | 20-39 | Нет | 80 | 8 | 10,00 | 10,68 | <0,01 | 1 2,81 1,46 | 1,41-5,61 0,54-3,94 |
| | | Курит | 210 | 59 | 28,10 | | | | |
| | | Бросил | 41 | 6 | 14,63 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 79 | 21 | 26,58 | 7,39 | <0,01 | 1 1,69 1,70 | 1,13-2,53 1,08-2,69 |
| | | Курит | 156 | 70 | 44,87 | | | | |
| | | Бросил | 64 | 29 | 45,31 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 159 | 29 | 18,24 | 15,24 | <0,001 | 1 1,93 1,83 | 1,35-2,76 1,19-2,80 |
| | | Курит | 366 | 129 | 35,25 | | | | |
| | | Бросил | 105 | 35 | 33,33 | | | | |
| Женщины | 20-39 | Нет | 409 | 30 | 7,33 | 4,89 | <0,05 | 1 2,19 0,58 | 1,10-4,37 0,14-2,35 |
| | | Курит | 56 | 9 | 16,07 | | | | |
| | | Бросил | 47 | 2 | 4,26 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 363 | 75 | 20,66 | 11,67 | <0,001 | 1 2,34 2,82 | 1,52-3,58 1,68-4,74 |
| | | Курит | 29 | 14 | 48,28 | | | | |
| | | Бросил | 12 | 7 | 58,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 772 | 105 | 13,60 | 10,92 | <0,01 | 1 1,99 1,12 | 1,34-2,94 0,60-2,10 |
| | | Курит | 85 | 23 | 27,05 | | | | |
| | | Бросил | 59 | 9 | 15,25 | | | | |

рованы в Архиве Комитета ЗАГС Администрации Томской области.

Статистический анализ базы данных, сформированной в Microsoft Excel 2003, осуществлялся в программе Statistica 6.0. Относительный риск (ОР) смертности рассчитывался с помощью программы KRelRisk 1.0. Многофакторный анализ осуществлялся в пакете программ IBM SPSS Statistics на основе регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Для проверки гипотезы значимости связи между категоризованными переменными использовался Хи-квадрат Пирсона, при $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

По данным 27-летнего проспективного исследования выявлено значительное влияние АГ на формирование смертности: ОР общей смертности у лиц с АГ в 2,2 раза выше в сравнении с лицами, имеющими исходно нормальные значения АД, причём АГ увеличивала риск смерти как среди мужчин (ОР 1,9), так и среди женщин (ОР 2,5) во всех возрастных группах (табл. 1).

У лиц, страдающих АГ, также отмечалось увеличение риска смертности от ССЗ (ОР 3,4 для общей популяции, 2,2 для мужчин, 5,9 для женщин), что наблюдалось во всех возрастных группах, за исключением мужчин 40-59 лет, где результаты оказались статистически незначимыми.

При исследовании группы лиц, подверженных табакокурению, установлено, что этот ФР увеличивает риск общей смертности в 2,3 раза по сравнению с некурящими (в 1,9 раз среди мужчин, в 2,0 раза среди женщин). В большей степени курение повышает риск смертности в младшей (ОР 3,3), чем в старшей (ОР 2,1) возрастной группе. У прекративших курение ОР смертности также выше, чем у никогда не куривших: 1,9 в общей популяции и 1,8 среди мужчин (для прекративших курение женщин результаты носили случайный характер) (табл. 2).

Лица, подверженные курению, имеют ОР смертности от ССЗ равный 1,6 (ОР 2,7 в младшей и 1,5 в старшей возрастной группе). Однако при гендерном анализе отрицательное влияние курения на формирование сердечно-сосудистой смертности выявлено только для женской части когорты (ОР 1,9). Бросившие курить

Таблица 3

Относительный риск общей смертности среди лиц с сочетанием АГ и курения

| Пол | Возраст (лет) | АГ и курение | N | Общая смертность | | χ^2 | p | ОР | 95% ДИ |
|-----------------|---------------|--------------|-----|------------------|-------|----------|--------|-----------|------------|
| | | | | N | % | | | | |
| Общая популяция | 20-39 | Нет | 427 | 28 | 6,56 | 83,85 | <0,001 | 1 7,79 | 4,93-12,32 |
| | | Есть | 45 | 23 | 51,11 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 257 | 44 | 17,12 | 40,28 | <0,001 | 1 3,12 | 2,21-4,39 |
| | | Есть | 75 | 40 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 684 | 72 | 10,53 | 128,73 | <0,001 | 1 4,99 | 3,78-6,58 |
| | | Есть | 120 | 63 | 52,50 | | | | |
| Мужчины | 20-39 | Нет | 68 | 6 | 8,82 | 25,04 | <0,001 | 1 5,80 | 2,56-13,14 |
| | | Есть | 43 | 22 | 51,16 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 45 | 9 | 20,00 | 12,01 | <0,001 | 1 2,67 | 1,42-5,01 |
| | | Есть | 60 | 32 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 113 | 15 | 13,27 | 38,00 | <0,001 | 1 3,95 | 2,38-6,55 |
| | | Есть | 103 | 54 | 52,43 | | | | |
| Женщины | 20-39 | Нет | 359 | 22 | 6,13 | 6,42 | <0,05 | 1 8,16 | 1,93-34,57 |
| | | Есть | 2 | 1 | 50,00 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 212 | 35 | 16,51 | 12,37 | <0,001 | 1 3,23 | 1,84-5,67 |
| | | Есть | 15 | 8 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 571 | 57 | 9,98 | 30,57 | <0,001 | 1 5,30 | 3,18-8,84 |
| | | Есть | 17 | 9 | 52,94 | | | | |

Таблица 4

Дополнительный риск общей смертности от курения у лиц с АГ

| Пол | Возраст (лет) | Курение у лиц с АГ | N | Общая смертность | | χ^2 | p | ОР | 95% ДИ |
|-----------------|---------------|--------------------|-----|------------------|-------|----------|--------|-----------|------------|
| | | | | N | % | | | | |
| Общая популяция | 20-39 | Нет | 62 | 10 | 16,13 | 14,96 | <0,001 | 1 3,17 | 1,68-5,98 |
| | | Есть | 45 | 23 | 51,11 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 185 | 52 | 28,11 | 14,85 | <0,001 | 1 1,90 | 1,39-2,60 |
| | | Есть | 75 | 40 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 247 | 62 | 25,10 | 27,00 | <0,001 | 1 2,09 | 1,59-2,75 |
| | | Есть | 120 | 63 | 52,50 | | | | |
| Мужчины | 20-39 | Нет | 12 | 2 | 16,67 | 4,54 | <0,05 | 1 3,07 | 0,84-11,25 |
| | | Есть | 43 | 22 | 51,16 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 34 | 12 | 35,29 | 2,84 | >0,05 | 1 1,51 | 0,91-2,52 |
| | | Есть | 60 | 32 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 46 | 14 | 30,43 | 6,20 | <0,05 | 1 1,72 | 1,07-2,77 |
| | | Есть | 103 | 54 | 52,43 | | | | |
| Женщины | 20-39 | Нет | 50 | 8 | 16,00 | 1,55 | >0,05 | 1 3,13 | 0,68-14,35 |
| | | Есть | 2 | 1 | 50,00 | | | | |
| | 40-59 | Нет | 151 | 40 | 26,49 | 4,78 | <0,05 | 1 2,01 | 1,17-3,47 |
| | | Есть | 15 | 8 | 53,33 | | | | |
| | 20-59 | Нет | 201 | 48 | 23,88 | 6,86 | <0,01 | 1 2,22 | 1,33-3,70 |
| | | Есть | 17 | 9 | 52,94 | | | | |

имеют риск смертности от ССЗ в 1,8 раза выше, чем лица, никогда не курившие (ОР 1,9 для лиц 40-59 лет и 3,0 для женщин этой же возрастной группы).

По результатам исследования показано, что риск преждевременной смерти от всех причин у лиц с АГ, подверженных табакокурению, выше, чем у некурящих с нормальными значениями АД (ОР 5,0), что

справедливо как для мужской части исследуемой когорты (ОР 4,0), так и для женской (ОР 5,3). Увеличение ОР общей смертности у курящих людей, страдающих АГ, отмечалось во всех гендерно-возрастных группах (табл. 3).

Сочетание АГ и курения увеличивает риск смертности от ССЗ в 5,2 раз (в 12,7 раз в младшей и в 2,7

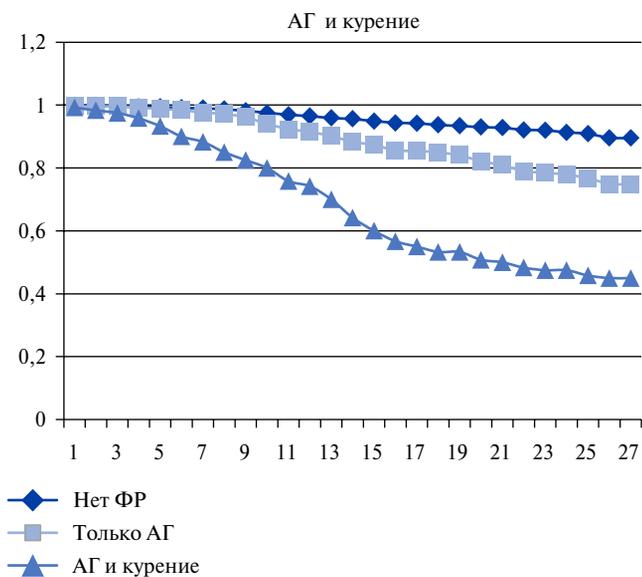


Рис. 1. График вероятностной модели 27-летней выживаемости мужчин и женщин 20-59 лет в зависимости от наличия АГ, курения и сочетания обоих ФР.

раза в старшей возрастной группе). При гендерном анализе достоверные результаты получены только для женской части когорты (ОР 11,2).

При изучении риска смертности среди курящих и некурящих людей, страдающих АГ, выявлено, что у подверженных табакокурению лиц с повышенным АД ОР преждевременной смерти от всех причин в 2,1 раза выше по сравнению с некурящими лицами с АГ. Более высокие значения ОР получены для лиц молодого возраста (ОР 3,2 в группе 20-39 лет и 1,9 — в группе 40-59 лет). При гендерном анализе дополнительный риск смертности от курения выявлен только у женщин, страдающих АГ (ОР 2,2), так и у мужчин (ОР 1,7) (табл. 4). В отношении дополнительного риска сердечно-сосудистой смертности от курения у лиц, страдающих АГ, результаты оказались статистически незначимыми.

По результатам проспективного когортного исследования проведен анализ вероятностного прогноза выживаемости, показавший, что 27-летний прогноз выживания для лиц, не подверженных данным ФР, составляет 89,5%, для имеющих только АГ — 74,8%, а сочетание АГ и курения уменьшает шансы остаться в живых через 27 лет до 64,4% (рис. 1).

По итогам исследования был выполнен многофакторный анализ, который позволил оценить степень влияния курения и АГ наряду с другими конвенционными ФР (возраст, пол, избыточная масса тела, курение, потребление алкоголя (ПА), ИБС, гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия) на формирование смертности. Показано, что АГ и курение являются одними из наиболее влияющих ФР, уступая по степени влияния на смертность только частому ПА. Так, для мужчин курение независимо от других ФР увеличивает риск

общей смертности в 2,1 раза ($k=12,28\%$), а АГ — в 1,7 раза ($k=10,14\%$). В женской части когорты ОР смертности в случае наличия АГ составляет 1,5 ($k=6,16\%$), в случае курения — 2,8 ($k=11,74\%$).

Обсуждение

По итогам 27-летнего проспективного когортного наблюдения показано, что АГ и курение оказывают значимое влияние на формирование риска смертности. После проведения многофакторного анализа обнаружено, что изучаемые ФР оказывают наиболее негативное воздействие на здоровье по сравнению с другими конвенционными ФР и имеют самые высокие после частого ПА показатели степени влияния на смертность. Выявлено также, что сочетание АГ и курения в значительно большей степени увеличивает риск преждевременной смерти, чем каждый из ФР в отдельности.

Наши результаты согласуются с данными многих крупных исследований, выявивших высокие показатели ОР среди курящих и у лиц, страдающих АГ [8, 9]. Кроме того, многие исследователи сообщают о существовании тесной взаимосвязи между АГ и курением и о наличии экспоненциального усиления их отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему при их сочетании [10].

Нами установлено отрицательное влияние повышенного АД и курения, а также сочетанного воздействия этих ФР на общую смертность во всех гендерно-возрастных группах наблюдаемой когорты. Однако если курение в равной степени увеличивает риск общей смертности у лиц обоих полов, то АГ имеет худшее прогностическое значение для женского населения (ОР 1,89 среди мужчин, ОР 2,5 среди женщин). Схожие результаты получены в отношении влияния АГ на сердечно-сосудистую смертность. Такая ситуация может быть обусловлена тем, что среди женщин чаще наблюдается сочетание АГ с другими метаболическими ФР — избыточной массой тела, сахарным диабетом.

В отношении воздействия курения, а также сочетания курения с АГ на сердечно-сосудистую смертность, достоверные результаты получены только для женской части когорты, что может быть связано с более высоким вкладом курения в смертность мужчин от некардиогенных причин, таких как онкологические заболевания и болезни бронхолегочной системы [11].

Одним из итогов нашего наблюдения явился факт того, что мужчины и женщины, прекратившие курение, имеют значительно более высокие риски преждевременной смерти по сравнению с никогда не курившими. Однако однозначная трактовка этого явления была бы некорректной: по результатам промежуточного 17-летнего исследования мы наблюдали высокий процент возвращения к курению лиц, ранее от него отказавшихся (15,2% у мужчин и 32,2% у женщин) [12]. В других исследованиях показано, что

снижение интенсивности курения ведет к уменьшению риска смертности, а также что с увеличением срока отказа от курения риск общей смертности приближается к таковому у никогда не куривших [13].

Особый интерес представляют данные, полученные при анализе дополнительного риска курения у лиц с АГ на формирование смертности. Показано, что курящие лица с повышенным АД имеют риск преждевременной смертности в 2,1 раза выше, чем лица, страдающие АГ, но не подверженные курению (табл. 4). Кроме того, обнаружено, что 27-летний прогноз выживаемости для лиц, страдающих АГ, составляет 74,8%, сочетание же АГ и курения уменьшает шансы остаться в живых через 27 лет до 64,4%. Выявленные данные могут свидетельствовать о наличии независимого отрицательного влияния курения на формирование смертности, что подтверждается также данными исследования, проведенного в США и Нидерландах [14].

Обращает на себя внимание, что сочетание АГ и курения оказывает особенно губительное воздействие на лиц молодого возраста, имеющих более высокие показатели ОР преждевременной смертности, чем лица старшей возрастной группы, и вызывает гибель более 50% из числа лиц с данной комбинацией ФР независимо от возраста (табл. 3, табл. 4). Такая ситуация может быть объяснима, с одной стороны, более частым сочетанием курения с другими поведенческими ФР, такими как избыточное потребление алкоголя и кофеинсодержащих напитков, употребление наркотических веществ и т.д., особенно среди лиц молодого возраста [15]. Кроме того, на одном из этапов нашего исследования (17 летнее наблюдение) было обнаружено значительное увеличение доли лиц, часто ПА (более 1 раза в неделю), а также, более высокая

распространенность частого ПА среди лиц 20–29 лет — 27,9%, и более низкая в возрастной группе 50–59 лет — 9,4% [12]. С другой стороны, ряд исследователей указывает на наличие более выраженного негативного воздействия курения на сердечно-сосудистую систему лиц, страдающих АГ, особенно на пациентов с АГ молодого возраста [15].

Таким образом, взаимодействие АГ и курения на риск преждевременной смерти следует рассматривать не как простую сумму рисков каждого из факторов, а как синергистическое, взаимноусиливающее влияние, увеличивающее вероятность летального исхода. Вместе с тем, это положение даёт основания считать, что отказ от курения и эффективный контроль АД у лиц с АГ позволят добиться значительного увеличения продолжительности жизни.

Заключение

В длительном 27-летнем когортном проспективном исследовании показано, что АГ и курение являются одними из самых влиятельных модифицируемых предикторов преждевременной смерти, а их сочетание увеличивает ОР общей смертности в 5,0 раз, сердечно-сосудистой — в 5,2 раза.

Установлено, что сочетание АГ и курения в большей степени оказывает негативное воздействие на мужчин и женщин младшей возрастной группы.

Также выявлено, что курение дополнительно (в 2,1 раза) повышает риск общей смертности у лиц, страдающих АГ, тем самым, значительно ухудшая прогноз 27-летней выживаемости.

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

Литература/References

1. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis. World health day. Geneva: World Health Organization, 2013.
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
3. Tobacco. Fact sheets - Updated March 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>
4. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. New Engl J Med. 2013;368:341-50. doi:10.1056/NEJMsa1211128.
5. WHO report on the global tobacco epidemic 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization, 2013.
6. Ivanova AV, Dolgalev IV. Composition of Death Risk According to Behavioral Factors (Smoking, Alcohol Consumption) by the Results of 27-year Prospective Study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):40-5. (In Russ.) Иванова А.Ю., Долгалёв И.В. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-40-45.
7. Akimova EV, Pushkarev GS, Gafarov VV, et al. Risk of cardiovascular death in relation to blood pressure levels in Tyumen men and women: Results of a 12-year prospective study. Terapevicheskii arkhiv. 2013;85(3):70-4. (In Russ.) Акимова Е.В., Пушкарев Г.С., Гафаров В.В. и др. Риск сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2013;85(3):70-4.
8. Pannier B, Thomas F, Hanon O, et al. Individual 6-year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population. Journal of Human Hypertension. 2016;30:18-23. doi:10.1038/jhh.2015.44.
9. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. New Engl J Med. 2015;372:631-40. doi:10.1056/NEJMsa1407211.
10. Aurelio Leone. Smoking and Hypertension. J Cardiol Curr Res. 2015;2(2):00057. doi:10.15406/jccr.2015.02.00057.
11. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. New Engl J Med. 2013;368:351-64. doi:10.1056/NEJMsa1211127.
12. Dolgalev IV, Karpov RS. A stability of cardiovascular risk factors by the 17-year observational study. Russian Journal of Cardiology. 2015;1:67-71. (In Russ.) Долгалёв И.В., Карпов Р.С. Стабильность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по результатам 17-летнего наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2015;1:67-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-67-71.
13. Honjo K, Iso H, Tsugane S, et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. Tob Control. 2010;Feb;19(1):50-7. doi:10.1136/tc.2009.029751.
14. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. The combined relations of adiposity and smoking on mortality. Am J Clin Nutr. 2008;88:1206-12. doi:10.3945/ajcn.2008.26298.
15. Saladini F, Benetti E, Fania C, et al. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. Vascular Medicine. 2016;21(5):422-8. doi:10.1177/1358863X16647509.

Фармакоэкономическая эффективность использования современных технологий в диспансерном наблюдении больных артериальной гипертензией

Ефанов А. Ю.^{1,2}, Медведева И. В.^{1,2}, Шалаев С. В.¹, Петров И. М.¹, Юсупова Е. Ю.¹, Волкова С. Ю.¹, Петрова Ю. А.³

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку использования современных технологий в диспансерном наблюдении больных артериальной гипертензией (АГ) на территории Тюменской области.

Материал и методы. Методом случайной выборки были отобраны и обследованы 1704 пациента с АГ, состоящих на диспансерном наблюдении в Тюменской области. Средний возраст пациентов составил 62±7,5 лет, 31,5% были мужчины. Пациенты разделены на группы активного наблюдения и контроля. Пациентам группы активного наблюдения еженедельно рассылали текстовые sms и e-mail сообщения профилактического содержания. Участковых врачей прочитан курс обучающих семинаров по особенностям диспансерного наблюдения больных АГ. Спустя 12 мес. (±3,2) пациенты обследованы повторно. Проведен фармакоэкономический анализ проводимого вмешательства.

Результаты. Результаты нашего исследования показали, что общая стоимость болезни при активном диспансерном наблюдении больного АГ снижается, что преимущественно происходит за счет не прямых расходов. Еженедельное sms и e-mail оповещение пациентов в сочетании с образовательными семинарами для врачей-терапевтов и кардиологов приводит к изменению структуры расходов на лечение пациентов с АГ в сторону сокращения расходов на стационарное лечение, вызовы скорой медицинской помощи, а также снижения величины не прямых трат. С другой стороны, происходит перераспределение расходов средств на фармакотерапию и случаи амбулаторных посещений. Подобное перераспределение в сочетании со снижением общей стоимости болезни приводит к экономии ресурсов системы здравоохранения и позволяет дополнительно в течение 12 мес. пролечить 231 пациента.

Заключение. Предложенная нами модель активного диспансерного наблюдения является экономически рентабельной как за счет снижения общей стоимости болезни, так и за счет перераспределения денежных средств, в сторону фармакотерапии и амбулаторных посещений, что является наиболее рациональным в лечении АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, экономическая эффективность, диспансерное наблюдение.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Тюменский Государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; ²ГАУЗ ТО Научно-практический медицинский центр, Тюмень; ³ФГБОУ ВО Тюменский индустриальный университет, Тюмень.

Ефанов А. Ю.* — к.м.н., заместитель директора по медицинской части центра, доцент кафедры восстановительной и профилактической медицины университета, Тюмень, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Медведева И. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ректор университета, директор центра, ORCID: 0000-0002-2656-6681, Шалаев С. В. — д.м.н., профессор, главный кардиолог УРФО, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-6544-8231, Петров И. М. — д.м.н., проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, ORCID: 0000-0001-7766-1745, Юсупова Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры протезно-технической и факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7081-6871, Волкова С. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6722-934X, Петрова Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры физического воспитания, ORCID: 0000-0002-7380-091X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): efan_8484@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, СМП — скорая медицинская помощь.

Рукопись получена 20.07.2018
Рецензия получена 02.09.2018
Принята к публикации 10.09.2018



Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-38-43>

Pharmacoeconomic effectiveness of using modern technologies in the follow-up care of patients with arterial hypertension

Efanov A. Yu.^{1,2}, Medvedeva I. V.^{1,2}, Shalaev S. V.¹, Petrov I. M.¹, Yusupova E. Yu.¹, Volkova S. Yu.¹, Petrova Yu. A.³

Aim. To conduct a pharmacoeconomic assessment of the use of modern technologies in the follow-up care of patients with arterial hypertension (AH) in the Tyumen region.

Material and methods. Using a random sampling technique we selected and examined 1704 patients with AH in the Tyumen region. The average age of patients was 62±7,5 years, 31,5% were men. Patients are divided into active monitoring and control groups. Weekly sms and e-mail messages with prevention information were sent to patients of the active monitoring group. General practitioners receive a course of training seminars on the features of follow-up observation of patients with AH. After 12 months (±3,2), the patients had repeated examination. We conducted pharmacoeconomic analysis of the intervention.

Results. The results of our study showed that the total cost of the disease with active follow-up of patients with AH decreases, which mainly occurs due to indirect expenses. Weekly sms and e-mail notification of patients in combination with educational seminars for general practitioners and cardiologists leads to a change in the structure of expenses for the treatment of patients with AH. We noticed reducing the cost of inpatient treatment, emergency calls, and a decrease in indirect expenses. On the other hand, there is a redistribution of funds spent on pharmacotherapy and cases of outpatient visits. Such redistribution, combined with a decrease in the total cost of the disease, leads to savings in the resources of the health care system and allows an additional 231 patients to be treated within 12 months.

Conclusion. The proposed model of active follow-up is economically viable, both by reducing the total cost of the disease, and by redistributing funds towards using pharmacotherapy and outpatient visits, which is the most rational in the treatment of AH.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-38-43>

Key words: arterial hypertension, economic effectiveness, follow-up observation.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen; ²Scientific and Practical Medical Center, Tyumen; ³Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia.

Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Medvedeva I. V. ORCID: 0000-0002-2656-6681, Shalaev S. V. ORCID: 0000-0002-6544-8231, Petrov I. M. ORCID: 0000-0001-7766-1745, Yusupova E. Yu. ORCID: 0000-0001-7081-6871, Volkova S. Yu. ORCID: 0000-0002-6722-934X, Petrova Yu. A. ORCID: 0000-0002-7380-091X.

Received: 20.07.2018 Revision Received: 02.09.2018 Accepted: 10.09.2018

Обеспечение качественной и достаточной медицинской помощью больных той или иной патологией является актуальной проблемой, на которую в значительной степени влияют экономические ресурсы здравоохранения. Несоответствие динамики роста ресурсов системы здравоохранения потребностям в обеспечении новыми медицинскими технологиями и современными эффективными, но зачастую, дорогостоящими лекарственными препаратами приводит к тому, что многие больные не получают оптимального лечения. Одним из действующих инструментов решения сложившейся проблемы является фармакоэкономический анализ, на основе которого в системе здравоохранения возможно принять решение относительно вопроса целесообразности финансирования того или иного метода лечения заболевания путем расчёта затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности [1].

Одной из проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ), т.к. высокая распространенность делает ее одним из самых дорогих заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Не вызывая существенного ухудшения качества жизни и работоспособности, АГ является основным фактором риска развития ряда серьезных сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфаркта миокарда и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [3]. В мировой литературе значительно количество публикаций, посвященных фармакоэкономическому анализу АГ [4-6]. Однако экономические расчеты исследований, проведенных в других странах, вряд ли могут быть безоговорочно экстраполированы на Российскую Федерацию. Более того, даже в разных регионах нашей страны наблюдаются существенные различия в ценообразовании на медицинскую помощь, соотношении цен на услуги и лекарственные препараты, оплате труда и т.п. Потому значимым выглядит проведение фармакоэкономических исследований в отдельных субъектах Российской Федерации, что с учетом региональных экономических особенностей будет способствовать пониманию приоритетов распределения ресурсов здравоохранения.

Одним из перспективных методов ведения пациентов, страдающих АГ, является активное диспансерное наблюдение с использованием таких современных технологий, как мобильная связь и интернет. С помощью мобильных приложений, интернет-рассылок и прочих способов напоминания больным, состоящим на диспансерном наблюдении, о необходимости своевременного приема лекарственных препаратов и своевременного визита к врачу, можно повысить приверженность к терапии и выполнению врачебных рекомендаций [7-9]. Одним из исследований, посвященных изучению роли современных тех-

нологий в диспансерном наблюдении пациентов с АГ в Тюменском регионе, была работа, выполненная сотрудниками ГАУЗ ТО “Научно-практический медицинский центр” в 2015г. Более детально протокол исследования и клиническая характеристика включенных в исследование пациентов описана в ранее опубликованной работе [7]. В результате проведенного анализа было выявлено, что еженедельная sms- и e-mail-рассылка профилактической направленности пациентам с АГ, состоящим на диспансерном наблюдении, в сочетании с образовательными семинарами для врачей по особенностям диспансерного наблюдения, в течение одного года способны значимо улучшить контроль многих факторов сердечно-сосудистого риска, повысить приверженность к приему антигипертензивной терапии (АГТ), а также привести к более эффективному контролю артериального давления (АД). Однако в условиях сложившейся экономической ситуации в стране очень актуальным выглядит вопрос экономической целесообразности внедрения в практику того или иного метода лечения и широкого его применения. В данной работе мы поставили задачу экономически обосновать предложенную ранее модель активного диспансерного наблюдения, позволяющую повысить приверженность больных к лечению, а также контролю некоторых факторов сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования: провести фармакоэкономическую оценку использования современных технологий в диспансерном наблюдении больных АГ на территории Тюменской области.

Материал и методы

В 2014г методом случайной выборки были отобраны и обследованы 1704 пациента с АГ, состоящих на диспансерном наблюдении в Тюменской области. Возраст обследованных составил от 26 до 83 лет (средний возраст $62 \pm 7,5$ лет). Подробно методика формирования выборки и клиническая характеристика пациентов описана в ранее опубликованной работе [7].

Обследованные рандомизированы в две группы: контроля (848 пациентов) и активного диспансерного наблюдения (856 пациентов). Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и сопутствующей патологии не было. Активное наблюдение включало в себя обучение врачей, чьи участки попали в выборку, особенностям диспансерного наблюдения пациентов с АГ, и еженедельную sms и e-mail рассылку текстовых сообщений, содержащих краткую информацию о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, с напоминанием о важности регулярного приема АГТ, а также необходимости своевременной, предусмотренной рекомендациями, диспансерной явки. Спустя 12 ($\pm 3,2$) мес.

Таблица 1

Стоимость затрат на лечение пациентов с АГ в Тюменской области в 2015г

| Виды затрат | Контроль (n=848) | | Активное наблюдение (n=856) | |
|--|------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | Руб. | Руб./чел./год | Руб. | Руб./чел./год |
| Прямые затраты | | | | |
| Затраты на фармакотерапию | 3 111 930 | 3 669,7 | 4 787 049,6 | 5 592,3 |
| Затраты на визиты к врачу | 627 868,8 | 740,4 | 2 519 323,56 | 2 943,1 |
| Затраты на вызовы СМП | 518 003,2 | 610,9 | 226 626,4 | 264,8 |
| Затраты на стационарное лечение по поводу АГ | 5 252 652,66 | 6 194,2 | 2 812 895,96 | 3 286,1 |
| Всего прямые | 9 510 454,66 | 11 215,2 | 10 345 895,5 | 12 086,3 |
| Непрямые затраты | | | | |
| Компенсация работнику по ВУТ (956 руб./день) | 2 709 304 | 3 195 | 1 315 456 | 1 536,8 |
| Убытки государства от невыхода пациента на работу (2 234,5 руб.) | 6 332 573 | 7 467,6 | 3 074 672 | 3 592 |
| Всего непрямые | 9 041 877 | 10 662,7 | 4 390 128 | 2 564,3 |
| Всего прямые+непрямые | 18 552 331,7 | 21 877,7 | 14 736 023,5 | 17 215 |

пациенты обследованы повторно, оценены особенности приема АГТ, частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП), плановых обращений в поликлинику, случаев стационарного лечения, а также количества дней временной утраты трудоспособности в группах контроля и активного наблюдения. Произведен расчет общей стоимости болезни, а также выполнен анализ эффективности затрат для каждой из стратегий ведения пациентов.

Общая стоимость болезни рассчитывалась по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где: COI — показатель стоимости болезни, DC — прямые затраты, IC — непрямые (косвенные) затраты.

Расчёт одного случая заболевания (тариф) выполнялся по формуле:

$$\text{Тариф} = (COI_1 + COI_2 + COI_3 + \dots + COI_n) / N,$$

где: COI_{1,2,3...n} — показатель стоимости заболевания у 1-го, 2-го, 3-го n-го больного, N — общее число пациентов. Прямые затраты включали в себя стоимость медикаментозного лечения пациента и выполняемых ему диагностических мероприятий за 12 мес., затраты на амбулаторные посещения лечебных учреждений, случаи вызова СМП и госпитализации по поводу обострений сердечно-сосудистых заболеваний. Косвенные затраты включали в себя потери валового внутреннего продукта из-за отсутствия пациента на рабочем месте вследствие болезни, а также выплаты по листам нетрудоспособности для работающих лиц. Стоимость медицинских препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП, рассчитывали на основе информации из реестра зарегистрированных цен (<http://www.minzdravsoc.ru/>), цену остальных лекарственных средств определяли по данным электронного ресурса [artechka.ru](http://www.artechka.ru) (<http://www.artechka.ru/>). Нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи в 2014–2015гг взяты из постановления Прави-

тельства Тюменской области от 24.12.2013г № 566-п “О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2014г и на плановый период 2015 и 2016гг” [10].

Анализ эффективности затрат для каждой из стратегий ведения пациентов рассчитывался по формуле: $CER = DC + IC / Ef$,

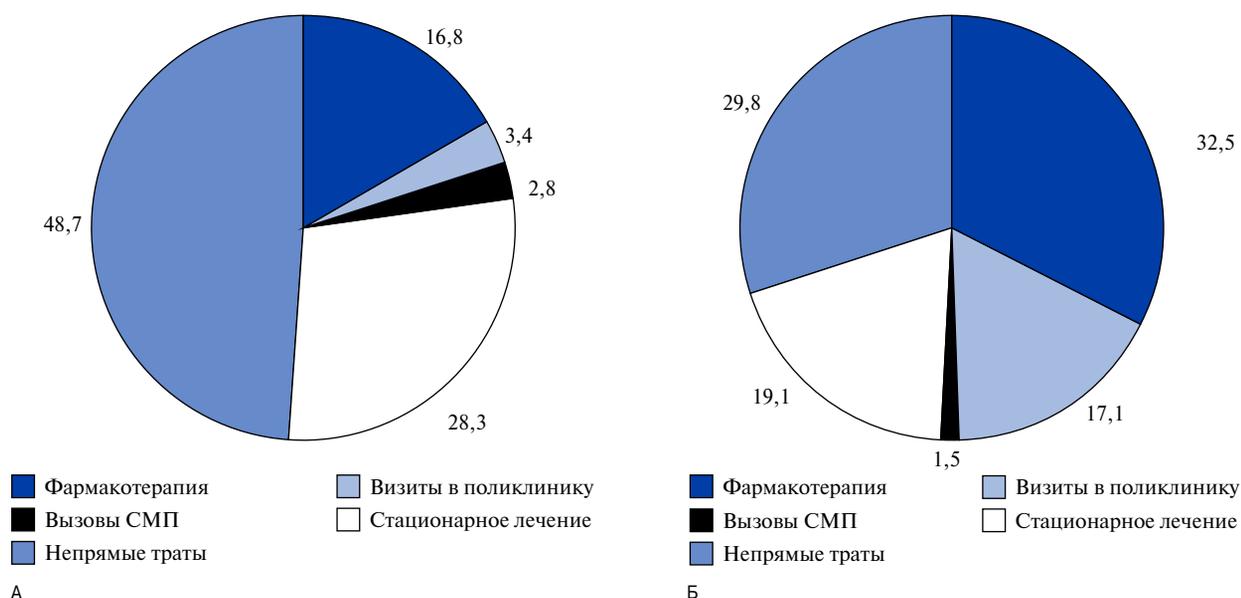
где: CER — коэффициент “затраты-эффективность”, DC — прямые затраты, IC — косвенные затраты, Ef — число пациентов, достигших целевое значение АД.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами ГАУЗ ТО “Научно-практический медицинский центр”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена суммарная стоимость прямых и непрямых затрат в группах контроля и активного диспансерного наблюдения. В результате проведенных расчетов было получено, что тариф заболевания в группе контроля составил 21 877,7 руб. на 1 чел., в то время как в группе активного наблюдения этот показатель был ниже и равнялся 17 215 руб.

В группе контроля значительную долю общей стоимости болезни составили непрямые траты, включающие в себя убытки государства от невыхода пациента на работу и компенсацию работнику по временной утрате нетрудоспособности. С учетом объема ВВП в 2015г в России, который в текущих ценах составил 80 804 310 млн рублей (551 919 тыс. руб. на душу населения) (Стат. справочник.



А

Б

Рис. 1 (А, Б). Структура затрат на ведение больных АГ в течение 12 месяцев. Примечание: А — группа контроля, Б — группа активного наблюдения.

Росстат., 2016)) и количества рабочих дней, равного 247 (Производственный календарь на 2015г), производительность труда за 1 день в 2015 году равнялась 2 234,5 руб. (551 919 / 247) на 1 чел. Компенсация по болезни трудоспособному пациенту за каждый календарный день временной утраты трудоспособности, выплачиваемая в размере, в среднем, 80% от дохода, составляла 956 руб./день (35869 * 0,8 / 30). Таким образом, общие непрямые траты на ведение пациентов с АГ в группе контроля в 2015г были 10 662,7 руб./чел./год, что составило 48,7% от общих расходов (рис. 1). В группе активного наблюдения непрямые расходы были значительно меньшими, составляя 2 564,3 руб./год на 1 пациента с АГ, с суммарной долей их в общей структуре расходов средств, равной 29,8%. Также примечательным является то, что в результате мер по информационному сопровождению пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, почти на 15% удалось сократить долю средств системы здравоохранения, расходуемых на стационарное лечение, что также, на наш взгляд, является положительным моментом с позиции рациональности использования ресурсов системы здравоохранения при лечении пациентов с АГ.

В группе активного диспансерного наблюдения была значительно выше стоимость фармакотерапии, а также затраты на амбулаторные посещения специалистов. Примечательно, что именно затраты на фармакотерапию составляли основную долю стоимости болезни у пациентов группы вмешательства, потому как именно регулярный прием АГТ является основным методом лечения АГ и управления сердечно-сосудистым риском больных.

Прямые затраты АГ группы контроля были сопряжены с высокими тратами на стационарное лечение (41,3% в структуре общих затрат и 53,8% в структуре прямых затрат на заболевание). Подобные данные хорошо коррелируют с результатами оценки общей стоимости лечения АГ, проведенной Ягудиной Р. И., которые показывают очень высокую долю средств в структуре прямых трат, расходуемых на госпитализацию больных АГ [11].

По полученным данным о затратах двух стратегий ведения пациентов можно рассчитать показатели “минимизации затрат” [12]. При включении пациента в активное диспансерное наблюдение происходит экономия денежных средств (ΔC), рассчитанная по формуле:

$$\Delta C = C_{\text{high}} - C_{\text{low}}$$

где: C_{low} — затраты денежных средств при применении менее затратной стратегии ведения пациента (активное диспансерное наблюдение), C_{high} — затраты при применении более затратной терапевтической стратегии (группа контроля).

$$\Delta C = 21\,877,7 - 17\,215 = 4\,662,7 \text{ руб./год.}$$

Установлено, что включение пациента в группу активного диспансерного наблюдения сопровождается экономией денежных средств в размере 4 662,7 руб./год.

Показатель “упущенных возможностей” рассчитывался по формуле:

$$Q = \Delta C / C_{\text{low}}$$

где: ΔC — экономия денежных средств при применении менее затратной стратегии ведения пациента, C_{low} — затраты денежных средств при применении менее затратной стратегии ведения пациента (активное диспансерное наблюдение).

Таким образом, показатель “упущенных возможностей” составил: $Q = 4\,662,7 / 17\,215 = 0,27$, или 27%.

Тем самым было определено, что включение пациентов в процесс активного диспансерного наблюдения позволит в течение одного года дополнительно пролечить 27% пациентов (в абсолютном выражении приблизительно 231 пациент).

Следующим этапом был проведен анализ эффективности затрат для каждой из стратегий ведения пациентов, который рассчитывается по формуле:

$$CER = DC + IC / Ef,$$

где: CER — коэффициент “затраты-эффективность”, DC — прямые затраты, IC — косвенные затраты, Ef — число достигших целевое значение АД.

В группе контроля в течение года наблюдения целевые значения АД достигали 139 чел., в то время как в группе активного наблюдения их было 227. Таким образом, для группы контроля коэффициент “затраты-эффективность” был: $CER = 9\,510\,454,66 + 9\,041\,877 / 139 = 133\,470,0$ руб. на 1 чел., достигающего целевые значения АД. Для группы активного диспансерного наблюдения коэффициент “затраты-эффективность” был в 2 раза меньшим, составляя: $CER = 10\,345\,895,52 + 4\,390\,128 / 227 = 64\,916,4$ руб. на 1 чел., достигающего целевые значения АД.

Представленные результаты показывают, что, предложенный нами метод активного диспансерного наблюдения является доминантным [13] и его дальнейшее использование целесообразно, так как позволяет сэкономить денежные ресурсы при более высокой эффективности самого метода.

Таким образом, как показывают результаты проведенного нами исследования, активное диспансерное наблюдение, основанное на еженедельном информационном сопровождении пациентов при помощи sms и e-mail профилактического информирования, сопровождающееся лучшим контролем АД, позволяет снизить общую стоимость заболевания. С другой стороны, крайне актуальным и важным является перераспределение расходов и изменение структуры затрат. Несмотря на то, что активное диспансерное наблюдение, сопровождающееся более качественным контролем АД, ассоциируется с увеличением расходов на фармакотерапию и амбулаторные визиты в поликлинику, значительно сни-

жаются расходы, связанные с лечением пациента в условиях стационара, а также потерей ВВП в результате отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни и выплатами по листам нетрудоспособности. Подобное перераспределение является оптимальным с позиций самой идеи лечения АГ, которое заключается в регулярном амбулаторном приеме АГП, и роли диспансерного наблюдения в снижении уровня сердечно-сосудистого риска пациента, осуществляемого на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи. Это позволяет больше ресурсов выделять непосредственно на работу, направленную на профилактику осложнений АГ, являющейся ключевым механизмом управления сердечно-сосудистым риском больных АГ.

Кроме того, включение пациентов в активное диспансерное наблюдение приводит к прямой экономии денежных средств, которое позволяет дополнительно в течение 12 мес. пролечить 231 пациента.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что общая стоимость болезни при активном диспансерном наблюдении больного АГ снижается, что преимущественно происходит за счет убытков государства от невыхода пациента на работу, а также выплат по листам временной нетрудоспособности. Информационное сопровождение больных при помощи еженедельного sms и e-mail оповещения в сочетании с образовательными семинарами для врачей терапевтов и кардиологов приводит к изменению структуры расходов на лечение пациентов с АГ в сторону сокращения расходов на стационарное лечение, вызовы СМП, а также снижения величины непрямых трат. С другой стороны, происходит перераспределение расходов на фармакотерапию и случаи амбулаторных посещений врача. Подобное перераспределение в сочетании со снижением общей стоимости болезни приводит к экономии ресурсов системы здравоохранения и позволяет дополнительно в течение 12 мес. пролечить 231 пациента.

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

Литература/References

1. Yagudina RI, Zinchuk IYu, Litvinenko M M. Analysis of “illness cost”: types, methodology, features of carrying out in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics*. 2012;1:4-9. (In Russ.) Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ “стоимости болезни”: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации. *Фармакоэкономика*. 2012;1:4-9.
2. Karpov YuA, Deyev AD. An uncontrollable arterial hypertension — new possibilities in a solution of the problem of increase of efficiency of treatment. *Cardiology*. 2012;2:29-35. (In Russ.) Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология*. 2012;2:29-35.
3. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther*. 2004;26:631-48.
4. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment — a review. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:18. doi:10.1186/1475-2840-8-18.
5. Maetzel A, Li LC, Pencharz J, et al. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(4):395-401. doi:10.1136/ard.2003.006031.
6. Tarlovskaya EI, Mal'chikova SV. Comparative analysis of total disease costs in patients with arterial hypertension: the results of the open, multi-centre observational programme

- "PRORYV". Russian Journal of Cardiology. 2012;(6):78-83. (In Russ.). Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Сравнительный анализ "общей стоимости болезни" пациентов с артериальной гипертензией в рамках открытой многоцентровой наблюдательной программы "ПРОРЫВ". Российский кардиологический журнал. 2012;(6):78-83. doi:10.15829/1560-4071-2012-6-78-83.
7. Efanov AY, Kremneva LV, Safiullina ZM, et al. The role of modern technologies in dispensary follow up of arterial hypertension patients in Tyumen region, included in chronic non-communicable diseases registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):46-51. (In Russ.) Ефанов А.Ю., Кремнева Л.В., Сафиуллина З.М., и др. Роль современных технологий в диспансерном наблюдении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в Тюменском регионе, входящих в регистр больных хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):46-51. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-46-51.
 8. Bengtsson U, Kjellgren K, Höfer S, et al. Developing an interactive mobile phone self-report system for self-management of hypertension. Part 2: content validity and usability. Blood Press. 2014;23(5):296-306. doi:10.1111/jch.12682.
 9. Bernocchi P, Scalvini S, Bertacchini F, et al. Home based telemedicine intervention for patients with uncontrolled hypertension: – a real life – nonrandomized study. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2014;14(52):1-8. doi:10.1186/1472-6947-14-52.
 10. RF Government document №566-п от 24.12.2013 (10219986 v1) (In Russ.) Постановление Правительства №566-п от 24.12.2013 (10219986 v1).pdf. <https://law.admttyumen.ru/files/upload/>.
 11. Yagudina RI. Pharmacoeconomic analysis of arterial hypertension treatment with bisoprolol at the outpatient stage and in the hospital. Pharmacoeconomics. 2009;1:25-31. (In Russ.) Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика. 2009;1:25-31.
 12. Yagudina RI, Kulikov AY. Theoretical basis of pharmacoeconomical method. Pharmacoeconomics. 2011;4(2):9-11. (In Russ.) Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ "влияние на бюджет". Фармакоэкономика. 2011;4(2):9-11.
 13. Yagudina RI, Kulikov AY, Metelkin IA. Methodology of pharmacoeconomical analysis. Pharmacoeconomics. 2012;5(4):3-8. (In Russ.) Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономика. 2012;5(4):3-8.

Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией

Миронова С. А.¹, Юдина Ю. С.¹, Ионов М. В.^{1,2}, Авдонина Н. Г.¹, Емельянов И. В.¹, Васильева Е. Ю.¹, Китаева Е. А.¹, Звартау Н. Э.^{1,2}, Конради А. О.^{1,2}

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, состояния функции эндотелия со структурными параметрами почечного повреждения и уровнем исследуемых биомаркеров у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести.

Материал и методы. Были обследованы 92 пациента с умеренной и тяжелой АГ, 46 мужчин, средний возраст 50,7±12,2 лет. Пациентам проводились измерения "офисных" значений артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, оценка центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, эндотелиальной дисфункции, а также ультразвуковая доплерография почечных артерий с оценкой пульсационного индекса и резистивного индекса. Проводилось измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, уровня альбуминурии и маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP и KIM-1 и NGAL. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и CKD-EPI.

Результаты. Значимых различий по уровню стандартных маркеров у пациентов с различной степенью тяжести АГ не наблюдалось, однако с увеличением степени тяжести АГ было отмечено нарастание цистатина С в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови (СКФ_{CKD-EPI_CysC_Cr}). Данные биомаркеры были тесно взаимосвязаны с показателями центрального аортального давления, сосудистой жесткости и внутривисцеральной гемодинамики. Ухудшение показателей эндотелиальной дисфункции было тесно взаимосвязано со снижением СКФ_{CKD-EPI_CysC_Cr}. Различий между показателями NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи у пациентов с АГ различной степени выявлено не было. Обнаружена значимая связь NGAL мочи с индексом аугментации, показателями резистивного индекса межлобковых артерий и пульсационного индекса дуговых артерий; уровня KIM-1 и L-FABP в моче — с показателями систолического и диастолического центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке в группе пациентов с тяжелой и резистентной АГ.

Заключение. Уровни цистатина С в сыворотке, NGAL, KIM-1 и L-FABP в моче могут служить показателями повышенной системной и внутривисцеральной сосудистой жесткости у пациентов с АГ различной степени тяжести.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биомаркеры, хроническая болезнь почек, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

Миронова С. А.* — аспирант очной формы обучения научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0003-3450-9916, Юдина Ю. С. — аспирант очной формы обучения, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-9751-0511, Ионов М. В. — аспирант очной формы обучения, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Авдонина Н. Г. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4392-5121, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3176-0606, Васильева Е. Ю. — зав. Центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Китаева Е. А. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7031-6025, Звартау Н. Э. — к.м.н., с.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, с.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А. О. — д.м.н., профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе, директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 panarinasa@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИП — индекс резистентности, ИРГ — индекс реактивной гиперемии, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, ПИ — пульсационный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКФ_{CKD-EPI} — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина крови, СКФ_{CKD-EPI_CysC} — СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови, СКФ_{CKD-EPI_CysC_Cr} — СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, СКФ_{MDRD} — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦАДд — центральное аортальное диастолическое давление, ЦАДс — центральное аортальное систолическое давление, ЭД — эндотелиальная дисфункция, KIM-1 — kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения), L-FABP — liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты), NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов).

Рукопись получена 29.07.2018
 Рецензия получена 16.10.2018
 Принята к публикации 28.10.2018



¹ ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness

Mironova S. A.¹, Yudina Yu. S.¹, Ionov M. V.^{1,2}, Avdonina N. G.¹, Emelyanov I. V.¹, Vasilyeva E. Yu.¹, Kitaeva E. A.¹, Zvartau N. E.^{1,2}, Konradi A. O.^{1,2}

Aim. To compare the relationships between conventional and new potentially more early investigational biomarkers (urine and ultrasound) of kidney injury and central aortic blood pressure, vascular stiffness and reactivity, endothelial dysfunction in patients with different severity of hypertension.

Material and methods. Urine levels NGAL, KIM-1, L-FABP, albuminuria and serum levels of cystatin C and creatinine were measured in 92 hypertensive patients with mild and severe hypertension, 46 male (mean age 50,7±12,2 years). Glomerular filtration rate was estimated by the level of serum creatinine and cystatin C by MDRD and CKD-EPI formulas. Instrumental examination included measuring office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (SpaceLabs 90207), applanation tonometry (SphygmoCor, Artcor Medical) with the calculation of central aortic blood pressure, pulse wave velocity and augmentation index and Doppler ultrasonography with assessment of intraparenchymal renal arterial resistance indices — resistive index and pulsatility index (Vivid 7 dimension). Endothelial function was assessed by reactive hyperemia index with EndoPAT device (Itamar Medicals).

Results. There were no differences in conventional levels of biomarkers between patients, however, cystatin C level increased and serum cystatin C estimated GFR and serum creatinine and cystatin C estimated GFR (CKD EPI formula) (sCr, Cys-estimated GFR) levels decreased with the severity of hypertension. These novel biomarkers were associated with increased central aortic blood pressure, arterial stiffness and intraparenchymal renal arterial resistance indices. Decreased sCr, Cys-estimated GFR levels were associated with lower reactive hyperemia index. There were no differences in NGAL, KIM-1 and L-FABP levels in patients with hypertension. However, NGAL levels were associated with increased augmentation index, resistive index in intralobular and pulsatility index in arcuate arteries, KIM-1 and L-FABP levels were associated with increased systolic and diastolic central aortic blood pressure, pulse wave velocity only in patients with severe and resistant hypertension.

Conclusion. Serum cystatin C, NGAL, KIM-1 and L-FABP levels seem to be biomarkers of increased systemic and intrarenal vascular stiffness in patients with different severity of hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>

Key words: arterial hypertension, biomarkers, chronic kidney disease, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia NSh-5508.2018.7 (agreement № 14.W02.18.5508-NSh, 17.01.2018).

¹V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Mironova S.A. ORCID: 0000-0003-3450-9916, Yudina Yu.S. ORCID: 0000-0002-9751-0511, Ionov M.V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Avdonina N.G. ORCID: 0000-0002-4392-5121, Emelyanov I.V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Vasilyeva E.Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Kitaeva E.A. ORCID: 0000-0001-7031-6025, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

Received: 29.07.2018 **Revision Received:** 16.10.2018 **Accepted:** 28.10.2018

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) тесно связаны с повреждением сосудистой стенки, которое выражается в ухудшении эндотелиальной функции и повышении сосудистой жесткости.

Согласно многочисленным исследованиям, эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ключевым компонентом атерогенеза, ассоциируется с наличием повышенного уровня систолического артериального давления (САД) и лежит в основе ренокардиоваскулярного взаимодействия, являясь основой патогенетических механизмов в развитии почечного фиброза при ХБП через различные механизмы, среди которых наибольшее значение отводят повышенной сосудистой проницаемости, вазоконстрикции, продукции эндотелиальными клетками мощных вазоактивных веществ [1-3].

Помимо ЭД существуют и другие параметры, отражающие повреждающее действие высокого АД и используемые в качестве показателей жесткости сосудистой стенки. Речь идет о центральном аортальном давлении, скорости распространения пульсовой волны, индексе аугментации (ИА), оцениваемых методом апplanationной тонометрии. В последнее время

известно, что центральное аортальное давление обладает большей прогностической значимостью и лучше отражает прогрессирование поражения органов мишеней при АГ, является более сильным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний почек по сравнению с периферическим уровнем АД на плечевой артерии [4]. Во многих исследованиях отмечалась тесная взаимосвязь между увеличением жесткости сосудистой стенки (в частности по данным измерения ИА, скорости распространения пульсовой волны) и прогрессированием ХБП [5].

Однако длительное повреждающее действие высокого АД на сосуды организма лежит и в основе процесса повреждения сосудов почек, интерстициального фиброза почечной ткани и очень важное значение имеет поиск методов, позволяющих выявить раннюю доклиническую стадию поражения почек, одним из которых является изучение состояния внутривисцеральной гемодинамики при помощи ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных артерий. Многочисленные исследования доказали, что показатели УЗДГ, индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), отражающие внутривисцеральное сосудистое сопротивление, коррелируют со ско-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с АГ

| Показатели | Пациенты с АГ 1 степени n=24 | Пациенты с АГ 2 степени n=26 | Пациенты с АГ 3 степени n=17 | Пациенты с резистентной АГ n=25 | Значение p |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------|
| Средний возраст, годы | 46,2±11,1 | 50,2±14,3 | 51,4±11,3 | 55,2±10,1 | p>0,05 |
| Пол (мужчины/женщины), количество | 13/11 | 12/14 | 9/8 | 12/13 | |
| Рост, м | 1,69±0,09 | 1,68±0,12 | 1,70±0,08 | 1,68±0,11 | p>0,05 |
| Вес, кг | 88,4±12,7 | 84,5±14,9 | 86,6±16,9 | 90,5±22,3 | p>0,05 |
| ОТ, см | 100,0±12,6 | 94,9±21,0 | 100,1±14,5 | 102,3±12,5 | p>0,05 |
| ОБ, см | 108,7±9,0 | 108,2±8,4 | 107,5±9,4 | 107,6±7,1 | p>0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,6±4,7 | 29,6±4,5 | 29,9±5,9 | 31,5±5,0 | p>0,05 |
| Длительность АГ, годы | 7,5±5,6 | 11,9±10,9 | 12,3±10,3 | 21,8±11,1 | p<0,0001 |
| САД, "офисное", мм рт.ст. | 127,1±14,1 | 140,8±15,3 | 158,4±31,0 | 164,4±26,5 | p<0,0001 |
| ДАД, "офисное", мм рт.ст. | 82,5±10,4 | 87,5±14,9 | 98,7±22,9 | 97,4±21,3 | p=0,007 |
| ПАД, "офисное", мм рт.ст. | 44,6±14,2 | 53,3±14,3 | 59,7±15,8 | 67,0±16,6 | p<0,0001 |
| ЧСС, "офисные значения", уд./мин | 72,9±10,6 | 72,4±13,0 | 72,0±13,2 | 75,7±10,6 | p>0,05 |

Примечание: все значения представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ростью распространения пульсовой волны, таким образом являясь показателями сосудистой жесткости не только внутривисцерального, но и системного кровотока, в том числе и у пациентов с АГ [6, 7].

Однако стоит отметить, что увеличение сосудистой жесткости и снижение эндотелиальной функции рассматриваются как начальные этапы поражения почек — гломерулярного аппарата и тубулоинтерстициальной ткани, что не всегда удается своевременно выявить при помощи стандартных маркеров почечного повреждения. Ранее нами уже был проведен анализ нескольких "новых" биомаркеров поражения почек, по результатам которого было показано, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче могут рассматриваться как наиболее ранние биомаркеры поражения почек при АГ, отражающие прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани вследствие повышения уровня АД [8]. В настоящем исследовании мы решили изучить, могут ли эти "новые" биомаркеры быть взаимосвязаны как с системным поражением сосудов, так и локальными процессами повреждения сосудистой стенки в почках по сравнению с традиционными маркерами поражения почек.

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь уровня центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, состояния функции эндотелия со структурными параметрами почечного повреждения и уровнем исследуемых биомаркеров у больных АГ различной степени тяжести.

Материал и методы

В исследование было включено всего 92 пациента (из них 46 мужчин) в возрасте от 22 до 65 лет, впервые

обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" за период с 2012 по 2015гг по поводу наличия у них неконтролируемой АГ различной степени. Средний возраст пациентов составил 50,7±12,2 лет, возраст мужчин — 46,3±13,4 лет, возраст женщин — 55,2±8,9 лет.

Критериями включения/исключения для пациентов с АГ являлись:

1. Стабильное повышение АД более 140/90 мм рт.ст. в течение не менее 1 года;
2. Отсутствие вторичной АГ;
3. Возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) на срок до 14 дней;
4. Отсутствие значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, патологии почек и мочеполовой системы по данным стандартных методов обследования, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, а также отсутствие таких сопутствующих заболеваний как сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, выраженное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м², печёночная недостаточность или более чем 3-кратное повышение печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам с АГ проводились повторные измерения АД при врачебном осмотре (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013г), суточное мониторирование АД с использованием

аппарата SpaceLabs (“SpaceLabs Medical”, США) по стандартной методике. Оценка систолического и диастолического центрального АД (ЦАДс и ЦАДд), каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ), а также центрального пульсового давления, ИА проводилась с помощью устройства SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия, Сидней) методом аппланационной тонометрии. Количественная оценка ЭД с измерением индекса реактивной гиперемии (ИРГ) проводилась с помощью прибора EndoPat 2000 (компания “Itamar Medical Ltd”, Израиль). УЗДГ почечных артерий с оценкой спектра кровотока проводилась на аппарате “Vivid-7” (“General Electric”, США) в В-режиме в магистральных артериях, междолевых и дуговых артериях. С целью изучения функционального состояния почек пациентам выполнялись: измерение цистатина С в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением, исследование уровня креатинина в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуноферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP и KIM-1 методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа. Нормальными показателями цистатина С в возрасте пациентов от 22 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и СКД-EPI [9, 10].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 20.Ru. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения $M \pm SD$ (где M — среднее, SD — стандартное отклонение) для количественных переменных и в виде n (%) для качественных переменных. Применялись методы описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках применялся ANOVA с использованием критерия Данна для *Post-Hoc* сравнений. Для оценки корреляционных связей вычислялись коэффициенты ранговых корреляций Пирсона и Спирмана. Проводился регрессионный анализ, в том числе метод множественной пошаговой регрессии. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования

был одобрен локальным Этическим комитетом. Все участники исследования подписывали информированное согласие до включения в исследование. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством РФ.

Анализ, интерпретация данных и подготовка статьи к публикации проводились при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

Результаты

При анализе группы с неконтролируемой АГ у 24 пациентов (26%) была диагностирована АГ 1 степени, у 26 пациентов (28,2%) — АГ 2 степени, у 17 (18,4%) — АГ 3 степени, у 25 человек (27,1%) АГ носила резистентный к терапии характер. Пациенты в изучаемых группах не различались по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела, объему талии и объему бедер, показателям частоты сердечных сокращений. Однако в группе с резистентной АГ чаще встречалось ожирение 3 степени с преобладанием андроида типа, которое преимущественно встречалось у мужчин.

В то же время, несмотря на выявленные значимые различия по данным “офисных” значений САД ($p < 0,0001$), ДАД ($p = 0,007$), данным суточного мониторинга артериального давления (среднесуточных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,001$), среднедневных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,005$) и средненочных показателей САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,004$)), существенных различий по данным стандартных и “новых” биомаркеров у пациентов с АГ 1 и 2 степени получено не было, поэтому решено было объединить пациентов в группу с умеренной АГ (1 и 2 степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3 степени и резистентной АГ (РАГ)).

Как следует из приведенных данных в таблице 2, показатели ЦАДс и ЦАДд, кфСРПВ в группе с тяжелой АГ оказались существенно выше, чем у пациентов с умеренной АГ. В то же время показатели ИРГ в сравниваемых группах существенно не различались и средние значения данного показателя у всех пациентов находились в пределах нормальных значений.

При сравнении стандартных маркеров поражения почек у пациентов с различной степенью тяжести АГ не наблюдалось статистически значимых различий по уровню креатинина крови, СКФ, рассчитанной по креатинину крови и альбуминурии. При анализе показателей “новых” биомаркеров наблюдалось нарастание концентрации цистатина С в крови и снижение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови (СКФ_СКД-EPI_CysC) и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови

(СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr) с увеличением степени тяжести АГ. Значимых различий между показателями NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи у пациентов с АГ различной степени тяжести выявлено не было.

При изучении данных внутривисочечной гемодинамики значимых различий между средними значениями ИР и ПИ и скоростей кровотока в почечных артериях не наблюдалось. При этом в группе пациентов с РАГ наблюдались наиболее высокие показатели ИР и ПИ на уровне дуговых и междолевых артерий.

Регрессионный анализ показателей сосудистой жесткости и показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления выявил положительные взаимосвязи показателей кфСРПВ и ИР междолевых артерий ($\beta=0,469$, $p<0,0001$); ($R^2=0,206$; $F=15,54$; $p<0,0001$). При корреляционном анализе увеличение ИА было ассоциировано с увеличением показателей ИР междолевых и почечных артерий ($r=0,352$, $p=0,004$ и $r=0,260$, $p=0,04$, соответственно).

Результаты исследования “новых” биомаркеров поражения почек в общей группе пациентов с АГ показали наличие взаимосвязи уровня цистатина С в сыворотке крови с показателями жесткости сосудистой стенки. Так, при проведении множественного регрессионного анализа удалось идентифицировать, что наибольшее влияние на уровень цистатина С в крови оказывал уровень ЦАДд ($\beta=0,224$, $p=0,04$) и значения кфСРПВ ($\beta=0,224$, $p=0,04$); ($R^2=0,197$; $F=13,05$; $p<0,0001$). При этом связь с кфСРПВ была отмечена преимущественно у пациентов с умеренной АГ ($\beta=0,428$, $p=0,005$); ($R^2=0,184$; $F=8,77$; $p=0,005$), а с уровнем ЦАДд — в группах с тяжелой АГ ($\beta=0,359$, $p=0,04$); ($R^2=0,129$; $F=4,58$; $p=0,04$).

Также в общей группе пациентов с АГ получены тесные взаимосвязи показателей цистатина С в сыворотке крови с показателями внутривисочечной гемодинамики, а именно с показателями ПИ междолевых артерий ($\beta=0,429$, $p=0,002$); ($R^2=0,243$; $F=10,42$; $p=0,002$). При этом, в группе пациентов с умеренной АГ наблюдалась взаимосвязь уровня цистатина С крови с показателями ИР почечных артерий ($\beta=0,477$, $p=0,003$); ($R^2=0,228$; $F=10,03$; $p=0,003$), а в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ — с показателями ИР междолевых артерий ($\beta=0,482$, $p=0,03$); ($R^2=0,458$; $F=6,76$; $p=0,03$).

По результатам множественного регрессионного анализа было выявлено, что именно значения кфСРПВ и показатели ИР почечных артерий оказывали наибольшее влияние на значения СКФ_CysC ($\beta=-0,290$, $p=0,01$); ($R^2=0,417$; $F=14,26$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,455$, $p<0,0001$); ($R^2=0,291$; $F=13,87$; $p<0,0001$), что наблюдалось у пациентов с АГ 1 и 2 степени ($\beta=-0,509$, $p=0,001$); ($R^2=0,408$; $F=13,10$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,533$, $p=0,001$), ($R^2=0,284$; $F=13,51$; $p=0,001$), соответственно. А в группах пациентов с тяжелой АГ при регрессионном анализе была выявлена взаимосвязь

СКФ_CysC с ИР междолевых артерий ($\beta=-0,488$, $p=0,03$); ($R^2=0,238$; $F=5,30$; $p=0,03$).

По результатам корреляционного анализа в общей группе пациентов с АГ значения СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr были наиболее тесно взаимосвязаны с уровнем ЦАДс ($r=-0,324$, $p=0,004$), показателями ИА ($r=-0,419$, $p<0,0001$) и кфСРПВ ($r=-0,428$, $p<0,0001$). Снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr при увеличении показателей кфСРПВ было выявлено в группе пациентов с умеренной АГ ($\beta=-0,373$, $p=0,005$); ($R^2=0,443$; $F=17,56$; $p<0,0001$).

Обращало на себя внимание, что снижение показателей ИРГ оказывало наибольшее влияние на значения СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ($\beta=0,344$, $p=0,003$); ($R^2=0,390$; $F=16,96$; $p<0,0001$).

Кроме того, множественный регрессионный анализ идентифицировал наибольшее влияние показателей ПИ междолевых артерий на величину СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ($\beta=-0,457$, $p<0,0001$); ($R^2=0,313$; $F=13,96$; $p<0,0001$). Однако в группах пациентов с АГ 1 и 2 степени снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr наблюдалось при увеличении значений ИР почечных артерий ($\beta=-0,509$, $p=0,002$); ($R^2=0,259$; $F=11,91$; $p=0,002$), а в группах пациентов с тяжелой и РАГ — при увеличении ПИ междолевых артерий ($\beta=-0,571$, $p=0,01$); ($R^2=0,326$; $F=8,23$; $p=0,01$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем NGAL в моче у пациентов с различной степенью АГ, была выявлена значимая связь NGAL мочи с ИА ($r=0,314$, $p=0,005$). Аналогичная взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИА наблюдалась при проведении регрессионного анализа в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ ($\beta=0,487$, $p=0,004$); ($R^2=0,237$; $F=9,92$; $p=0,004$). Кроме того, прямая взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИР междолевых артерий была выявлена в группе пациентов с АГ 1 степени ($r=0,497$, $p=0,05$ и $r=0,543$, $p=0,03$, соответственно), а в группе пациентов с тяжелой и РАГ — с показателями ПИ дуговых артерий и ИР междолевых артерий ($r=0,494$, $p=0,02$ и $r=0,429$, $p=0,03$, соответственно).

Уровень L-FABP в моче в группе пациентов с тяжелой АГ оказался немного выше, чем в группе с умеренной АГ, однако различия не оказались статистически значимыми. При этом корреляционный анализ показал взаимосвязи его значений с уровнем ЦАДс, ЦАДд ($r=0,431$, $p<0,0001$ и $r=0,434$, $p<0,0001$, соответственно) и кфСРПВ ($r=0,323$, $p=0,008$). В группе пациентов с умеренной АГ уровень L-FABP в моче был взаимосвязан с кфСРПВ ($r=0,331$, $p=0,05$), а в группах пациентов с тяжелой АГ — с ЦАДс ($\beta=0,370$, $p=0,03$); ($R^2=0,304$; $F=5,68$; $p=0,009$) и кфСРПВ ($r=0,389$, $p=0,03$).

В общей группе пациентов с АГ взаимосвязей уровня L-FABP в моче и показателей фиброза по данным УЗДГ выявлено не было, однако в группе пациентов с АГ 1 степени данный биомаркер был взаимо-

Показатели сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции, стандартных и “новых” маркеров при сравнении пациентов с различной степенью АГ

| Показатели | Группа пациентов с АГ 1 и 2 степени n=50 | Группа пациентов с АГ 3 степени и РАГ n=42 | Значение p |
|---|---|---|------------|
| ЦАДс, мм рт.ст. | 126,2±12,9 | 152,4±27,0 | p<0,0001 |
| ЦАДд, мм рт.ст. | 87,4±11,3 | 100,0±21,2 | p=0,001 |
| ИА | 26,4±11,7 | 29,7±9,4 | p>0,05 |
| кфСРПВ, м/с | 8,1±1,4 | 9,8±2,2 | p<0,0001 |
| ИРГ | 2,06±0,63 | 2,14±0,56 | p>0,05 |
| Креатинин, мкмоль/л | 75,9±12,3 | 78,7±20,3 | p>0,05 |
| СКФ_MDRD, мл/мин/1,73 м ² | 84,8±14,8 | 80,9±14,7 | p>0,05 |
| СКФ_SKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² | 93,1±15,6 | 86,8±14,5 | p>0,05 |
| Альбуминурия, г/сут. | 0,008±0,02 | 0,2±0,8 | p>0,05 |
| Цистатин С, мг/мл | 0,85±0,12 | 0,93±0,15 | p=0,02 |
| NGAL, нг/мл | 11,2±12,2 | 12,2±9,8 | p>0,05 |
| КИМ-1, пг/мл | 2,04±1,57 | 1,50±2,00 | p>0,05 |
| L-FABP, нг/мл | 2205,1±1564,6 | 2301,4±2175,9 | p>0,05 |
| СКФ_SKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ² | 96,5±17,6 | 86,4±15,0 | p=0,009 |
| СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ² | 95,6±15,9 | 86,7±14,0 | p=0,01 |

Примечание: все значения представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD).

Сокращения: ИА — индекс аугментации, ИРГ — индекс реактивной гиперемии, кфСРПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке артериального русла, СКФ_SKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови, СКФ_SKD-EPI_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови, СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, СКФ_MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови, ЦАДд — центральное диастолическое аортальное давление, ЦАДс — центральное систолическое аортальное давление.

связан с показателями ИР и ПИ междолевых артерий ($r=0,539$, $p=0,04$ и $r=0,596$, $p=0,02$, соответственно), а в группе пациентов с АГ 3 степени и РАГ — с показателями ПИ почечных артерий ($\beta=0,871$, $p=0,03$), ($R^2=0,486$; $F=6,13$; $p=0,03$).

Сравнительный анализ показателей КИМ-1 в моче не показал существенных различий между пациентами умеренной и тяжелой АГ, более того, в группе с умеренной АГ его значения оказались выше, чем в группе с тяжелой АГ. Однако уровень КИМ-1 в моче был ассоциирован с уровнем ЦАДд ($r=0,308$, $p=0,05$), что наблюдалось уже в группе пациентов с АГ 2 степени ($r=0,755$, $p=0,03$), а в группе пациентов с РАГ отмечалась положительная корреляция уровня КИМ-1 в моче и ЦАДс ($r=0,613$, $p=0,01$), ЦАДд ($r=0,541$, $p=0,03$), кфСРПВ ($r=0,557$, $p=0,02$). Однако в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ обнаружена связь только с уровнем ЦАДд ($\beta=0,586$, $p=0,005$); ($R^2=0,343$; $F=9,91$; $p=0,005$).

Взаимосвязей показателей КИМ-1 в моче с изменениями показателей внутрипочечного кровотока не прослеживалось.

Обсуждение

Трудность в оценке полученных результатов состояла в том, что многие из оцениваемых показателей оставались в рамках нормальных значений. В прове-

денном нами исследовании мы попытались уловить взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с показателями функционального состояния почек в зависимости от степени тяжести АГ.

Оценка функции почек по данным стандартных маркеров поражения почек (уровню креатинина крови, альбуминурии и СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови) и по данным уровня цистатина С уже проводилась нами ранее. По её данным было продемонстрировано, что расчет СКФ по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина дает более точные результаты оценки функции почек, а формула MDRD занижает значения СКФ у лиц без ХБП и в настоящее время рекомендуется в качестве скринингового метода оценки СКФ, а определение цистатина С в сыворотке крови для расчета СКФ предлагается использовать при уже существующем поражении почек или когда применение креатинина для оценки фильтрации имеет ограничения [11].

При сравнении исследуемых групп пациентов обращало на себя внимание закономерное нарастание жесткости сосудистой стенки с увеличением степени тяжести АГ, кроме того, показатели жесткости магистральных артерий были ассоциированы с показателями внутрипочечного кровотока, что отмечалось и в работах других исследователей [6, 7]. Полученные результаты могут подтвердить наличие общих

патофизиологических механизмов развития повышенной сосудистой жесткости как крупных артерий, так и сосудистого русла клубочков почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и с АГ.

Кроме того, по данным нашего исследования ухудшение почечной функции с нарастанием системной жесткости было отмечено и по ассоциации нарастания концентрации цистатина С крови с увеличением ЦАДд и показателей жесткости сосудистой стенки, а также с увеличением показателей ПИ междолевых артерий по данным УЗДГ. Аналогично снижение СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr было ассоциировано с увеличением системной сосудистой жесткости и нарастанием показателей внутрпочечного сопротивления, что отмечалось уже у пациентов с умеренной АГ и сохранялось у пациентов с тяжелой АГ. Данные об ассоциации цистатина С в сыворотке крови с показателями жесткости сосудистой стенки были получены в работе Ozkok A, et al. (2014) в котором авторы доказали, что сывороточный уровень цистатина С может быть лучшим предиктором повышенной сосудистой жесткости у пациентов с АГ, чем альбуминурия [12]. В литературе встречаются единичные исследования о взаимосвязи цистатина С крови с показателями внутрпочечного сопротивления и только при вторичной АГ [13].

Более того, в нашем исследовании снижение функции почек по данным СКФ_CysC_Cr было также ассоциировано с ухудшением системной эндотелиальной функции, что может служить доказательством связи ЭД и развития нефроангиосклероза, почечного фиброза и ХБП в последующем. Эндотелиальные клетки в капиллярах клубочков, продуцируя вазоактивные вещества, провоцируют достаточно сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение СКФ, что не только инициирует развитие нефросклероза, но и провоцирует развитие АГ. В связи с этим важным клиническим аспектом дисфункции эндотелия является ее взаимосвязь с органическими поражениями при ХБП, что делает необходимым своевременное выявление дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП, в том числе при АГ.

При оценке средних показателей NGAL в суточной моче значимых различий у пациентов с различной степенью тяжести АГ выявлено не было. Однако увеличение концентрации NGAL в моче было ассоциировано с увеличением системной жесткости сосудистой стенки, которое наблюдалось преимущественно у пациентов с тяжелой и резистентной АГ. В зарубежных исследованиях встречаются работы по изучению взаимосвязи уровня NGAL в сыворотке крови с показателями сосудистой жесткости при

ОПП, однако авторы данной работы получили отрицательный результат [14]. Данных о взаимосвязи уровня NGAL с показателями сосудистой жесткости при АГ в литературе не встречалось. Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты могут свидетельствовать о том, что уровень NGAL мочи может служить маркером повышенной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной АГ уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

Согласно ранее проведенному нами исследованию уровень L-FABP в моче оказался единственным из исследуемых показателей, отражающим прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почек вследствие повышения уровня АД [11]. Результаты настоящего исследования также показали нарастание концентрации данного маркера с увеличением степени тяжести АГ по данным центрального аортального давления, являющегося прогностически более значимым по сравнению с периферическим, кроме того, были получены результаты взаимосвязи данного маркера со значениями системной сосудистой жесткости, что отмечалось у пациентов как с умеренной АГ так и с РАГ. Взаимосвязь уровня L-FABP в моче с показателями сосудистой жесткости была выявлена в работах некоторых зарубежных исследователей, однако в группу исследуемых были включены только пациенты с ИБС [15]. Ассоциации уровня L-FABP с изменениями показателей внутрпочечной гемодинамики у пациентов с АГ выявлено не было. Таким образом, мы можем предположить, что уровень L-FABP мочи отражает не только поражение почек в зависимости от степени тяжести АГ, но и является показателем, отражающим изменение сосудистой жесткости у пациентов с АГ.

Анализ показателей уровня КИМ-1 в моче не выявил значимых различий у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ, при этом было обнаружено нарастание концентрации КИМ-1 в моче преимущественно при увеличении ЦАДд, что было отмечено в группе с АГ 2 степени и РАГ. А у пациентов с РАГ также наблюдалась взаимосвязь уровня КИМ-1 с показателями системной жесткости. Наличие ассоциации уровня КИМ-1 в моче с показателями кФСРПВ было продемонстрировано лишь в одном исследовании Paarpstel K, et al. (2016) у мужчин с ИБС [15].

Заключение

Уровень сывороточного цистатина С является не только более точным эндогенным маркером расчетной СКФ для уточнения стадии ХБП, но и маркером повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости у пациентов с АГ различной степени тяжести.

Уровень L-FABP мочи может рассматриваться как ранний биомаркер поражения почек, отражаю-

щий не только прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почек, но и повреждение сосудистой стенки вследствие повышения уровня АД.

Несмотря на отсутствие повышения концентрации уровня NGAL и KIM-1 в моче в зависимости от степени тяжести АГ, данные биомаркеры могут служить показателями повышенной системной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной АГ.

Литература/References

- Guerrot D, Dussaule JC, Kavvadas P, et al. Progression of renal fibrosis: the underestimated role of endothelial alterations. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S15. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S15.
- Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, et al. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1588-94. doi:10.2215/CJN.12811216.
- Perry HM, Okusa MD. Endothelial Dysfunction in Renal Interstitial Fibrosis. *Nephron*. 2016;134(3):167-71. doi:10.1159/000447607.
- Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *International Journal of Nephrology*. 2011;2011:407801. doi:10.4061/2011/407801.
- Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-7. doi:10.2215/CJN.03000315.
- Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:63. doi:10.1186/s12933-015-0227-y.
- Geraci G, Mulè G, Geraci C, et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):415-22. doi:10.1177/2047487314524683.
- Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536-50. (In Russ.) Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):536-50. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int*. 2011;79(5):555-62. doi:10.1038/ki.2010.462.
- Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):223-36. (In Russ.) Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионоу М. В., и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):223-36. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236.
- Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, et al. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):222-6. doi:10.3109/10641963.2013.804548.
- Wu VC, Kuo CC, Wang SM, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens*. 2011;29(9):1778-86. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cbb.
- Kidher E, Harling L, Ashrafian H, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:89. doi:10.1186/1749-8090-9-8.
- Paapstel K, Zilmer M, Eha J, et al. Early Biomarkers of Renal Damage in Relation to Arterial Stiffness and Inflammation in Male Coronary Artery Disease Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):488-97. doi:10.1159/000443450.

Финансирование. Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

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

Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен

Баев В. М.¹, Вагапов Т. Ф.², Шмелева С. А.¹

Цель. Исследование связи субъективных и объективных признаков хронических заболеваний вен (ХЗВ) с состоянием автономной нервной системы (АНС) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Объект исследования — 74 мужчины с АГ в возрасте 30-50 лет с уровнем САД 148 (144-155) мм рт.ст. и ДАД 101 (92-108) мм рт.ст. Из числа пациентов выделены две группы по 20 человек с крайними параметрами вегетативного индекса Кердо. Учитывали жалобы, ассоциированные с ХЗВ, и объективные признаки ХЗВ после осмотра ног на основании критериев СЕАР.

Результаты. Исследование показало, что у пациентов с выраженной парасимпатикотонией жалобы, ассоциированные с ХЗВ, встречаются значимо чаще — это боли в ногах и утомляемость при ходьбе, судороги в икроножных мышцах, отеки и трофические расстройства нижней части голени. Объективный осмотр пациентов с выраженной ваготонией выявил более частую встречаемость ведущего признака ХЗВ — отек (С3).

Заключение. АГ с выраженной парасимпатикотонией у мужчин 30-50 лет характеризуется увеличением частоты субъективных и объективных признаков ХЗВ, что указывает на роль АНС в развитии ХЗВ при АГ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):52–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-52-55>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, автономная нервная система, коморбидность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ²ФКУЗ МСЧ МВД России по Пермскому краю, Пермь, Россия.

Баев В. М.* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета ДПО, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Вагапов Т. Ф. — зам. начальника госпиталя, ORCID: 0000-0003-2849-4236, Шмелева С. А. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФДПО, ORCID: 0000-0001-8274-0480.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): VMBaev@Hotmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АНС — автономная нервная система, ВИ — вегетативный индекс, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ХЗВ — хронические заболевания вен, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 28.12.2018

Рецензия получена 18.01.2019

Принята к публикации 21.01.2019



Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs

Baev V. M.¹, Vagapov T. F.², Shmeleva S. A.¹

Aim. To study the relationship of subjective and objective signs of chronic venous diseases (CVD) with the state of the autonomic nervous system (ANS) in men with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The object of the study were 74 men with AH at the age of 30-50 years with SBP level 148 (144-155) mm Hg. and DBP 101 (92-108) mm Hg. Two groups of 20 people were selected with the extreme parameters of vegetative index (Kerdo index).

Results. The most common complaints in patients with severe parasympathicotonia were pain in the legs and fatigue when walking, cramps in the calf muscles, oedema and sural trophic disorders. An objective examination of patients with severe vagotonia revealed a more frequent occurrence of the leading symptom of CVD — oedema.

Conclusion. AH with severe parasympathicotonia in men 30-50 years old is characterized by an increase in the frequency of subjective and objective signs of CVD, which indicates the role of ANS in the development of CVD in AH.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):52–55

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-52-55>

Key words: arterial hypertension, chronic venous diseases, autonomic nervous system, comorbidity.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm; ²Federal Government Health Institution Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Perm Territory, Perm, Russia.

Baev V. M. ORCID: 0000-0001-9283-8094, Vagapov T. F. ORCID: 0000-0003-2849-4236, Shmeleva S. A. ORCID: 0000-0001-8274-0480.

Received: 28.12.2018 **Revision Received:** 18.01.2019 **Accepted:** 21.01.2019

Несмотря на достижения медицинской науки в области диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ), не все проблемы данной патологии решены [1]. Малочисленны исследования коморбидности АГ с заболеваниями венозных сосудов, в частности, хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей [2]. Известно лишь о вероятно общем патогене-

тическом механизме данных заболеваний — внутрисосудистой гипертензии артерии и вен [3]. Однако роль автономной нервной системы (АНС), ведущего кардиоваскулярного регулятора, в формировании данной коморбидности остается мало изученной [4]. Исследования в данном направлении помогут получить новые знания о клинических особенностях

коморбидности АГ и ХЗВ, улучшить качество медицинской помощи [5]. Поэтому целью нашего исследования было изучение связи субъективных и объективных признаков ХЗВ с состоянием АНС у мужчин с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины с АГ (сотрудники органов МВД). Предмет исследования — клинические проявления ХЗВ и состояние АНС. Объем выборки — 74 человека. Критерием АГ считали уровень систолического артериального давления (САД) 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолического артериального давления (ДАД) 90 мм рт.ст. и выше [6]. Критерии исключения из исследования: употребление наркотиков, онкологические заболевания, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников), острые и хронические заболевания дыхательной системы, перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2 недель, острые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), дифференцированные дисплазии соединительной ткани, анемии, гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, профессиональные спортсмены, переломы и операции на нижних конечностях, травмы позвоночника и головного мозга, органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга, хроническая сердечная недостаточность.

Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”.

Наблюдаемая группа пациентов с АГ имела определенные характеристики (табл. 1).

В связи с тем, что у всех 74 пациентов с АГ наблюдалась парасимпатическая активность АНС, для выполнения цели исследования мы сформировали из их числа две группы — 20 пациентов с самым низким вегетативным индексом (ВИ) (группа 1) и 20 пациентов с самым высоким ВИ (группа 2).

Данные группы были однородны по возрасту, росту и весу, САД. Различия в ДАД, ЧСС и ВИ получены по причине использования этих параметров в формуле ВИ. Характеристика пациентов 1 и 2 групп представлена в таблице 2.

Такие показатели, как медиана и Q_1-Q_3 продолжительности АГ (со слов пациентов), в 1 группе были больше — 6,0 (5,0-8,5) лет, чем в группе 2 — 4,5 (1,5-7,8) лет ($p=0,020$).

Только 10 пациентов из 1 группы и 4 пациента из 2 группы отметили, что постоянно принимают гипотензивные препараты ($p=0,096$).

Тип исследования — поперечный, нерандомизированный. Период исследования: сентябрь 2017г — май

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых пациентов (n=74)

| Параметр | Me (Q_1-Q_3) |
|----------------|------------------|
| Возраст, лет | 43 (38-46) |
| Рост, см | 176 (173-181) |
| Вес, кг | 99 (89-102) |
| САД, мм рт.ст. | 148 (144-155) |
| ДАД, мм рт.ст. | 101 (92-108) |
| ЧСС, в мин | 76 (68-78) |
| ВИ | -32 (-43 — -25) |

Таблица 2

Характеристика группы 1 и 2

| Параметр | Группа 1, n=20 | Группа 2, n=20 | P |
|----------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Me (Q_1-Q_3) | | |
| Возраст, лет | 43 (36-45) | 41 (35-46) | 0,91 |
| Рост, см | 176 (174-183) | 175 (172-180) | 0,28 |
| Вес, кг | 100 (94-103) | 98 (89-102) | 0,27 |
| САД, мм рт.ст. | 153 (146-164) | 147 (144-154) | 0,26 |
| ДАД, мм рт.ст. | 101 (98-111) | 93 (90-100) | 0,011 |
| ЧСС, в мин | 68 (66-76) | 79 (76-80) | 0,001 |
| ВИ | -46 (-50 — -43) | -22 (-25 — -15) | 0,001 |

Примечание: P — уровень значимости различия.

2018г. Пациентов исследовали в 1-й день госпитализации. Факт наличия АГ подтверждали данными медицинских документов (амбулаторная карта, карта стационарного больного). АД и ЧСС измеряли после 5-минутного отдыха, двукратно на правом плече в положении сидя (предплечье на столе) с интервалом в 3 минуты тонометром A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012). Учитывали среднее значение АД и ЧСС. Жалобы, ассоциированные с ХЗВ, регистрировали с помощью опросника, разработанного нами на основе “Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических заболеваний вен” [7]. Результаты анкетирования оценивали по количеству случаев варианта ответа — “да”. Внешние признаки ХЗВ диагностировали при объективном осмотре ног пациентов в положении лежа и стоя на основании критериев CEAP [8]. Активность АНС оценивали по величине ВИ Кердо [9]. Положительный ВИ оценивали как признак преобладания симпатических влияний, отрицательный — преобладание парасимпатической активности. Место исследования — госпиталь ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю” (начальник госпиталя М. Г. Нечаева).

Исследование не имеет сторонней спонсорской поддержки и выполнено при финансировании университета. Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены этическим комитетом ПГМУ (протокол № 6 от 28 июня 2017г). Все добровольцы

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа жалоб, ассоциированных с ХЗВ, между пациентами 1 и 2 групп

| Вариант вопроса | Группа 1, n=20 | Группа 2, n=20 | χ^2 | P |
|--|-------------------|-------------------|----------|-------|
| | Абс., случаев | | | |
| Имеются у вас заболевания вен нижних конечностей? | 6 | 6 | 0,11 | 0,73 |
| Вам выполняли хирургические операции на венах ног? | 0 | 0 | - | - |
| У кровных родственников (мать, отец) есть заболевания вен нижних конечностей? | 8 | 8 | 0,10 | 0,74 |
| Отмечаете вы у себя боли в ногах (особенно в положении стоя или сидя, ощущение тепла, жжения, зуда) к концу дня или под воздействием жаркой погоды или жарком помещении | 10 | 10 | 0,10 | 0,75 |
| Отмечаете вы у себя тяжесть и ощущение распирания в ногах к концу дня, усиливающие под воздействием жаркой погоды или жарком помещении | 6 | 12 | 2,52 | 0,11 |
| Боли и тяжесть в ногах уменьшаются или вовсе исчезают после отдыха в горизонтальном положении или при использовании медицинских компрессионных изделий (чулки, бинты) | 12 | 14 | 0,11 | 0,74 |
| Отмечаете вы у себя быструю утомляемость, боли в ногах при ходьбе | 11 | 2 | 7,2 | 0,007 |
| Отмечаете вы у себя судорожные подергивания икроножных мышц ног по ночам, чаще в жаркую погоду | 7 | 6 | 0,00 | 1,00 |
| Отмечаете вы у себя отеки (увеличение конечности) на голени и стопах к концу дня | 8 | 10 | 0,10 | 0,75 |
| Боли в ногах, судороги, отеки усиливаются при длительном стоянии | 16 | 8 | 5,10 | 0,024 |
| Вы отмечаете у себя трофические кожные расстройства нижней части голени (сухость и изменение цвета кожных покровов голени, заключающееся в появлении различной степени интенсивности коричневого оттенка, выпадение волос) | 6 | 0 | 4,90 | 0,027 |

Примечание: P — уровень значимости различия.

Таблица 4

Результат сравнительного анализа частоты объективных признаков ХЗВ между группой 1 и группой 2

| Объективный признак | Группа 1, (n=20) | Группа 2, (n=20) | χ^2 | P |
|--|---------------------|---------------------|----------|------|
| | Абс. случаев | | | |
| C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ | 3 | 6 | 0,57 | 0,45 |
| C1 — телеангиэктазии (венозные паучки) или ретикулярные вены | 0 | 2 | 0,52 | 0,46 |
| C2 — варикозно-измененные подкожные вены | 2 | 6 | 1,40 | 0,23 |
| C3 — отек | 15 | 6 | 6,41 | 0,01 |
| C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей | 0 | 0 | - | - |
| C5 — зажившая венозная язва | 0 | 0 | - | - |
| C6 — открытая (активная) венозная язва | 0 | 0 | - | - |

Примечание: P — уровень значимости различия.

были проинформированы о целях и основных особенностях исследования и дали письменное информированное согласие до включения их в исследование. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 с помощью непараметрической статистики, так как проверка основных изучаемых показателей на вероятность нормальности распределения с помощью критерия Н. Lilliefors подтвердила их асимметрию ($p < 0,05$). Результаты описательной статистики представлены как медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann-Whitney U-test, сравнение долей и дискретных данных — при помощи таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 . Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование показало, что в группе с выраженной парасимпатикотонией жалобы, ассоциированные с ХЗВ, встречаются значимо чаще (табл. 3).

Пациенты с выраженной парасимпатикотонией чаще, чем в группе 2, отмечали у себя боли в ногах и утомляемость при ходьбе, судороги в икроножных мышцах и отеки, усиливающиеся при длительном стоянии, а также трофические расстройства нижней части голени. Частота остальных жалоб не была различима. Анализ частоты объективных признаков ХЗВ среди пациентов наблюдаемых групп показал, что в признаки ХЗВ в группе 1 диагностированы у 17 пациентов, в группе 2 — у 14 пациентов. Различий между долями не выявлено ($p = 0,36$). Однако в группе 1 чаще диагностировали признак С3 (отек), что указывает на значимую роль АНС в формировании ХЗВ

при АГ. Результат сравнительного анализа частоты признаков ХЗВ при объективном осмотре между изучаемыми группами представлен в таблице 4.

Обсуждение

Ранее было показано, что АГ усугубляет течение ХЗВ у мужчин трудоспособного возраста [10] как в виде увеличения частоты жалоб, ассоциированных с ХЗВ, так и выраженности, и частоты нарушений венозной гемодинамики нижних конечностей [11]. Мы не исключаем, что изменения АНС, присущие АГ, являются дополнительным механизмом коморбидности АГ и ХЗВ. Известно влияние АНС не только на сердечно-сосудистую систему, но и на характер жалоб и клинических проявлений у пациентов болезнями системы кровообращения [12, 13]. Вероятно, что наблюдаемое увеличение частоты проявлений ХЗВ у наших пациентов с выраженной вагусной активностью может быть обусловлено воздействием высоких концентраций медиатора АНС — ацетилхолина, что может приводить к ухудшению периферического венозного кровотока и высокой болевой чувствительности [14]. С другой стороны, наличие длительного болевого синдрома и длительного психо-

эмоционального напряжения, обусловленного наличием боли при ХЗВ, может приводить к истощению симпатoadrenalовой системы и развитию преобладания парасимпатической активности АНС [15]. В любом случае, более выраженная ваготония может быть обусловлена более продолжительным стажем болезни, на что указывают результаты нашего исследования. Таким образом, выявленное в нашем исследовании учащение жалоб и объективных признаков ХЗВ у пациентов с АГ сочетается с выраженной парасимпатикотонией, что указывает на ее роль АНС в формировании более тяжелого течения ХЗВ при АГ. Каков истинный механизм этого патогенеза, еще предстоит выяснить.

Заключение

АГ с выраженной парасимпатикотонией у мужчин 30-50 лет характеризуется увеличением частоты субъективных и объективных признаков ХЗВ, что указывает на роль АНС в развитии ХЗВ при АГ.

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

Литература/References

- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017. doi:10.1161/HYP.000000000000065.
- Vagapov TF, Baev VM. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. Practical Medicine. 2018;6:201-04. (In Russ.) Вагапов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2018;6:201-04. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204.
- Raffetto J. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. Surg Clin North Am. 2018;2:337-47. doi:10.1016/j.suc.2017.11.002.
- Hering D, Narkiewicz K. Sympathetic nervous system and arterial hypertension: new perspectives, new data. Arterial'naya Gipertenziya. 2014;20(2):66-74. (In Russ.) Херинг Д., Наркевич К. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые данные, дальнейшие перспективы. Артериальная гипертензия. 2014;2:66-74. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-66-74.
- Konradi AO. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches. Russian Journal of Cardiology. 2013;4:52-63. (In Russ.) Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2013;4:52-63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013;34:2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. Flebologia. 2013;2:1-48. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013;2:1-48.
- Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. Phlebology. 2012;1:114-18. doi:10.1258/phleb.2012.012S19.
- Kérdő I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Acta neurovegetativa. 1966;2:250-68.
- Baev VM, Vagapov TF. Comorbid arterial hypertension and chronic venous diseases in men: the impact on work efficiency and quality of life. Arterial'naya Gipertenziya. 2018;5:556-61. (In Russ.) Баев В.М., Вагапов Т.Ф. Снижение работоспособности и качества жизни при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. Артериальная гипертензия. 2018;5:556-61. doi:10.18705/1607-419X-201824-5-556-561.
- Goulopoulou S, Deruisseau KC, Carhart RJ, Kanaley JA. Limb venous compliance responses to lower body negative pressure in humans with high blood pressure. Journal of Human Hypertension. 2012;26:306-14. doi:10.1038/jhh.2011.27.
- Agafonova TYu, Shmeleva SA, Samsonova OA. Complaints in young women with idiopathic arterial hypotension depend on the state of the autonomic nervous system. Vrach-aspirant. 2017;5:32-7. (In Russ.) Агафонова Т.Ю., Шмелева С.А., Самсонова О.А. Жалобы у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией зависят от состояния автономной нервной системы. Врач-аспирант. 2017;5:32-7.
- Grassi G, Ram V. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2016;5:457-66. doi:10.1016/j.jash.2016.02.015.
- Karemaker J. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas. 2017;5:89-118. doi:10.1088/1361-6579/aa6782.
- Hautala A, Karppinen J, Seppanen T. Short-term assessment of autonomic nervous system as a potential tool to quantify pain experience. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016:2684-7. doi:10.1109/EMBC.2016.7591283.

Эффективность транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов высокого хирургического риска: отдаленные результаты одноцентрового проспективного исследования

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Кретов Е. И., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Байструков В. И., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.

Цель. Исследование посвящено изучению отдаленных результатов и предикторов неблагоприятного исхода транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) у пациентов высокого хирургического риска с выраженным аортальным стенозом.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование включены 140 пациентов с гемодинамически значимым аортальным стенозом, перенесших ТИАК. До и через 1 год после вмешательства оценивали гемодинамический и клинический статус, качество жизни.

Результаты. В отдаленные сроки наблюдения после ТИАК отмечено улучшение качества жизни как по физическому, так и по психоэмоциональному компонентам здоровья. Случаев дисфункции протеза, повторных хирургических вмешательств не зарегистрировано, выживаемость за год наблюдения составила 92%. Предикторами неблагоприятного исхода ТИАК явились индекс коморбидности (отношение шансов (ОШ) 2,8 (1,6-4,9), $p < 0,001$) и, особенно, индекс коморбидности более 5 баллов (ОШ 9,3 (2,9-19,4), $p < 0,001$), а также исходно низкий уровень качества жизни как по физическому компоненту здоровья (ОШ 0,93 (0,86-0,99), $p = 0,013$), так и по психоэмоциональному (ОШ 0,94 (0,89-0,99), $p = 0,027$).

Заключение. ТИАК показала высокую эффективность в повышении качества жизни и снижении летальности у пациентов с выраженным аортальным стенозом высокого хирургического риска в отдаленном периоде наблюдения. Неблагоприятное влияние на отдаленные результаты показали исходно низкий уровень качества жизни и высокое значение индекса коморбидности.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):56–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-56-60>

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, стеноз аортального клапана, качество жизни.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Логинова И. Ю.* — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Кретов Е. И. — к.м.н., в.н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7109-9074, Прохорихин А. А. — стажер-исследователь Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-3247-8290, Таркова А. Р. — к.м.н., м.н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Байструков В. И. — к.м.н., н.с. Центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-2883-6574, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461, Караськов А. М. — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0001-8900-8524.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

i_loginova@meshalkin.ru

АС — аортальный стеноз, ОШ — отношения шансов, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Рукопись получена 04.04.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 11.05.2018



Efficiency of transcatheter aortic valve implantation in patients with high surgical risk: long-term results of a single-center prospective study

Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Kretov E. I., Prokhorikhin A. A., Tarkova A. R., Baystrukov V. I., Lomivorotov V. V., Karaskov A. M.

Aim. To study long-term results and predictors of adverse outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients with high surgical risk with severe aortic stenosis.

Material and methods. The prospective single-center study included 140 patients with hemodynamically relevant aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve implantation. We assessed hemodynamic and clinical status, quality of life before and after 1 year of the intervention.

Results. In the long-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation, an improvement in the quality of life was noted in both the physical and psycho-emotional aspects of health. We did not registered cases of prosthesis dysfunction, repeated surgical interventions one-year survival was 92%. Predictors of adverse outcomes of aortic valve transcatheter implantation were the comorbidity index (odds ratio (OR) 2,8 (1,6-4,9), $p < 0,001$) and, especially, the comorbidity index over 5 points (OR 9,3 (2,9-19,4), $p < 0,001$). Initially low level of quality of life, both in the physical aspect (OR 0,93 (0,86-0,99), $p = 0,013$) and in the psycho-emotional aspect of health (OR 0,94 (0,89-0,99), $p = 0,027$).

Conclusion. Aortic valve transcatheter implantation showed high efficiency in improving the quality of life and reducing mortality in patients with severe aortic stenosis and high surgical risk. Initially low level of quality of life and comorbidity index adversely affect on long-term results.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):56–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-56-60>

Key words: transcatheter aortic valve implantation, aortic stenosis, quality of life.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (17-75-30009).

Conflicts of interest: nothing to declare.

E. N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, Russia.

Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Kretov E. I. ORCID: 0000-0002-7109-9074, Prokhorikhin A. A. ORCID: 0000-0002-3247-8290, Tarkova A. R. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Baystrukov V. I. ORCID: 0000-0003-2883-6574, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461, Karaskov A. M. ORCID: 0000-0001-8900-8524.

Received: 04.04.2018 Revision Received: 27.04.2018 Accepted: 11.05.2018

Аортальный стеноз (АС) — наиболее распространенный приобретенный порок сердца, преобладающий у пациентов пожилого и старческого возраста. Распространенность АС возрастает с 0,2% у пациентов в возрасте 50-59 лет до 9,8% у пациентов старше 80 лет и с ростом продолжительности жизни населения распространенность АС увеличивается [1, 2]. Хирургическое протезирование аортального клапана на настоящий момент является основным эффективным методом лечения АС. Однако пациенты пожилого возраста, помимо тяжести кардиохирургической патологии, как правило, характеризуются высокой коморбидностью и относятся к группе высокого хирургического риска для “открытого” протезирования аортального клапана, либо признаются неоперабельными [3]. Послеоперационная летальность при протезировании аортального клапана составляет 3-5% у пациентов молодого и среднего возраста и увеличивается до 16% в пожилом возрасте [4].

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) в настоящее время признается перспективным методом лечения и процедурой выбора у пациентов с аортальными пороками сердца, имеющих высокий хирургический риск [2, 5-7]. Преимуществом ТИАК является малоинвазивность. В большинстве случаев процедура проводится с применением местной анестезии, госпитальный период составляет несколько суток. В случае невозможности использовать сосудистый доступ ТИАК может быть проведена через трансапикальный или трансаортальный доступ.

Несмотря на успешное применение ТИАК, отсутствие необходимости применения общей анестезии и вспомогательного кровообращения, относительно низкие показатели смертности, необходимо понимать, что большая часть пациентов высокого хирургического риска ввиду возраста и/или сопутствующей патологии может не получить долговременного улучшения функционального состояния после процедуры. Соответственно, необходимо дальнейшее изучение предикторов неблагоприятного исхода ТИАК, включая оценку качества жизни [8].

Целью данного исследования явилась оценка отдаленных результатов и предикторов неблагоприятного исхода ТИАК у пациентов высокого хирургического риска с выраженным АС.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включен 141 пациент с выраженным аортальным стенозом, отнесенный к группе высокого хирургического риска, после процедуры ТИАК. Показания к хирургическому лечению аортального порока определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [9]. Критерии исключения: выраженное атеросклеротическое поражение или

извитость артерий илеофemorального сегмента, горизонтальное расположение восходящего отдела аорты, гемодинамически значимое поражение коронарного русла, острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие.

У всех пациентов использовалась транскатетерная система аортального клапана Medtronic CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), включающая клапан из свиного перикарда, размещенный на самораскрывающемся нитиноловом каркасе, и чрескожную доставляющую систему. Использовался клапан 3 типоразмеров: 26 мм, 29 мм и 31 мм. Вмешательство проводилось под местной анестезией. До имплантации клапана пунктировалась яремная вена с последующим заведением электрода для временной стимуляции в правый желудочек. Через левую бедренную артерию на уровень аортального клапана заводился ангиографический катетер Pigtail, через катетер вводилось рентгенконтрастное вещество для визуализации аортального клапана. Сосудистый доступ для имплантации протеза осуществлялся через правую бедренную артерию. После пункции бедренной артерии под рентген-контролем через суженный аортальный клапан в полость левого желудочка заводился проводник. Далее по заведенному проводнику в позицию аортального клапана заводилась система доставки протеза. Следующим этапом протез позиционировался в клапане. При этом, под контролем рентгенографии после его фиксации на уровне фиброзного кольца производилось раскрытие всего устройства. После полной уверенности в правильном позиционировании устройства и его хорошей фиксации на уровне фиброзного кольца удалялась система доставки, место пункции бедренной артерии ушивалось.

До и после ТИАК анализировали гемодинамические характеристики по данным ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии сердца. Послеоперационные осложнения, общую летальность и летальность от сердечно-сосудистых причин оценивали в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки наблюдения (1 год после ТИАК).

Для оценки хирургического риска применяли логистическую шкалу EUROscore II [10]. Влияние на результаты вмешательства сопутствующей патологии оценивали, рассчитывая индекс коморбидности (Charlson Comorbidity Index) [11], включающий в себя выраженный в баллах вклад различных нозологий.

Оценку качества жизни проводили до вмешательства и через 1 год после ТИАК, используя опросник SF-36 [12]. В анализ включены две суммарные харак-

Таблица 1
Дооперационная характеристика пациентов с аортальным стенозом (n=141)

| Показатель | Значение |
|--|-------------------|
| Пол, n (%) | 51 (36%)/90 (64%) |
| Мужской/Женский | |
| Возраст, годы | 76 (70; 79) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27 (22; 31) |
| Функциональный класс по классификации NYHA, n (%) | |
| II | 14 (10) |
| III | 125 (89) |
| IV | 2 (1) |
| EuroScore II | 20 (15; 22) |
| Индекс коморбидности, баллы | 4 (3; 5) |
| Предшествующие вмешательства | |
| Аортокоронарное шунтирование, n (%) | 11 (8) |
| Чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, n (%) | 51 (36) |
| Баллонная аортальная вальвулопластика, n (%) | 8 (6) |
| Гемодинамическая характеристика порока | |
| Эффективная площадь отверстия аортального клапана, см ² | 0,8 (0,7; 1,0) |
| Пиковый градиент давления на уровне аортального клапана, мм рт.ст. | 94 (75; 114) |
| Средний градиент давления на уровне аортального клапана, мм рт.ст. | 53 (44; 68) |
| Аортальная регургитация, n (%) | |
| 0 ст | 0 (0) |
| 1 ст | 105 (74) |
| 2 ст | 36 (26) |
| Митральная регургитация, n (%) | |
| 0 ст | 0 (0) |
| 1 ст | 75 (53) |
| 2 ст | 66 (47) |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 60 (50; 68) |

теристики опросника качества жизни: физический компонент здоровья и психоэмоциональный компонент здоровья.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы SPSS 18.0 (SPSS Inc., USA). Количественные переменные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля), качественные признаки представлены в виде абсолютного и относительного (%) значений. Для сравнения количественных характеристик до и после хирургического вмешательства использовали критерий Уилкоксона. Препредикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с АС представлена в таблице 1.

Все пациенты, включенные в исследование, относились к старшей возрастной группе. Преобладала

Таблица 2

Частота развития неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки наблюдения после ТИАК

| Показатель | Значение |
|--|----------|
| Госпитальный период (n=141) | |
| Дисфункция/дислокация протеза, n (%) | 3 (2) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 5 (4) |
| Сердечная недостаточность, n (%) | 4 (3) |
| Нарушение ритма сердца, n (%) | 32 (23) |
| Прочие осложнения, n (%) | 20 (14) |
| Госпитальная смертность, n (%) | 3 (2) |
| Отдаленные сроки (n=123) | |
| Дисфункция/дислокация протеза, n (%) | 0 (0) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 3 (2) |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 6 (5) |
| Хирургические вмешательства, n (%) | 5 (4) |
| Смертность от сердечно-сосудистых причин, n (%) | 5 (4) |
| Общая смертность, n (%) | 10 (8) |

выраженная сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс NYHA классификации) и наличие высокого уровня коморбидности. Среди сопутствующей патологии преобладала ишемическая болезнь сердца (62%). Среди обследованных 62 пациента (44%) перенесли инфаркт миокарда, 19 (13%) — инсульт. Заболевания периферических сосудов зарегистрированы у 59 (42%) пациентов, нарушения ритма сердца — у 61 (43%), сахарный диабет 2 типа — у 44 (31%) пациентов. Хронические заболевания легких отмечены у 27 (19%) пациентов, умеренно выраженная хроническая почечная и печеночная недостаточность — у 7 (5%) и 12 (9%) пациентов с АС, соответственно. В среднем по группе индекс коморбидности составил 4 (3; 5) балла. Индекс коморбидности более 5 баллов зарегистрирован у 39 (28%) пациентов.

Всем пациентам проведена ТИАК, в среднем процедура продолжалась 170 (120; 194) мин, длительность госпитализации составила в среднем 8 (7; 12) суток. Гемодинамические характеристики значительно улучшались непосредственно после процедуры. Так, средний градиент на аортальном клапане составил 7 (5; 11) мм рт.ст. ($p < 0,05$), пиковый градиент — 14 (11; 21) мм рт.ст. Аортальная регургитация 1 степени сохранилась у 5 (4%) пациентов, митральная регургитация — у 12 (9%) пациентов.

Частота развития неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки наблюдения после ТИАК представлены в таблице 2.

На госпитальном периоде дислокация протеза отмечена у 3 пациентов (2%), в одном случае потребовалось хирургическое протезирование аортального клапана биопротезом, в другом случае — повторная ТИАК, в третьем случае при дислокации протеза возникла острая окклюзия коронарной артерии с разви-

тием острой сердечной недостаточности и с последующим летальным исходом, несмотря на проведенное коронарное шунтирование.

Среди осложнений госпитального периода преобладало развитие аритмии, преимущественно, фибрилляции предсердий. В 14 случаях потребовалась установка электрокардиостимулятора. Среди прочих осложнений преобладали геморрагии в месте сосудистого доступа. Повторных хирургических вмешательств в связи с кровотечением, тампонадой сердца не потребовалось.

Госпитальная летальность зарегистрирована в 3 случаях (2%), из которых причиной двух случаев явилось прогрессирование сердечной недостаточности, третий случай описан выше.

В отдаленные сроки после ТИАК были потеряны для дальнейшего наблюдения 18 человек, среди которых одному выполнено протезирование аортального клапана биопротезом в ранние послеоперационные сроки, 17 пациентов и их родственники, указанные в информированном согласии, не вышли на связь.

Спустя год наблюдения после ТИАК случаев дисфункции/дислокации протеза не было зарегистрировано, повторных хирургических вмешательств на аортальном клапане не потребовалось. Среди других случаев хирургических вмешательств в 2 случаях потребовалась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием, в 1 случае — ампутация нижней конечности, в 2 случаях — вмешательство при прогрессировании онкологического процесса. Причинами отдаленной сердечно-сосудистой смертности явились в 4 случаях острая сердечная недостаточность, в 1 случае — тромбоэмболия легочной артерии. Среди остальных случаев зарегистрировано 2 случая смерти в результате прогрессирования онкологического заболевания, 1 случай желудочного кровотечения. У 2 пациентов причина смерти не известна.

Влияние ТИАК на динамику качества жизни пациентов с АС представлено на рисунке 1. Исходно уровень качества жизни, как по физическому, так и по психоэмоциональному компонентам здоровья, характеризовался значением ниже 50 баллов, что свидетельствует о сниженном уровне. Через год после ТИАК отмечено достоверное повышение качества жизни по всем компонентам.

Среди факторов, значимо негативно влияющих на выживаемость после ТИАК, отмечены индекс коморбидности (ОШ 2,85 (1,6-4,9), $p < 0,001$), и, особенно, индекс коморбидности более 5 баллов ОШ (9,3 (2,9-19,4), $p < 0,001$). При этом, взаимосвязи отдельных сопутствующих заболеваний с выживаемостью после ТИАК показано не было. Кроме того, показана ассоциация смертности в отдаленные сроки после ТИАК с исходным уровнем качества жизни как по физическому компоненту здоровья (ОШ 0,93

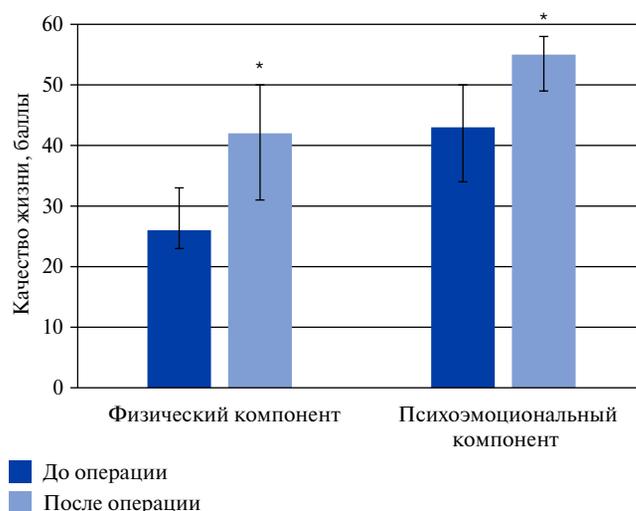


Рис. 1. Качество жизни пациентов с аортальным стенозом до и через год после ТИАК.

Примечание: * — значение $p < 0,05$.

(0,86-0,99), $p = 0,013$), так и по психоэмоциональному (ОШ 0,94 (0,89-0,99), $p = 0,027$).

Обсуждение

В настоящее время мировые клинические рекомендации по лечению пациентов с АС процедурой выбора предлагают ТИАК [2, 7]. Это стало возможно благодаря появлению результатов рандомизированных контролируемых исследований [8, 13, 14]. В нашем исследовании показана высокая эффективность процедуры ТИАК у пациентов высокого хирургического риска. Об этом свидетельствует отсутствие протез-связанных осложнений (дисфункции/дислокации) и повторных вмешательств на аортальном клапане в отдаленном периоде наблюдения. Выживаемость в исследуемой группе составила 96% через год после вмешательства. Это соотносится с данными мировых исследований [15, 16].

Среди осложнений ТИАК наиболее часто регистрировались нарушения ритма сердца ввиду того, что проводящая система сердца расположена в непосредственной близости от кольца аортального клапана, поэтому при имплантации попадает под ту часть протеза, где радиальное усилие максимальное.

Следует отметить, что исследуемая группа пациентов с АС характеризовалась пожилым возрастом и высоким уровнем коморбидности, которая, как известно, оказывает негативное влияние на клинический исход заболеваний, социальную адаптацию и качество жизни [17]. При значении индекса коморбидности более 5 баллов естественное течение заболевания сопровождается выживаемостью менее 70% [11]. В данном исследовании показано значимое влияние сопутствующей патологии на отдаленную летальность. При этом, нами не отмечено изолиро-

ванного влияния сопутствующих заболеваний, тогда как индекс коморбидности, рассчитанный на основе вклада нозологий, показал значимое негативное влияние на долгосрочные результаты ТИАК. Значение индекса коморбидности более 5 баллов, наблюдаемое у 28% пациентов с АС, ожидаемо показало еще более выраженную ассоциацию с риском летального исхода после ТИАК. Несмотря на это, выживаемость в исследуемой группе значительно превышала естественную выживаемость при высоком уровне коморбидности [11].

Качество жизни является важной характеристикой эффективности хирургического лечения, в том числе у пациентов высокого риска [18, 19]. По мнению некоторых авторов, улучшение качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста может являться основной целью лечения [8].

Согласно полученным результатам, исходный уровень качества жизни у пациентов с АС был значительно снижен как по физическому компоненту здоровья, так и по психоэмоциональному (менее 50 баллов по шкалам опросника SF-36). При этом обе суммарные характеристики (физический и психоэмоциональный статус) показали значимую взаимосвязь с выживаемостью в отдаленные сроки после

ТИАК. Через год после проведенного хирургического вмешательства у пациентов с АС исследуемой группы качество жизни достоверно улучшалось.

В заключение следует отметить, что проведение ТИАК у пациентов с АС высокого хирургического риска характеризовалось высокой долгосрочной эффективностью: через год после вмешательства достоверно повысилось качество жизни пациентов, выживаемость в течение года составила 92%, протез-связанных осложнений и повторных хирургических вмешательств не зарегистрировано. Неблагоприятное влияние на отдаленные результаты показали исходно низкий уровень качества жизни и высокое значение индекса коморбидности. Выявление предикторов неблагоприятного исхода ТИАК имеет важное значение для стратификации риска хирургического вмешательства при пороках аортального клапана с целью оптимизации тактики лечения.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (17-75-30009).

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

Литература/References

- Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2012;99(6):396-400.
- Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(4):616-64.
- Diez-Villanueva P, Salamanca J, Rojas A, Alfonso F. Importance of frailty and comorbidity in elderly patients with severe aortic stenosis. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2017;14(6):379-82.
- Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart*. 2012;98(Suppl 4):iv23-iv29.
- Bogachev-Prokofiev AV, Sharifulin RM, Zubarev DD, et al. Short term results of transcatheter aortic valve replacement with transaortic approach. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(8):51-8. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Зубарев Д.Д. и др. Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана трансаортальным доступом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(8):51-8.
- Ovcharov MA, Bogachev-Prokofiev AV, Pivkin AN, et al. Commentary to the update 2017 AHA/ACC and ESC/EACTS Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(4):19-22. (In Russ.) Овчаров М.А., Богачев-Прокофьев А.В., Пивкин А.Н. и др. Комментарий к обновлению рекомендаций АНА/АСС и ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанными пороками сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(4):19-22.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
- Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, et al. Predictors of Poor Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) Trial. *Circulation*. 2014;129(25):2682-90.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-S44.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1999;15:813-6.
- Degroot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003;56(3):221-9.
- Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine*. 2000;25(24):3130-9.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*. 2016;387(10034):2218-25.
- Holzhey DM, Hänsig M, Walther T, et al. Transapical aortic valve implantation - The Leipzig experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2012;1(2):129-37.
- Walther T, Thielmann M, Kempfert J, et al. One-year multicentre outcomes of transapical aortic valve implantation using the SAPIEN XT valve: the PREVAIL transapical study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(5):986-92.
- Dickson VV, Buck H, Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Card Fail*. 2011;17(5):413-9.
- Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):548-58.
- Kamenskaya O, Klinkova A, Loginova I, et al. Factors affecting the quality of life before and after surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Quality of life research*. 2017;27(3):747-54.

КРЕСТОР - первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³



**КРЕСТОР®.
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

Регистрационный номер: П N015644/01, ЛП-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемиию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин; повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания.** Два препарата 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Два препарата 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью. Два препарата 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Два препарата 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Побочные действия. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам ($>1/100$, $<1/10$) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль, головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астения; синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протеинурия. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. * — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 96. Дата утверждения — 06.02.2018

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

AstraZeneca 

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])

1. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359: 2195-2207. 2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Lancet 2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.com

CRE-RU-4188 Дата одобрения: 02.07.2018 Дата истечения: 01.07.2020


розувастатин
объединяет поколения

Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий

Фомичев А. В., Чернявский А. М., Гуляева К. К., Повещенко О. В., Лыков А. П., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А.

Цель. Клинико-функциональная оценка безопасности и эффективности применения интрамиокардиальной имплантации клеток аутологичного костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. 80 больных с ИБС с диффузным и/или дистальным поражением правой коронарной артерии рандомизированы на две группы: пациентам 1 группы (№ 40) выполнено коронарное шунтирование, с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином клеток аутологичного костного мозга в область нижней стенки левого желудочка, пациентам 2 группы (группа контроля, № 40) выполнено коронарное шунтирование системы левой коронарной артерии. Оценка клинического статуса, перфузии и сократительной способности миокарда выполнена исходно, через 6 и 12 мес. после операции. Информированное письменное согласие на проведение исследования получено у всех пациентов.

Результаты. Через 6 мес. после операции выявлено более выраженное снижение функционального класса (ФК) стенокардии (CCS) в основной группе по сравнению с группой контроля, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы.

Через 12 мес. после операции выраженность стенокардии в обеих группах осталась практически на том же уровне в обеих группах. В группе контроля 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 52,3% пациентов стенокардии не имели. В обеих группах выявлен возврат стенокардии у 1 пациента (III ФК), при работающих коронарных шунтах по данным коронарошунтографии.

По результатам двухэтапной сцинтиграфии миокарда с технетрилом (Tc99) через 6 мес. после хирургического вмешательства наблюдается значимое улучшение миокардиальной перфузии, при этом имело место уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, так и стресс-индуцированных дефектов. В контрольной группе через 6 мес. значимой динамики перфузии нижней стенки левого желудочка не выявлено.

Через 12 мес. после хирургического лечения правой коронарной артерии у пациентов из группы исследования выявили уменьшение стресс-дефекта, стабильного дефекта перфузии, SDSRCA. У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии выявили значимое уменьшение только стресс-дефекта.

Заключение. Исследование продемонстрировало значимое улучшение перфузии и функционального состояния миокарда в зоне непрямой реваскуляризации, лучшие показатели ФК (CCS), теста 6-минутной ходьбы у пациентов в основной группе.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):62–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-62-69>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стволовые клетки, эритропоэтин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Данная работа была выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект 16-15-00057).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Фомичев А. В.* — к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8576-9617, Чернявский А. М. — д. м. н., руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Гуляева К. К. — аспирант, ORCID: 0000-0002-5717-6141, Повещенко О. В. — д. м. н., зав. лабораторией клеточных технологий, НИИКЭЛ Лаборатория клеточных технологий, ORCID: 0000-0001-9956-0056, Лыков А. П. — к. м. н., с. н. с., ORCID: 0000-0003-4897-8676, Карева Ю. Е. — к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7787-4692, Минин С. М. — к. м. н., зав. отделением радиоизотопной диагностики, ORCID: 0000-0001-6626-6408, Никитин Н. А. — врач лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5643-9109.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a_fomichev@list.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККМ — клетки костного мозга, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография

Рукопись получена 17.12.2018

Рецензия получена 18.01.2019

Принята к публикации 21.01.2019



The results of intramyocardial implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin in the surgical treatment of coronary artery disease with severe lesion of vessels

Fomichev A. V., Chernyavsky A. M., Gulyaeva K. K., Poveshchenko O. V., Lykov A. P., Kareva Yu. E., Minin S. M., Nikitin N. A.

Aim. To assess safety and efficacy of intramyocardial implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin in surgery for coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. Eighty patients with CAD with diffuse and (or) distal lesions of the right coronary artery were randomly assigned to two groups: patients of group 1 (n=40) underwent coronary bypass surgery, implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin into the lower wall of the left ventricle, patients of group 2 (control group, n=40) underwent bypass surgery of the left coronary artery. Evaluation of the clinical status, perfusion and contractility of the myocardium was performed initially, 6 and 12 months after surgery.

Results. Six months after the operation, we found more pronounced decrease of functional class (FC) of angina and improvement in the 6-min walk distance in the main group compared with the control group.

Twelve months after surgery, the severity of angina remained at the same level in both groups. In the control group, 45,2% of patients had FC I, 52,3% of patients did not have angina. In both groups, angina return was detected in 1 patient (FC III). According to the results of two-step myocardial scintigraphy with Technetrit (Tc99), 6 months after surgery, a significant improvement in myocardial perfusion was observed. In the control group, after 6 months, no significant dynamics of perfusion of the lower wall of the left ventricle was detected.

Twelve months after the surgical treatment of the right coronary artery in patients from the group 1 revealed a decrease in the stress defect and the stable perfusion defect. In patients from the control only a significant stress defect was found to decrease.

Conclusion. The study demonstrated decrease of FCs, significant improvement in perfusion, functional state of the myocardium and 6-min walk distance in patients of group 1.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):62–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-62-69>

Key words: coronary artery disease, stem cells, erythropoietin.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project 16-15-00057).

E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Fomichev A. V. ORCID: 0000-0001-8576-9617, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Gulyaeva K. K. ORCID: 0000-0002-5717-6141, Poveshchenko O. V. ORCID: 0000-0001-9956-0056, Lykov A. P. ORCID: 0000-0003-4897-8676, Kareva Yu. E. ORCID: 0000-0002-7787-4692, Minin S. M. ORCID: 0000-0001-6626-6408, Nikitin N. A. ORCID: 0000-0001-5643-9109.

Received: 17.12.2018 **Revision Received:** 18.01.2018 **Accepted:** 21.01.2019

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стоит на первом месте среди болезней системы кровообращения (БСК). Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения в Российской Федерации по сравнению со странами Евросоюза и Соединенных Штатов Америки (США) имеет место значительное превышение показателей смертности от БСК, в том числе ИБС [1]. Стандартизованный коэффициент смертности (СКС) от всех форм ИБС среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 2153,1 в США 712,6, а среди женщин, соответственно — 1288,3 и 421,2 [1]. Таким образом, СКС в России в 3 превышает аналогичный показатель в США. В связи со сложившейся ситуацией, необходимо вводить новые и улучшать существующие методы лечения и профилактики ИБС.

В настоящее время основным методом хирургического лечения хронической ИБС является прямая реваскуляризация миокарда, которая включает в себя коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство. В 25–30% случаев диаметр коронарных артерий недостаточен для шунтирования. Помимо этого, часть сосудов коронарного русла диффузно и/или дистально поражена. Малый диаметр, диффузное и/или дистальное поражение коронарных артерий делают их нешунтабельными. Для пациентов с такими предикторами, к которым также можно отнести диффузное поражение интрамуральных ветвей коронарных артерий и неудачную прямую реваскуляризацию миокарда ранее, необходимо развитие альтернативных методов реваскуляризации миокарда.

Ряд крупных исследований эффекта применения мононуклеарной фракции костномозгового происхождения, с целью ангио- и васкулогенеза [2], продемонстрировал неоднозначные результаты, что с подвигло на поиск вариантов повышения эффективности клеток костного мозга (ККМ). Один из таких вариантов — использование факторов роста для прекондиционирования мононуклеарных ККМ.

Эритропоэтин — гемопоэтический гормон, продуцируемый почками, ответственный за пролиферацию, дифференциацию и угнетение апоптоза в чувствительных к нему клетках кровяной ткани благодаря имеющимся на их мембране рецепторам эритропоэтина. Установлены стимулирующие эффекты эритропоэтина на кардиомиоциты, гладкие

мышцы артериальных и венозных сосудов, эндотелиальные клетки и др. [3].

Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что применение эритропоэтина во время ишемии/реперфузии миокарда приводит к ограничению зоны инфаркта и степени апоптоза. В отдаленном периоде применение эритропоэтина может способствовать процессу неоангиогенеза и васкулогенеза либо путем стимулирования эндотелиальных клеток *in situ*, либо путем мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Было проведено первое рандомизированное клиническое исследование, демонстрирующее безопасность назначения эритропоэтина пациентам с острым инфарктом миокарда (ИМ) [4]. В работе Brunner S, et al. (2009) [5] назначение эритропоэтина мышам с ИМ приводило к потенцированию хоуминга костномозговых клеток-предшественников в ишемизированный участок [5]. Ward MR, et al. (2008) [6] показали, что мезенхимальные стволовые клетки, в большей степени секреторирующие эритропоэтин, обладают большей способностью к миграции и пролиферации [6]. Zhang DG, et al. (2007) [7] продемонстрировали значительное уменьшение размера инфарктированного миокарда, увеличение плотности капилляров, уменьшение зоны фиброза, уменьшение полости левого желудочка (ЛЖ) и улучшение сократимости миокарда на модели острого ИМ крыс после интрамиокардиальной инъекции мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения в сочетании с инфузией эритропоэтина [7]. Подобные результаты получили Zhonghua XX, et al. (2006) [8]. Обнадеживающие экспериментальные данные являются основанием для клинического испытания метода.

Материал и методы

Объектом исследования стали 80 пациентов: основная и контрольная группы с диффузным и дистальным поражением правой коронарной артерии (ПКА). Информированное письменное согласие на проведение исследования получено у всех пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

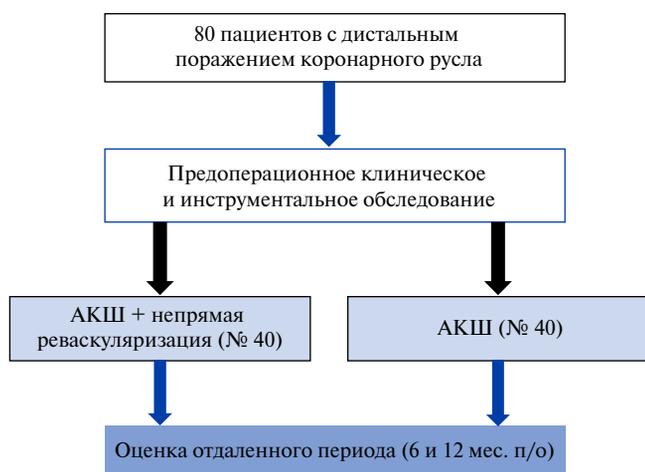


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии включения пациентов: 1. Возраст 18-80 лет. 2. Диффузное и/или дистальное поражение ПКА, невозможность ее шунтирования. 3. Наличие в области операции жизнеспособного (гибернированного) миокарда.

Критерии не включения пациентов: 1. Сопутствующая кардиальная патология, требующая хирургической коррекции. 2. Выявление злокачественных опухолей за последние 5 лет. 3. Сосудистые пролиферативные заболевания (диабетическая ретинопатия, артериовенозные мальформации, гемангиомы). 4. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ <40%.

Согласно дизайну (рис. 1), после определения показаний к операции, методом “конвертов” выполнялась рандомизация пациентов в одну из двух групп: пациентам первой группы (40 пациентов) выполнялось коронарное шунтирование бассейна левой коронарной артерии (ЛКА), интрамиокардиальная имплантация аутологичных ККМ в лазерные каналы нижней стенки ЛЖ (бассейн кровоснабжения ПКА); пациентам второй группы (40 пациентов, группа контроля) выполнялось только коронарное шунтирование бассейна ЛКА. Эффективность реваскуляризации оценивалась посредством исследования клинического статуса и данных инструментального обследования исходно, через 6 и 12 мес. после операции.

Клинические параметры. Функциональный класс (ФК) стенокардии (ССС), ФК сердечной недостаточности (НУНА), 6-минутный тест ходьбы.

С целью определения ФК стенокардии использована классификация ССС. Согласно классификации ССС, большинство больных имели III функциональный класс стенокардии: в основной группе 78,3% пациентов имели III ФК (ССС), 16,2% — II ФК, 5,4% имели нестабильную стенокардию.

В группе контроля 71,2% пациентов имели III ФК (ССС), 16,6% — II ФК, 3,3% имели IV ФК стенокардии, 8,9% имели нестабильную стенокардию. По данным анамнеза 75,1% больных перенесли ИМ в раз-

ные сроки до операции, подтвержденный клинико-инструментальными методами исследования. Также выполнялась оценка ФК сердечной недостаточности по НУНА. Исходно в основной группе 62,1% пациентов имели II ФК (НУНА), 37,9% — III ФК (НУНА). В контрольной группе 56,6% пациентов имели III ФК (НУНА), 40% пациентов имели II ФК (НУНА), 3,3% имели I ФК (НУНА).

Инструментальные методы: двухэтапная скintiграфия миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом (в покое и нагрузочная), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием.

Оценку перфузии и функционального состояния миокарда ЛЖ осуществляли по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ (Технетрил, Диамед) исходно, через 6 мес. после хирургического лечения. Радиоизотопное исследование проводили по протоколу “нагрузка-покой”.

Оценку нарушений перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ выполняли в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM). Количественную оценку нарушений перфузии проводили с использованием 17 сегментарной модели ЛЖ и 5-балльной шкалы, где: 0 — норма; 1 — сомнительная гипоперфузия; 2 — умеренная гипоперфузия; 3 — выраженная гипоперфузия и 4 — аперфузия. При этом рассчитывали размер дефекта перфузии в покое (SRS) и после стресс-теста (SSS) в процентах (%) как соотношение нарушения перфузии в баллах к сумме баллов во всех 17 сегментах полярной карты. Определяли размер стресс-индуцированного нарушения перфузии (SDS), как разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое. Стресс-индуцированное нарушение перфузии устанавливали при улучшении накопления радиофармпрепарата в сегменте миокарда при исследовании в покое, по сравнению с исследованием после стресс-теста. Анализ функционального состояния миокарда ЛЖ включал в себя определение ФВ.

Одним из основных инструментальных методов исследования являлась ЭхоКГ. В рамках этого метода уделялось внимание сократительной функции ЛЖ, наличию или отсутствию нарушений локальной сократимости. Для оценки сократимости, перфузии и жизнеспособности миокарда выполняли МРТ сердца с отсроченным контрастированием, а также тканевую доплерографию. Контрольное обследование пациентов выполнялось в сроки 6 и 12 мес. после операции.

Костный мозг получают пункцией плоских костей (подвздошные кости, грудина) за 3-4 часа до имплантации выделенных из костного мозга клеток. Для забора костного мозга используются одноразовые иглы для трепанобиопсии длиной 100 мм и диамет-

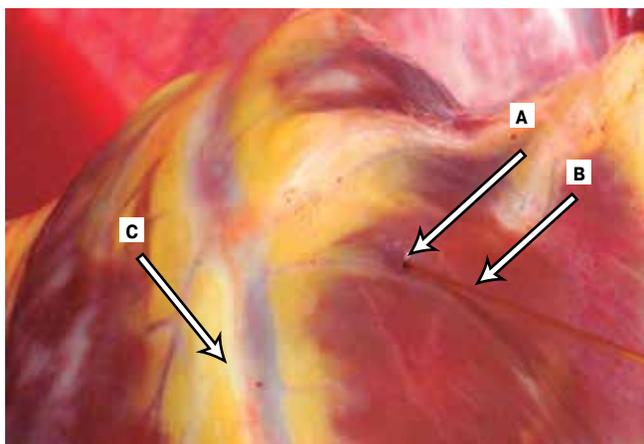


Рис. 2. Выполнение ТМЛР.

Примечание: А — устье лазерного канала, В — световод лазера, С — правая коронарная артерия.

ром 11-15G с применением одноразового 20 мл шприца. В разовые шприцы заранее добавляют 1 мл физиологического раствора с гепарином, исходя из расчета — 50 ед. гепарина на 1 мл получаемого аспирата костного мозга. Аспират забирается в стерильный флакон с 10 мл гепаринизированного физиологического раствора с конечной концентрацией гепарина 50 ед. на 1 мл костного мозга.

Получение целевых клеток из аутологичного костного мозга. Выделение мононуклеарной фракции должно производиться в условиях стерильного бокса, все основные манипуляции должны проводиться в ламинарном шкафу биологической защиты не менее IIa класса, при соответствующей экипировке персонала (стерильные перчатки, хирургические костюмы, маски, шапочки, стерильные халаты, бахилы). Полученный аспират костного мозга разводится физиологическим раствором в соотношении 1:3 и пипеткой наслаивается в стерильные прозрачные полипропиленовые пробирки на 50 мл с закрывающимися крышками типа Falcon на градиент плотности фиколл/урографина ($\rho=1,077$ г/мл). Соотношение раствора градиента к суспензии костного мозга 1:2. Пробирки помещают в центрифугу на 40 мин со значением g (ускорение) равным 400 и центрифугуют. Полученное “интерфазное кольцо” из мононуклеарных клеток пипеткой снимают с градиента, переносят в стерильные 50 мл пробирки типа Falcon с закрывающейся пробкой в количестве 20 мл, добавляют физиологический раствор до 50 мл, центрифугуют 10 мин с ускорением 400 g .

После центрифугирования пипеткой убирают надосадочную жидкость, добавляют 50 мл физиологического раствора, ресуспендируют и центрифугуют 10 мин с ускорением 400 g . После центрифугирования пипеткой убирают надосадочную жидкость, доводят до 50 мл питательной среды RPMI-1640 и переносят в пластиковый культуральный флакон, площадью 75 см², добавляют эритропоэтин (Рекор-

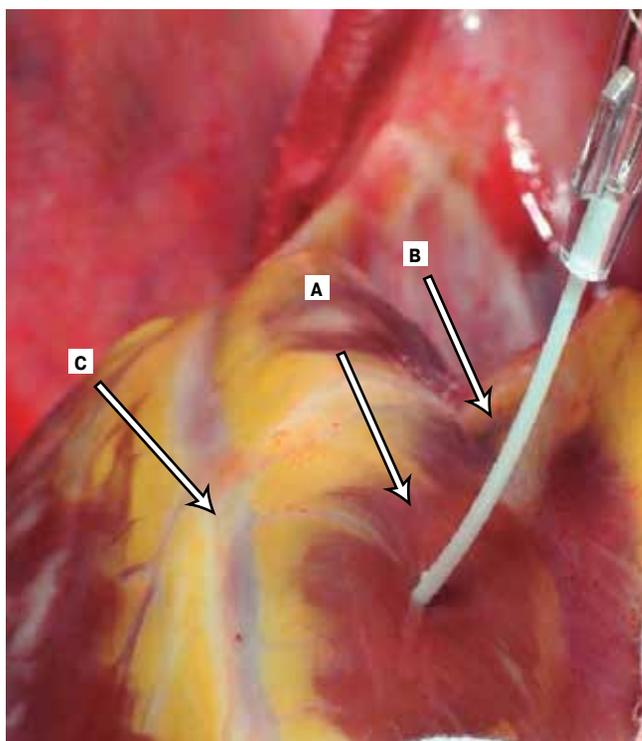


Рис. 3. Имплантация МФ ККМ.

Примечание: А — устье лазерного канала, В — каниюля, С — правая коронарная артерия.

мон, Германия; 33,4 МЕ/мл). Культивируют 60 мин при 37° С во влажной атмосфере с 5% содержанием CO₂. После культивирования содержимое флакона переносят в пробирку, осаждают клетки, убирают надосадочную жидкость, доводят до 2 мл физ. раствором. Производится подсчет количества клеток и жизнеспособности (аликвота 50 мкл). Суспензия клеток переносится в стерильный флакон на 10 мл, герметично закрывается вальцеванием, транспортируется на хладагенах в специальном контейнере в клинику.

После выполнения основного метода кардиохирургического вмешательства выполняется формирование 5-7 радиально расходящихся из одной точки каналов-депо в участках миокарда, где невозможно провести прямую реваскуляризацию (рис. 2). Далее производится введение взвеси ККМ, с целью создания замкнутой полости на устье каналов накладывается кисетный шов (рис. 3). Среднее количество введенных клеток составляло около 80 млн. Лазерное излучение осуществляется через кварцевые световоды диаметром 0,4 мм в импульсном режиме, мощностью 8 Вт, длительность импульса 20 мс, интервалами 20 мс.

Статистический анализ. Эмпирические распределения данных исследовались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Исследование выявило ненормальное распределение данных, вследствие чего для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использова-

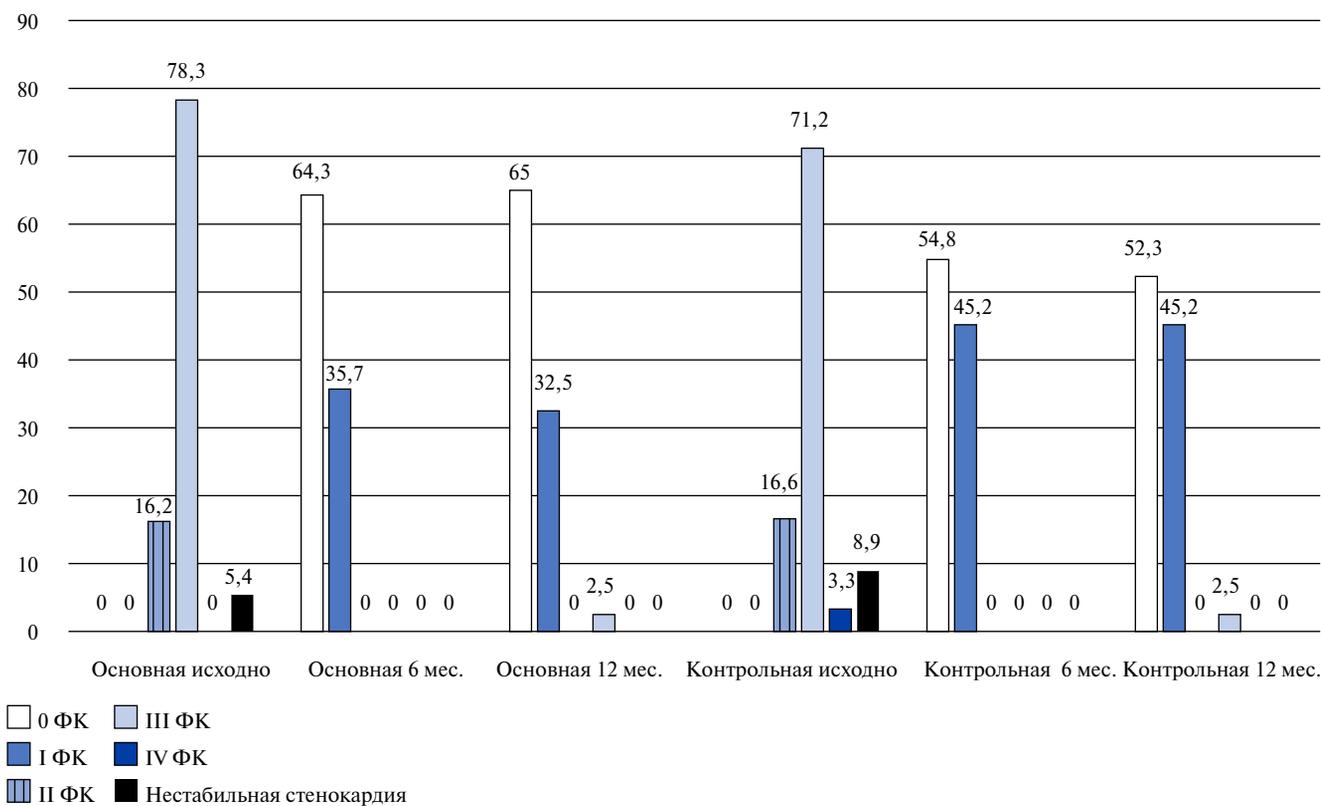


Рис. 4. Оценка ФК стенокардии (CCS) (%).

лись непараметрические критерии: непарный U-критерий Манна-Уитни, парный T-критерий Уилкоксона. При сравнении нескольких зависимых выборок применялся критерий ANOVA Friedman.

Статистические дескриптивные характеристики были представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов в группе непрямой реваскуляризации составила 63 [51; 68] года, в группе контроля — 64 [53; 68] года. Группы по возрасту сопоставимы ($p=0,4$). Соотношение мужчины/женщины — 1:2,5. Диагноз ИБС был поставлен всем больным при поступлении на основании анамнеза, клинической картины стенокардии напряжения, объективных дополнительных методов обследования.

Процедура забора аспирата костного мозга переносилась хорошо, постпункционных кровотечений и гематом выявлено не было. Процедура коронарного шунтирования выполнялась в условиях искусственного кровообращения по стандартной технологии. В послеоперационном периоде не выявлено нарушений сердечного ритма и проводимости. На завершающем этапе операции после прекращения окклюзии

аорты у всех пациентов отмечалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности. Не было значимой разницы во времени пребывания в палате интенсивной терапии: 22 [19, 24] часов в основной группе и 24 [21, 25] часов в контрольной ($p=0,54$).

Смерть на госпитальном этапе зафиксирована у одного пациента из основной группы (периоперационный ИМ боковой стенки — не в зоне непрямой реваскуляризации), у одного пациента из группы контроля, также вследствие периоперационного ИМ.

При оценке ФК стенокардии (CCS) через 6 мес. после операции выявлено значимое уменьшение выраженности стенокардии в обеих группах, более выраженное в основной группе ($p=0,032$): 35,7% пациентов имели I ФК (CCS), 64,3% стенокардии не имели. В группе контроля 45,2% пациентов имели I ФК (CCS), 54,8% пациентов стенокардии не имели.

Через 12 мес. после операции выраженность стенокардии в обеих группах осталась практически на том же уровне в обеих группах: 32,5% пациента имели I ФК (CCS), 65% стенокардии не имели, 2,5% (1 пациент) — III ФК (CCS). В группе контроля 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 52,3% пациентов стенокардии не имели. В обеих группах выявлен возврат стенокардии у 1 пациента (III ФК), при работающих коронарных шунтах по данным коронарошунтографии (рис. 4).

При оценке степени выраженности сердечной недостаточности через 6 мес. также выявили значи-

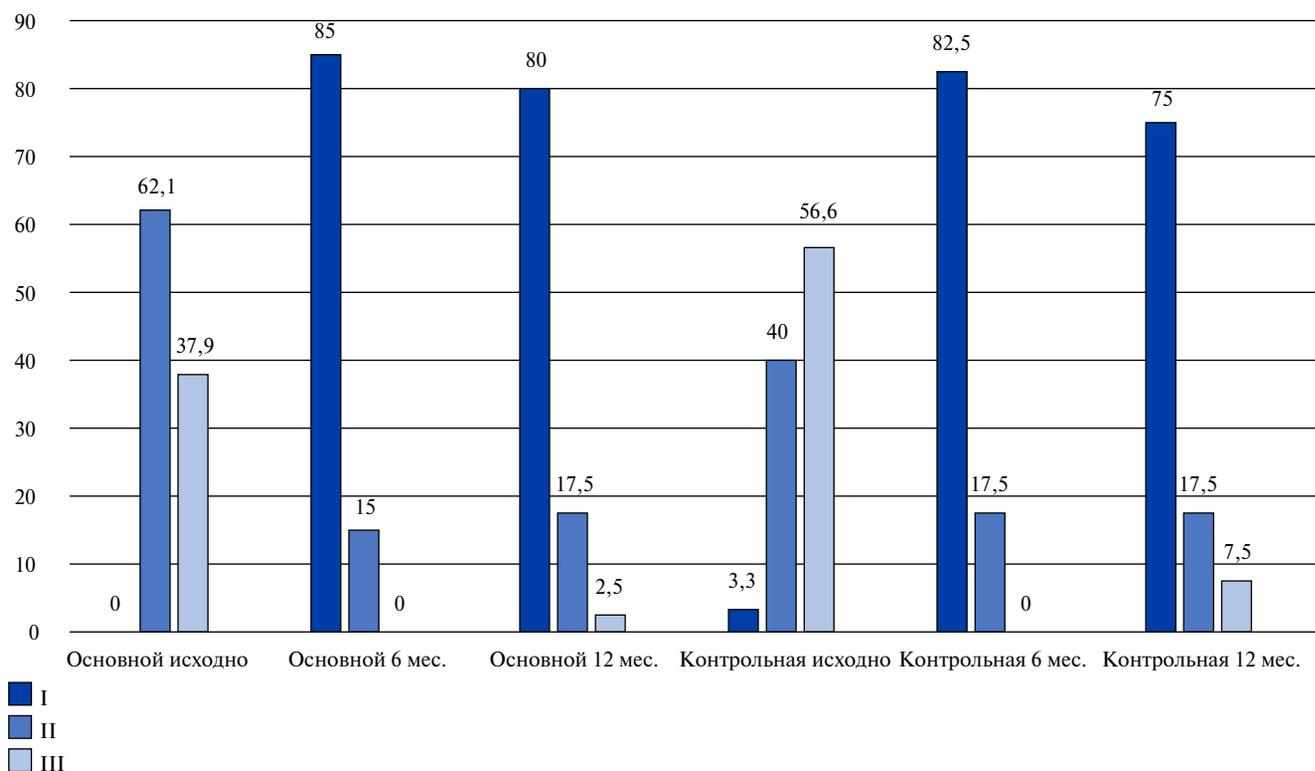


Рис. 5. Оценка сердечной недостаточности ФК (NYHA) (%).

мое уменьшение ФК (NYHA) в обеих группах (при межгрупповом сравнении разница недостоверна): в основной группе 85% пациентов имели I ФК (NYHA), 15% — II ФК (NYHA) ($p=0,042$); в контрольной — 82,5% пациентов — I ФК (NYHA), 17,5% — II ФК (NYHA) ($p=0,026$). Через 12 мес. после операции выраженность сердечной недостаточности в основной группе осталась на прежнем уровне, тогда как контрольная группа продемонстрировала небольшое ухудшение: в основной группе 80% пациентов имели I ФК (NYHA), 17,5% — II ФК, 2,5% — III ФК ($p=0,21$); в контрольной — 75% пациентов — I ФК, 17,5% — II ФК, 7,5% — III ФК ($p=0,048$), (рис. 5). Достоверной разницы между группами через 12 мес. не получено.

По данным Эхо-КГ отмечается тенденция к улучшению функциональных показателей ЛЖ, более значимая в основной группе пациентов: ФВ ЛЖ — 54 [51; 58] исходно, 58 [57; 63] ($p=0,041$) через 6 мес. и 57 [48; 64], в контрольной группе — с 58 [52; 63] до 56 [52; 61] через 6 мес., через 12 мес. — 57 [49; 63] ($p=0,67$), (рис. 6). Локальная сократимость: в основной группе выявлено статистически недостоверное уменьшение количества зон гипокинеза нижней стенки через 6 мес. после операции. В группе контроля достоверной динамики также не получено. Достоверной разницы между группами через 12 мес. не получено.

С целью определения жизнеспособного миокарда пациентам в группе с интрамиокардиальной инъек-



Рис. 6. Динамика фракции выброса левого желудочка в группах (%).

ций стволовых клеток проводилась МРТ сердца с контрастным усилением до хирургического лечения и через 6 мес. после операции.

При анализе данных МРТ сердца с отсроченным контрастированием рассчитывали показатель нежизнеспособного миокарда (МНМ) в граммах. В ходе исследования были рассчитаны объемы показателей и сократимости миокарда ЛЖ. В ходе наблюдения ФВ ЛЖ статистически значимо возрастала на 6% (с 39 [36; 42]% до 45 [35; 49]%).

Через 6 мес. наблюдения в группе клеточной терапии отмечалось недостоверное уменьшение абсолют-

Таблица 1

Данные перфузионной ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc- МИБИ

| Показатель | Группа исследования, n=40 | | | | Группа контроля, n=40 | | | |
|--|---------------------------|----------------|----------------|--------|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| | Исходно | 6 мес. п/о | 12 мес. п/о | p | Исходно | 6 мес. п/о | 12 мес. п/о | p |
| SSS в бассейне ПКА (SSS _{RCA}) | 7,0 [5,5; 10,5] | 4,0 [1,5; 6,3] | 4,0 [1,0; 5,5] | <0,001 | 8,0 [6,0; 12,0] | 6,8 [5,7; 8,2] | 5,0 [4,0; 7,0] | 0,003 |
| SRS в бассейне ПКА (SRS _{RCA}) | 3,0 [0,0; 7,0] | 2,0 [0,5; 4,2] | 1,0 [0,0; 3,5] | 0,003 | 4,0 [1,0; 7,0] | 2,0 [1,2; 5,5] | 2,0 [1,0; 6,0] | 0,133 |
| SDS в бассейне ПКА (SDS _{RCA}) | 3,0 [1,0; 4,0] | 2,0 [0,6; 3,3] | 1,0 [0,0; 2,0] | 0,025 | 2,0 [1,0; 3,0] | 1,0 [0,2; 1,8] | 1,0 [0,0; 2,0] | 0,105 |

ной массы нежизнеспособного миокарда (МНМ) на 4 г и относительная МНМ снизилась также достоверно на 5% (с 45 [37; 51]% до 40 [34; 48]%) по сравнению с дооперационными значениями. В группе контроля достоверной динамики выявлено не было. Также не получили достоверной разницы между показателями до операции и через 6 мес.

Вместе с тем, у всех обследуемых больных наблюдалась положительная динамика со стороны функциональных показателей, а также уменьшение степени захвата контрастного вещества, что может свидетельствует о наличии минимально выраженного ангиогенеза.

Необходимо отметить, что в настоящее время идет набор материала по результатам МРТ сердца, а представленные результаты являются предварительными.

По результатам двухэтапной сцинтиграфии миокарда с технетрилом (Tc99), до хирургического лечения средняя величина стойкого дефекта перфузии в группе не прямой реваскуляризации составила 8,5% [3,5; 18,5] площади миокарда нижней стенки ЛЖ, что указывает на наличие в миокарде ЛЖ зон постинфарктного кардиосклероза. Наряду с этим средняя величина стресс-индуцированного дефекта перфузии до операции составляла 7,0% [6,0; 12,3] площади миокарда нижней стенки ЛЖ. Через 6 мес. после хирургического вмешательства наблюдалось значимое улучшение миокардиальной перфузии, при этом имело место уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, которые уменьшились в среднем до 2,0% [0,5; 4,2] (p=0,008), так и стресс-индуцированных дефектов — до 4,0% [1,5; 6,3] (p=0,05).

В контрольной группе через 6 мес. значимой динамики перфузии нижней стенки ЛЖ не выявлено: стабильный дефект 4,0 [1,0; 7,0]% исходно, 8,7 [5,3; 10,3]% через 6 мес. Преходящий дефект 8,0 [6,1; 8,7]% исходно, 6,8 [5,3; 9,1]% через 6 мес. (p=0,21).

При контрольном исследовании через 12 мес. после хирургического лечения ПКА у пациентов из группы исследования выявили уменьшение стресс-дефекта с 7,0 [5,5; 10,5] до 4,0 [1,0; 5,5], p<0,01, стабильного дефекта перфузии с 3,0 [0,0; 7,0] до 1,0 [0,0; 3,5], p<0,01 и SDSRCA (с 3,0 [1,0; 4,0] до 1,0 [0,0; 2,0], p=0,03). У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения ПКА выявили значимое уменьшение только стресс-дефекта (с 8,0 [6,0; 12,0] до 5,0 [4,0; 7,0], p<0,01). Данные перфузионной ОФЭКТ мио-

карда с ^{99m}Tc- МИБИ до и после оперативного лечения представлены в таблице 1.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют заключить об эффективности исследуемого метода в отношении оптимизации перфузии и функционального состояния миокарда, а также качества жизни пациентов по сравнению с группой контроля.

Обсуждение

Развитие технологий не прямой реваскуляризации миокарда является предметом изучения на протяжении многих лет. Попытки создать альтернативный источник кровоснабжения миокарда начинались формированием асептического воспаления (операция Мыша), механическим туннелированием миокарда (Ишенин), затем были продолжены лазерными и клеточными технологиями. Несмотря на множество методик не прямой реваскуляризации, включая использование лазеров, стволовых клеток, к сожалению, ни одна из них не была внедрена в рутинную практику сердечно-сосудистой хирургии. Изучение способностей стволовых клеток продолжается и по сей день, и следующим этапом развития клеточных технологий является использование различных факторов роста для повышения эффективности клеток-предшественников.

Так, использование препаратов эритропоэтина для обработки ККМ в эксперименте продемонстрировало многообещающие результаты — качественно изменялся состав клеток, повышалась устойчивость клеток к гипоксии и жизнеспособность [9].

Экспериментальные данные явились причиной для клинического испытания технологии, промежуточные результаты которого продемонстрировали эффективность метода в отношении оптимизации перфузии и функционального состояния миокарда, а также качества жизни пациентов по сравнению с группой контроля.

Анализ доступной литературы не выявил опубликованных случаев использования подобных технологий в клинике.

Одно из наиболее интересных экспериментальных сообщений: Zhang DG, et al. (2006) [7] продемонстрировали значительное уменьшение размера инфарктированного миокарда, увеличение плотности капилляров, уменьшение зоны фиброза, уменьшение полости ЛЖ и улучшение сократимости миокарда

на модели острого ИМ крыс после интрамиокардиальной инъекции мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения в сочетании с инфузией эритропоэтина [7].

Copland IB, et al. (2008) [10] продемонстрировали, что инкубация мезенхимальных стволовых клеток мышей эритропоэтином (Epo-MSC) улучшает их регенеративную функцию через аутокринный и паракринный механизмы. Они показали, что мезенхимальные стовые клетки обычно не производят эритропоэтин, но экспрессируют рецептор (EpoR), который активирует сигнальные каскады (Jak2 и Erk1/2) в ответ на повышение дозы эритропоэтина *in vitro*. Они полагают, что сверхэкспрессия эритропоэтина создает “аутокринную петлю” в трансдуцированных мезенхимальных клетках, которые становятся более устойчивыми к апоптозу. На модели ИМ мыши, инъекция мезенхимальных клеток, обработанных эритропоэтином, в пограничную зону инфаркта привела к улучшению ремоделирования ЛЖ, сократительной способности миокарда по сравнению с использованием MSC.

Несомненно, доказанное двойное действие эритропоэтина, (ауто- и паракринное) делает его использование многообещающим. Системный эффект эритропоэтина все еще изучается (улучшение оксигенации периинфарктной зоны). Эритропоэтин также может мобилизовать проангиогенные клетки-предшественники эндотелия из костного мозга, что может способствовать неоангиогенезу в миокарде. Потому интересным выглядит сравнение системного применения эритропоэтина и локальной обработки клеток.

Исследование продемонстрировало улучшение перфузии в зоне непрямо́й реваскуляризации, а также восстановление симпатической иннервации мио-

карда, то можно считать одним из признаков жизнеспособности миокарда. Данные МРТ с отсроченным контрастированием подтвердили некоторое улучшение функции ЛЖ, однако не показали улучшения показателей МНМ. Также мы не получили убедительной динамики параметров тканевой доплерографии. Клинически группа непрямо́й реваскуляризации продемонстрировала лучшие показатели ФК (CCS), теста 6-минутной ходьбы.

В настоящее время выполняется анализ динамики симпатической иннервации миокарда нижней стенки ЛЖ на основании результатов сцинтиграфии миокарда с MIBG. Результаты анализа будут опубликованы позже.

Заключение

Полученные данные позволяют заключить об эффективности исследуемого метода в отношении оптимизации перфузии и функционального состояния миокарда, а также качества жизни пациентов по сравнению с группой контроля. Однако остался ряд вопросов о влиянии исследуемого метода на жизнеспособность миокарда в зоне воздействия, что не получило однозначного подтверждения по данным МРТ и тканевой доплерографии. Необходима систематизация, анализ исследований клинического применения аутологичных клеток костного мозга (с использованием факторов роста и без) с целью непрямо́й реваскуляризации миокарда, для формирования выводов о перспективах технологии.

Финансирование. Данная работа была выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект 16-15-00057).

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

Литература/References

- Boytsov SA, Zayratians OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russ J Cardiol.* 2017;22(6):100-7. (In Russ). Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(6):100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
- Chernyavsky AM, Fomichev AV, Chernyavsky MA, et al. Comparative characteristics of the effectiveness of methods of indirect myocardial revascularization in surgery of ischemic heart disease. *Pathology of blood circulation and cardiovascular surgery.* 2012;17(1):16-9. (In Russ). Чернявский А.М., Фомичев А.В., Чернявский М.А., и др. Сравнительная характеристика эффективности методов непрямо́й реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012;17(1):16-9. doi:10.21688/1681-3472-2013-1-15-20.
- Zakharov YM. Cytotyre-tread functions of erythropoietin. *Clinical nephrology.* 2009;1:16-21. (In Russ). Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина. *Клиническая нефрология.* 2009;1:16-21.
- Lipsic E, Schoemaker RG, van der Meer P, et al. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5; 48(11):2161-7. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.031.
- Brunner S, Winogradov J, Huber BC, et al. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. *FASEB J.* 2009 Feb;23(2):351-61. doi:10.1096/fj.08-109462.
- Ward MR, Stewart DJ. Erythropoietin and mesenchymal stromal cells in angiogenesis and myocardial regeneration: one plus one equals three. *Cardiovasc Res.* 2008 Aug 1;79(3):357-9. doi:10.1093/cvr/cvn153.
- Zhang DG, Zhang FM, Zhang YQ, et al. Erythropoietin enhances the therapy potency of autologous bone marrow stromal cells in a rat heart infarction model via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway. *Cardiology.* 2007;108(4):228-36.
- Wang JA, Xie XJ, He H, Sun Y, Jiang J, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous mesenchymal stem cells transplantation for dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2006 Feb;34(2):107-10.
- Lykov AP, Poveschenko OV, Chernyavsky AM, et al. Phenotype of bone-marrow mononuclear cells before and after short-time precondition with erythropoietin from patients with ischemic heart failure. *Russian Open Medical Journal.* 2018;72:1-7. doi:10.15275/rusomj.2018.0202.
- Copland IB, Jolicoeur EM, Gillis MA, et al. Coupling erythropoietin secretion to mesenchymal stromal cells enhances their regenerative properties. *Cardiovasc Res.* 2008 Aug 1;79(3):405-15. doi:10.1093/cvr/cvn090.

Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А.

Цель. Оценка возможности азилсартана медоксомила в достижении целевого артериального давления (АД) (менее 130/80 мм рт.ст.), ангиопротективного действия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также снижения уровня адипокинов и маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном.

Материал и методы. В открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными сартанами: лозартаном или валсартаном или телмисартаном.

В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, апplanationционная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, индекс НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)).

Результаты. После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартан медоксомил снижение систолического АД составило 29,05%, 22,5% и 8,9%, диастолического АД — 18,82%, 20,46% и 8,54% ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение центрального систолического АД на 25,95%, 8,78%, 11,94%; центрального пульсового давления на 40%, 18,38% и 19,6%; индекса аугментации на 28,87%, 20,69% и 14,29%; СПВ на 21,57%, 24,56% и 24,92% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%, 9,39%, 16,19%; вСРБ на 20,93%, 22,22%, 11,25%; ИЛ-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лоза-, вал- и телмисартаном ($p < 0,05$).

Заключение. Азилсартан медоксомил обладает преимуществами перед другими сартанами в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, адипокины, азилсартан.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ), ORCID: 0000-0001-5981-1754, Чумачек Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-6740-8321, Цома В. В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-5652-2540, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Смирнова В. О. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-8300-6074, Попова Е. А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ORCID: 0000-0002-3498-7718.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МС — метаболический синдром, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САМД — суточное мониторирование артериального давления, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, цПД — центральное пульсовое артериальное давление, цСАД — центральное (аортальное) АД.

Рукопись получена 08.12.2018

Рецензия получена 17.12.2018

Принята к публикации 24.12.2018



Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova E. A.

Aim. To assess the possibility of azilsartan medoxomil to achieve target blood pressure (BP) (less than 130/80 mm Hg), to study angioprotective features and reduction of adipokines levels and inflammatory markers in patients with hypertension and previous therapy with other ARBs.

Material and methods. In open observational study with 24 weeks follow-up were included 60 patients with previous therapy (losartan or valsartan or telmisartan).

All patients underwent ambulatory BP monitoring, applanation tonometry (determination of the augmentation index and central BP), measurement of the pulse wave velocity, laboratory tests (lipid profile, uric acid, fasting glucose, Homeostasis Model Assessment, homocysteine, leptin, adiponectin, highly sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6).

Results. Azilsartan provided the systolic BP (29,05%, 22,5% and 8,9%) and diastolic BP reduction 18,82%, 20,46% and 8,54% ($p < 0,05$) in patients previously treated with losartan, valsartan or telmisartan, respectively. Central systolic BP (by 25,95%, 8,78%, 11,94%), central pulse BP (by 40%, 18,38% and 19,6%), augmentation index (by 28,87%, 20,69% and 14,29%) and pulse wave velocity (by 21,57%, 24,56% and 24,92%) were decreased ($p < 0,05$). There were positive changes in leptin, C-reactive protein, IL-6, adiponectin levels in all patients with losartan, valsartan or telmisartan initial therapy ($p < 0,05$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil has advantages in BP control, the arterial elasticity improving, reducing of insulin-resistance and inflammation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, adipokines, azilsartan.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Chumachek E.V. ORCID: 0000-0002-6740-8321, Tsoma V.V. ORCID: 0000-0002-5652-2540, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Smirnova V.O. ORCID: 0000-0002-8300-6074, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

Received: 08.12.2018 Revision Received: 17.12.2018 Accepted: 24.12.2018

Особенностями АГ при ожирении, избыточной массе тела следует считать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связанную с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (в т.ч. артериальной стенки) [1].

Периваскулярная жировая ткань активно вовлечена в процессы воспаления, регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Адипоциты периваскулярной жировой ткани способны секретировать непосредственно в кровотоки вазоконстрикторы, активировать НАДФ-оксидазу, высвобождающую свободные радикалы. С одной стороны, ряд адипокинов способствует усилению синтеза в печени С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, индуцируя низкоинтенсивное неинфекционное воспаление и поддерживая протромбогенное состояние. С другой стороны, секреция адипоцитами адипонектина способствует активации калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к вазодилатации и нивелированию действия таких вазоконстрикторов, как фенилэфрин, серотонин, ангиотензин-II [2, 3]. Однако при артериальной гипертензии (АГ) и метаболическом синдроме (МС) этот баланс нарушается.

В условиях коморбидности с ожирением, МС и АГ помимо основной задачи антигипертензивной терапии — достижения целевого артериального давления (АД), очень важными становятся такие эффекты терапии, как органопротекция, способность уменьшать инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома, антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие. Предпочтительны антигипертензивные препараты с высокой липофильностью, способные уменьшить продукцию адипокинов и гиперактивацию РААС в периваскулярной и висцеральной жировой ткани [1]. Согласно Рекомендациям по лечению АГ (ESC, 2013; ESC, 2018), препаратами выбора для стартовой терапии при МС и инсулинорезистентности следует считать блокаторы РААС, в т.ч. блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [4]. БРА не только не оказывают неблагоприятного влияния на метаболический профиль больных, но и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают концентрацию атерогенных липидов, т.е. обеспечивают позитивное влияние на углеводный и липидный обмены [1, 4]. В целом ряде исследований доказано снижение уровня провоспалительных и протромбогенных адипокинов при назначении валсартана [5, 6], телмисартана [7], оломесартана [8].

Вместе с тем, недостаточно данных о возможности влияния одного из новых представителей класса

БРА — азилсартана медоксомил — на показатели инсулинорезистентности, воспаления, сосудистой ригидности у пациентов с АГ. Пробел в этих знаниях не позволяет в полной мере реализовать его возможные преимущества, обусловленные способностью влиять на гамма-PPAR рецепторы [9]. Ранее было показано, что наличие этой способности у телмисартана обеспечивает более выраженное положительное влияние на воспаление и адипокиновый статус у пациентов с АГ [7].

В связи с этим, представляется практически важным оценить возможные преимущества перевода пациентов с АГ с предшествующей терапии представителями класса БРА на азилсартан медоксомил с точки зрения потенцирования органопротективного, противовоспалительного и гипотензивного эффектов.

Целью проведенного исследования стала оценка возможности азилсартана медоксомила в достижении дополнительного гипотензивного, ангиопротективного действия у пациентов с АГ, не достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующей терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном. Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (скорость пульсовой волны (СПВ), индекс отраженной волны (аугментации), центральное систолическое АД (САД) и пульсовое давление (ПД)), метаболических параметров углеводного и липидного обмена, адипокинов, маркеров воспаления при переводе пациентов с терапии лозартаном или валсартаном или телмисартаном на азилсартан медоксомил. Исследование было открытым неконтролируемым наблюдательным.

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие всем следующим критериям:

- Пациенты с АГ 1-2 степени, достигнутой на предшествующей в течение не менее 6 мес. до момента включения в исследование терапии оригинальными БРА (лозартаном 100 мг/сут. или валсартаном 160-320 мг/сут. или телмисартаном 80 мг/сут.).
- Индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м².
- Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- Повышенная чувствительность к БРА.
- Нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес., клинически значимый аортальный стеноз.
- Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- АГ 3 степени (АД \geq 180/110 мм рт.ст.), требующая комбинированной терапии.



Рис. 1. Дизайн исследования.

- Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе и психические.
- Злоупотребление алкоголем.
- Серьезные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше верхней границы нормы).
- Серьезные нарушения функции печени (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза в 2 раза выше верхней границы нормы).
- Злокачественные новообразования.
- Беременность или лактация.
- Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование было включено 60 пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу:

- В1 — визит включения.
- В2 — контрольный визит через 3 мес. после визита включения.
- В3 — контрольный визит через 6 мес. после визита включения.

На визите включения (В1) пациенту вместо предшествующей терапии одним из БРА (лозартан 10 мг/сут. или валсартан 160-320 мг/сут. или телмисартан 80 мг/сут.) назначался азилсартан медоксомил 80 мг/сут. Продолжительность лечения азилсартаном для каждого пациента составила 24 нед.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов (20 человек из них получали ранее валсартан 160-320 мг/сут., 20 — лозартан 100 мг/сут., 20 — телмисартан 80 мг/сут.). На 1 визите пациентам проводилась замена исходной гипотензивной терапии на азилсартан 80 мг/сут.

Всем пациентам исходно и через 6 мес. терапии проводилось физикальное обследование с определе-

нием содержания жировой ткани (импедансный метод), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование сосудистой эластичности (СПВ; аппланационная тонометрия с определением центрального САД и ПД, индекса аугментации), эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (с определением толщины интима-медиа каротидной артерии, мм) и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате “SpaceLabs 90207” (США). В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение СПВ проведено с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

Определение лептина и адипонектина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и BCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С. Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Merckodia AB, Швеция). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5. СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США). Для определения уровня гомоци-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [*] | Группа лозартан → азилсартан ^{**} | Группа телмисартан → азилсартан ^{***} |
|------------------------------|--|--|--|
| Число пациентов | 20 | 20 | 20 |
| Средний возраст пациентов | 66±1,0 | 63,3±4,04 | 64±3,17 |
| Мужчины/женщины | 6/14 | 7/13 | 5/15 |
| Рост, см | 162,33±13,79 | 167±14,11 | 165±17,3 |
| Вес, кг | 93,35±7,91 | 85,43±8,81 | 90,3±6,63 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,16±5,56 | 30,33±3,39 | 29,67±4,77 |
| ОТ, см | 98,3±8,12 | 95,5±3,34 | 95±12,35 |
| ОБ, см | 112,5±10,22 | 103,0±10,7 | 100±11,39 |
| % жировой ткани | 41,6±8,1 | 39,9±7,39 | 41,2±7,37 |
| % висцеральной жировой ткани | 14±3,06 | 13,67±4,62 | 11±3,73 |
| ТИМ сонных артерий, мм | 1,1±0,12 | 1,03±0,06 | 1,1±0,28 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 93,67±5,95 | 97,3±7,62 | 94±14,04 |
| ЗСЛЖ, мм | 11±0,08 | 10,67±0,58 | 11±1,41 |
| МЖП, мм | 12,67±2,89 | 10,67±0,58 | 11±1,53 |
| ФВ ЛЖ, % | 55,5±14,8 | 55±12,12 | 52±13,6 |

Примечание: ^{*} — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{**} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{***} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ТИМ — толщина интима-медиа каротидных артерий, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Динамика офисного АД через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [*] | | Группа лозартан → азилсартан ^{**} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{***} | |
|------------------------|--|-----------|--|------------|--|-----------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| САД офисное, мм рт.ст. | 152,33±4,62 | 118±6,36 | 172,67±10,11 | 122,5±8,31 | 146±15,52 | 133±16,94 |
| | -22,5%* | | -29,05%* | | -8,9%* | |
| ДАД офисное, мм рт.ст. | 93,67±0,58 | 74,5±2,12 | 93±15,13 | 75,5±13,44 | 82±11,83 | 75±11,02 |
| | -20,46%* | | -18,82%* | | -8,54%* | |

Примечание: * — p<0,05, ^{*} — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{**} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{***} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

стеина использован иммуноферментный метод (Axis-Shield). Сывороточный уровень фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определен иммуноферментным методом (метод ELISA, производитель — Bender Medsystems).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде M±m, где M — среднее, m — стандартная

ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по составу, основным клиническим характеристикам.

Терапия азилсартаном обладает явным преимуществом перед другими БРА по выраженности гипотензивного эффекта. Замена предшествующей терапии на азилсартан позволила снизить на 22,5% САД и 20,46% диастолического АД (ДАД) в группе исходной терапии валсартаном; на 8,9% САД и 8,54% ДАД в группе исходной терапии телмисартаном, везде p<0,05. Особенно значимые изменения отмечены при переводе с лозартана на азилсартан (-29,05% САД

Таблица 3

Динамика данных СМАД через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|----------------------------|--|------------|--|-------------|--|-------------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| САД среднесут, мм рт.ст. | 137,3±7,51 | 113±4,24 | 154±11,03 | 103,0±18,11 | 147±16,52 | 123,5±12,02 |
| | -17,7% | | -33,12% | | -15,99% | |
| ДАД среднесут, мм рт.ст. | 76,33±8,1 | 64,5±0,71 | 92±8,38 | 67±9,51 | 84,67±6,66 | 76±1,41 |
| | -17,72%* | | -27,17%* | | -10,24%* | |
| САД среднедневн, мм рт.ст. | 137,33±7,51 | 113±4,24 | 162±13,35 | 115±12,96 | 149,67±18,72 | 124,5±12,02 |
| | -17,72%* | | -29%* | | -16,82%* | |
| ДАД среднедневн, мм рт.ст. | 77,67±11,5 | 65±1,41 | 98±10,56 | 69±10,63 | 86,67±7,57 | 77,5±0,71 |
| | -16,31%* | | -29,59%* | | -10,58%* | |
| САД средненочн, мм рт.ст. | 134,33±10,21 | 112,5±2,12 | 135±13,62 | 107±3,19 | 136±12 | 120±11,31 |
| | -16,25%* | | -20,74%* | | -11,76%* | |
| ДАД средненочн, мм рт.ст. | 71,3±3,06 | 63,5±0,71 | 78±5,79 | 57±8,67 | 75±2,65 | 70±1,41 |
| | -10,98%* | | -26,92%* | | -6,67%* | |

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, среднесут — среднесуточный показатель, среднедневн — средний показатель в дневные часы, средненочн — средний показатель в ночные часы.

Таблица 4

Динамика вариабельности в течение суток САД и ДАД через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|-----------------------------------|--|-----------|--|---------|--|-----------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| Вариабельность САД сут, мм рт.ст. | 14,3±2,52 | 10,5±2,12 | 29±6,02 | 15±3,17 | 18±2,65 | 15,5±0,71 |
| | -26,73%* | | -48,28%* | | -13,89%* | |
| Вариабельность ДАД сут, мм рт.ст. | 9,67±3,00 | 8,5±2,12 | 17±3,75 | 11±7,96 | 12±1,73 | 11±1,41 |
| | -12,1%* | | -35,29%* | | -8,33%* | |

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: вариабельность САД сут — среднесуточная вариабельность систолического артериального давления, вариабельность ДАД сут — среднесуточная вариабельность диастолического артериального давления.

и -18,82% ДАД везде $p < 0,05$) (табл. 2). У 92%, 86% и 64% в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном достигнут целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст.

Замена предшествующей гипотензивной терапии другими БРА на азилсартан обеспечивает положительную динамику показателей СМАД. Наибольшее снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных САД и ДАД достигнуто у пациентов, ранее принимавших лозартан 100 мг/сут. (-33,12% и -27,17%; -29% и -29,59%; -20,74% и -26,92%, соответственно, $p < 0,05$). В группе предшествующей терапии валсартаном и телмисартаном изменения также положительны: снижение среднесуточных САД/ДАД составило 17,7% и 15,5% ($p < 0,05$); 15,99% и 10,24% ($p < 0,05$), соответственно; снижение среднедневных САД и ДАД — 17,72% и 16,31% ($p < 0,05$); 16,82% и 10,58% ($p < 0,05$). Средненочные показатели САД и ДАД уменьшились на 16,25% и 10,98%

в группе валсартана ($p < 0,05$), на 11,76% и 6,67% в группе телмисартана ($p < 0,05$) (табл. 3).

Терапия азилсартаном выигрывает по степени контроля над среднесуточной вариабельностью САД и ДАД, особенно в группе исходной терапии лозартаном (-42,28% и -35,29%, соответственно, $p < 0,05$) (табл. 4).

В таблице 5 представлена динамика показателей, характеризующих ригидность артериальной стенки сосудов эластичного и мышечного типа в процессе исследования. Перевод пациентов на терапию азилсартаном позволил снизить СПВ на 24,56% в группе валсартана ($p < 0,05$), на 21,57% в группе лозартана ($p < 0,05$) и на 24,92% в группе телмисартана ($p < 0,05$); снижение индекса аугментации составило 20,69%, 28,87% и 14,29% ($p < 0,05$), соответственно. На терапии азилсартаном достоверно уменьшились и показатели центральной гемодинамики: центральное

Таблица 5

Динамика показателей эластических свойств артериальной стенки и центральной гемодинамики через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|---|--|------------|--|----------|--|----------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| цСАД, мм рт.ст. | 123,33±19,6 | 112,5±0,71 | 158±33,6 | 117±2,83 | 134±12,71 | 118±41,4 |
| | -8,78%* | | -25,95%* | | -11,94%* | |
| цПД, мм рт.ст. | 45,33±15,82 | 37±2,83 | 61,67±14,68 | 37±4,7 | 51±12,83 | 41±9,5 |
| | -18,38%* | | -40%* | | -19,6%* | |
| ИА, % | 29±7 | 23±2,83 | 32,33±10,69 | 23±9,9 | 28±2,83 | 24±4,58 |
| | -20,69%* | | -28,87%* | | -14,29%* | |
| СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с | 11,33±2,97 | 8,55±1,77 | 10,2±1,51 | 8±2,14 | 9,19±1,77 | 6,9±2,65 |
| | -24,56%* | | -21,57%* | | -24,92%* | |

Примечание: * — $p < 0,05$, # — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ## — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ### — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: цСАД — центральное (аортальное) систолическое артериальное давление, цПД — центральное пульсовое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке.

Таблица 6

Динамика уровня адипокинов через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|-----------------------|--|-----------|--|------------|--|------------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| Лептин, нг/мл | 21,3±4,88 | 19,3±3,8 | 10,6±4,67 | 9,12±1,13 | 10,5±3,81 | 8,8±0,85 |
| | -9,39%* | | -13,96%* | | -16,19%* | |
| вчСРБ, мг/л | 1,8±0,79 | 1,4±0,42 | 4,3±0,74 | 3,4±0,97 | 0,8±0,12 | 0,71±0,76 |
| | -22,22%* | | -20,93%* | | -11,25%* | |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 8,93±1,2 | 6,35±0,9 | 6,23±0,91 | 5,85±1,02 | 2,7±0,2 | 2,3±0,89 |
| | -28,92%* | | -6,15%* | | -14,81%* | |
| ФНО-α, пг/мл | 6,8±1,96 | 6,47±0,54 | 7,97±1,99 | 7,05±0,64 | 9,3±3,54 | 6,3±1,2 |
| | -4,85%* | | -11,51%* | | -32,26%* | |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 10,79±3,43 | 9,05±2,54 | 11,57±3,4 | 11,15±0,28 | 17,02±2,54 | 16,36±1,58 |
| | -16,13%* | | -3,7%* | | 3,88%* | |
| Адипонектин, мкг/мл | 3,8±1,21 | 4,06±0,22 | 3,1±0,87 | 3,4±0,11 | 4,2±0,35 | 4,39±0,12 |
| | +6,9%* | | +8,1%* | | +4,7%* | |

Примечание: * — $p < 0,05$, # — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ## — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ### — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

САД (цСАД) на 8,78%, 25,95% и 11,94%, центральное АД (цПД) на 18,38%, 40% и 19,6% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном.

Терапия азилсартаном имеет преимущества перед другими сартанами с позиции влияния на уровень адипокинов и интенсивность неинфекционного воспаления. В ходе исследования в группах исходной терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном выявлено снижение уровня лептина на 9,39%, 13,96%, 16,19% ($p < 0,05$); высокочувствительного СРБ (вчСРБ) на 22,22%, 20,93%, 11,25% ($p < 0,05$); ИЛ-6 на 28,92%, 6,15%, 14,81% ($p < 0,05$); ФНО-α на 4,85%, 11,51%, 32,26% ($p < 0,05$); гомоцистеина на 16,13%, 3,7%, 3,88% ($p < 0,05$). Повышение уровня адипонектина составило 6,9%, 8,1% и 4,7%, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 6).

Помимо положительного влияния на уровень адипокинов и воспалительных маркеров, азилсартан обладает таким преимуществом перед другими представителями БРА, как снижение инсулинорезистентности, улучшение углеводного и липидного обмена. Перевод пациентов с терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном на азилсартан ассоциирован со снижением уровня гликемии натощак и индекса НОМА на 5,23% и 22,53%, 7,5% и 11,63%, 7,2% и 8,7% ($p < 0,05$), соответственно. После перевода пациентов на азилсартан отмечено снижение уровня триглицеридов на 4,73%, 6,19% и 5,1% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии вал-, ло- и телмисартаном, уровня

Помимо положительного влияния на уровень адипокинов и воспалительных маркеров, азилсартан обладает таким преимуществом перед другими представителями БРА, как снижение инсулинорезистентности, улучшение углеводного и липидного обмена. Перевод пациентов с терапии валсартаном, лозартаном и телмисартаном на азилсартан ассоциирован со снижением уровня гликемии натощак и индекса НОМА на 5,23% и 22,53%, 7,5% и 11,63%, 7,2% и 8,7% ($p < 0,05$), соответственно. После перевода пациентов на азилсартан отмечено снижение уровня триглицеридов на 4,73%, 6,19% и 5,1% ($p < 0,05$) в группах исходной терапии вал-, ло- и телмисартаном, уровня

Таблица 7

Динамика “метаболических” показателей через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|---------------------------------|--|-------------|--|-----------|--|-----------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| Индекс НОМА | 6,07±0,44 | 4,7±0,38 | 4,3±0,61 | 3,8±0,42 | 2,3±0,38 | 2,1±0,27 |
| | -22,53%* | | -11,63%* | | -8,7%* | |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 6,12±0,7 | 5,8±0,57 | 5,95±0,29 | 5,5±0,11 | 6,9±1,57 | 6,4±0,69 |
| | -5,23%* | | -7,5%* | | -7,2%* | |
| ОХС, ммоль/л | 6,4±1,26 | 5,84±0,69 | 6,04±2,1 | 5,58±0,55 | 6,31±0,69 | 5,86±0,85 |
| | -8,61%* | | -7,48%* | | -7,13%* | |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,39±0,96 | 4,13±0,51 | 4,82±0,71 | 4,51±1,53 | 4,1±0,51 | 3,89±0,21 |
| | -5,94%* | | -6,4%* | | -5,12%* | |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,51±0,37 | 1,52±0,12 | 1,25±0,07 | 1,29±0,24 | 1,52±0,63 | 1,59±0,37 |
| | +0,66% | | +3,2% | | +4,6% | |
| ТГ, ммоль/л | 1,9±0,86 | 1,81±0,4 | 2,05±0,35 | 1,92±0,18 | 1,56±0,8 | 1,48±0,36 |
| | -4,73%* | | -6,19%* | | -5,1%* | |
| МК, мкмоль/л | 367±38,43 | 306,5±41,72 | 358±75,66 | 339±41,3 | 361±34,18 | 323±15,66 |
| | -16,49%* | | -5,31%* | | -10,5%* | |

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, МК — мочевая кислота.

Таблица 8

Динамика антропометрических показателей через 24 нед. терапии азилсартаном

| Показатель | Группа валсартан → азилсартан [#] | | Группа лозартан → азилсартан ^{##} | | Группа телмисартан → азилсартан ^{###} | |
|------------------------------|--|-------------|--|------------|--|------------|
| | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. | Исходно | 24 нед. |
| Вес, кг | 93,35±17,91 | 85,65±13,65 | 85,43±12,81 | 73,5±10,57 | 90,3±13,63 | 88,7±19,66 |
| | -8,25%* | | -13,97%* | | -1,68% | |
| ИМТ, кг/м ² | 31,16±5,56 | 28,7±6,07 | 30,34±3,39 | 28,81±2,83 | 29,67±4,77 | 29,17±5,5 |
| | -7,65% | | -5,09%* | | -1,69% | |
| ОТ, см | 98,3±12,1 | 94,55±8,38 | 95,5±3,54 | 93,5±3,71 | 95±12,35 | 93±3,98 |
| | -3,81%* | | -2,09% | | -2,11% | |
| ОБ, см | 112,5±19,22 | 107,15±6,36 | 103,0±12,8 | 99,5±2,12 | 100±11,39 | 99±12,82 |
| | -4,76% | | -3,4%* | | -0,99% | |
| % жировой ткани | 41,6±8,1 | 40,72±4,53 | 39,9±7,39 | 37,4±6,9 | 41,2±7,37 | 38,6±8,51 |
| | -2,11%* | | -6,27%* | | -6,31%* | |
| % висцеральной жировой ткани | 14±3,06 | 12,67±2,83 | 13,67±4,62 | 12,74±1,41 | 11±3,73 | 11±8,61 |
| | -9,5% | | -6,83% | | 0% | |

Примечание: * — $p < 0,05$, [#] — группа пациентов, ранее получавших валсартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{##} — группа пациентов, ранее получавших лозартан, и переведенных на азилсартана медоксомил, ^{###} — группа пациентов, ранее получавших телмисартан, и переведенных на азилсартана медоксомил.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

общего холестерина на 8,61%, 7,48% и 7,13% ($p < 0,05$). Позитивно изменился и уровень мочевой кислоты сыворотки крови (табл. 7).

Важным результатом перевода пациентов на терапию азилсартаном является улучшение целого ряда антропометрических показателей, включая прогностически важные ИМТ, окружность талии, а также содержание жировой и висцеральной жировой ткани по данным импедансометрии (табл. 8).

Обсуждение полученных результатов

Достижение целевого АД — одна из важнейших задач гипотензивной терапии. Проведенное исследование показано, что применение азилсартана позволяет достичь целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, ранее принимавших другие сартаны. Полученные в ходе проведенного исследования результаты о преимуществе азилсартана перед другими представителями блокаторами



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁴



эдарби[®]
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, олмесартан.

**Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.
2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.
3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.
4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби[®]. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби[®] принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби[®] возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби[®] следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби[®]. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**
№ RU/EDA/0618/0018



РААС в снижении АД у пациентов с АГ 1-2 согласуются с данными ряда авторов. Мощный гипотензивный эффект азилсартана продемонстрирован ранее в сравнении с рамиприлом [10, 11], валсартаном [12], олмесартаном [13, 14], кандесартаном [15]. Основой такого успеха можно считать молекулярную особенность азилсартана — максимальное среди БРА II сродство к рецептору ангиотензина II подтипа 1 [16].

При детальном анализе было выявлено, что азилсартан в меньшей степени снижал вес, ИМТ, индекс НОМА, вчСРБ, % висцеральной жировой ткани и повышал адипонектин при переводе пациентов с телмисартана, чем с лосартана и валсартана, что может быть объяснено уже реализованным за 6 мес. предшествующего лечения влиянием телмисартана на PPAR γ -рецепторы. Однако и на этом фоне азилсартан все равно оказывал дополнительные положительные эффекты.

Из класса БРА только азилсартан и телмисартан обладают наибольшей липофильностью, что принципиально важно при использовании у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, поскольку реализуется блокада тканевой РААС, подавление синтеза адипоцитами ангиотензина-II.

Азилсартан обладает целым рядом эффектов, обеспечивающих его преимущество у пациентов с АГ, избыточной массой тела, ожирением. Во многих выполненных доклинических исследованиях получены убедительные данные о способности азилсартана улучшать эндотелиальную функцию, оказывать противовоспалительное и антифиброгенное действие, повышать чувствительность тканей к инсулину [17]. Клинически значимыми следует считать полученные в ходе обсуждаемого исследования данные о достоверном снижении на фоне применения азилсартана уровня провоспалительных адипокинов — вчСРБ, лептина, ФНО- α , ИЛ-6. Особо следует отметить прирост уровня адипонектина на фоне терапии азилсартаном, что является важным фактором преодоления эндотелиальной дисфункции и ангиопротекции. Причем подобное преимущество у азилсартана сохраняется даже перед телмисартаном. Возможность азилсартана подавлять воспаление, снижать уровень воспалительных цитокинов реализуется даже у пациентов с ревматоидным артритом. Добавление азилсартана к базисной терапии метотрексатом позволило достоверно снизить уровень СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , что привело к расширению повседневной активности пациентов [18]. Аналогично в исследовании с базисным препаратом этанерцептом при комбинации с азилсартаном наблюдали достоверное уменьшение сывороточного уровня СРБ, скорости оседания эритроцитов, снижение функционального дефицита пациентов с ревматоидным артритом [19].

Подавление воспаления на фоне азилсартана неразрывно связано с его способностью блокировать РААС (предотвращать провоспалительное действие ангиотензина-II), а также свойством γ PPAR-агонизма [20]. Многочисленными исследованиями показано, что PPAR γ экспрессированы в нейтрофилах и подавляют их воспалительную миграцию и инфильтрацию в зону воспаления [21]. Модуляция PPAR γ приводит к ремоделированию жировой ткани (снижая концентрацию свободных жирных кислот и увеличивая экспрессию адипонектина, который повышает чувствительность тканей к инсулину), уменьшению дислипидемии, улучшению эластических свойств артериальной стенки, снижению альбуминурии. Следует помнить, что PPAR γ играют важную роль и в дифференцировании преадипоцитов в адипоциты, поэтому применение таких агонистов PPAR γ , как тиазолидиндионов, сопряжено с прогрессированием гиперпластического ожирения [22]. Азилсартан, являясь также агонистом PPAR γ , может нивелировать влияние активации PPAR γ на увеличение веса и параллельно с этим сохранять позитивный метаболический эффект [23]. Азилсартан уменьшает массу жировой ткани и размер адипоцитов, повышает экспрессию генов PPAR γ и адипонектина независимо от влияния препарата на уровень АД и уровень инсулина в плазме крови [24].

В данном исследовании наблюдалось достоверное улучшение таких метаболических показателей, как уровень гликемии натощак, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также снижение индекса инсулинорезистентности, при замене исходной терапии валсартаном, лозартаном или телмисартаном на азилсартан. Благоприятный метаболический профиль терапии исследования ожидаемо обеспечил тенденцию к улучшению антропометрических показателей пациентов — снижение ИМТ, массы тела, содержания жировой ткани.

Назначение азилсартана пациентам с АГ на фоне инсулинорезистентности, ожирения позволяет реализовать еще одну важную фармакологическую стратегию — ангиопротекцию. Целевой уровень АД, положительная динамика статуса малоинтенсивного воспаления, благоприятные метаболические эффекты привели к достоверному улучшению эластических свойств артериальной стенки сосудов различного калибра — в исследовании наблюдали снижение как СПВ, так и индекса аугментации, а также уменьшение центрального АД.

Заключение

1. Назначение азилсартана пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне терапии другими БРАII, обеспечивает дополнительное снижение АД до целевого уровня.

2. Азилсартан обеспечивает улучшение показателей эластичности сосудов.

3. Терапия азилсартаном способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулино-резистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА II.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;4(132):7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;4(132):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Fernandez-Alfonso MS, et al. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *International Journal of Endocrinology.* 2013. Article ID 402053. doi:10.1155/2013/402053.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol.* 2014;1(105):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;1(105):7-94. doi:10.1093/euroheartj/eh1151.
- Miyata M, Ikeda Y, Nakamura S, et al. Effects of valsartan on fibrinolysis in hypertensive patients with metabolic syndrome: the KACT-MetS Study. *Circ J.* 2012;76:843-51. doi:10.1253/circj.CJ-12-0153.
- Shishido T, Konta T, Nishiyama S, et al. Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and CRP in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(2):117-23. doi:10.3109/10641963.2010.531837.
- Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005;28:757-8. doi:10.2337/diacare.28.3.757.
- Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation.* 2004;110:1103-7. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E.
- Kajija T, Ho C, Wang J, et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens.* 29:2476-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32834c46fd.
- Bramlage P, Schmieder RE, Gitt AK. The renin-angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in clinical trials versus routine practice: insights from the prospective EARLY registry. *Trials.* 2015;16:581. doi:10.1186/s13063-015-1100-8.
- Bonner G, Bakris GL, Sica D. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27:479-86. doi:10.1038/jhh.2013.6
- Sica D, White WB, Weber MA. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
- Bakris G, Sica D, Weber M. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2011;13:81-88. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
- White W, Weber M, Sica D. Effects of the angiotensin receptor block azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension.* 2011;57:413-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35:552-8. doi:10.1038/hr.2012.8.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M. *In vitro* antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336:801-8. doi:10.1124/jpet.110.176636.
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front. Pharmacol.* 2016;7:235. doi:10.3389/fphar.2016.00235.
- Naza Mohammed Ali Mahmood, Saad Abdulrahman Hussain, Hawar Ali Ehsan Kaka Khan. Azilsartan as (add-on) treatment with methotrexate improves the disease activity of rheumatoid arthritis. *BioMed Research International.* 2018, article ID 7164291. doi:10.1155/2018/7164291.
- Naza Mohammed Ali Mahmood, Hussain SA, Mirza RR. Azilsartan improves the effects of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:1379-85. doi:10.2147/TCRM.S174693.
- Kurtz T W. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertension Research.* 2009;32:826-34. doi:10.1038/hr.2009.135
- Hirabara SM, Gorjão R, Vinolo MA. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. *J Biomed Biotechnol.* 2012;379024. doi:10.1155/2012/379024.
- Janesick A. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research (Part C).* 2011;93:34-50. doi:10.1002/bdrc.20197.
- Kusumoto K, Igata H, Ojima M. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur.J.Pharmacol.*2011;669:84-93. doi:10.1016/j.ejphar.2011.07.014.
- Volpe M. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integrated Blood Pressure Control.* 2012;5:19-25. doi:10.2147/IBPC.S13784.

Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ

Кузьменко Н. В.^{1,2}, Плисс М. Г.^{1,2}, Цырлин В. А.¹

Во многих клинических исследованиях показана сезонная динамика артериального давления (АД), которую большинство авторов объясняют сезонными колебаниями температуры воздуха. Однако факт того, что в условиях современного урбанизированного общества влияние на человека температуры воздуха на улице минимизировано, как и то, что сезонная динамика АД наблюдается и в тропическом климате, противоречит данному утверждению. Известно, что сезонной динамике также подвержены длина дня, атмосферное давление, относительная влажность воздуха, геомагнитная активность. В исследованиях показано, что флуктуации этих метеорологических факторов могут вызвать сдвиги уровня АД.

Цель. С помощью мета-анализа результатов исследований, проведенных в разных климатических зонах (от субарктической до тропической) и посвященных сезонной динамике АД, выяснить какие метеорологические условия чаще всего соответствовали ежегодному максимуму АД, а какие ежегодному минимуму АД.

Материал и методы. Были отобраны 15 публикаций, посвященных изучению сезонной динамики артериального давления и сезонным обострениям артериальной гипертензии в 21 регионе Северного полушария Земного шара.

Результаты. В результате анализа метеорологических факторов было подтверждено, что, помимо температуры воздуха, сезонной динамике подвержены и другие факторы (атмосферное давление, относительная влажность воздуха, парциальная плотность кислорода в воздухе). Не было обнаружено корреляции между амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха и амплитудой сезонных колебаний АД. Кроме того, амплитуда цирканнуальных колебаний АД была больше в регионах с четкой сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления, по сравнению с регионами, в которых среднемесячная величина атмосферного давления не имела четкой сезонной динамики, а сезонным колебаниям была подвержена вариабельность атмосферного давления. Также в некоторых регионах сезонный максимум АД совпадал с высокой геомагнитной активностью.

Заключение. В итоге, по результатам мета-анализа можно сделать вывод, что сезонные колебания уровня АД не являются реакцией сердечно-сосудистой системы на сезонную динамику только температуры воздуха. Скорее всего, сезонные колебания АД вызываются изменениями всех метеорологических факторов, имеющих сезонную динамику.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):80–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93>

Ключевые слова: артериальное давление, сезон, температура воздуха, атмосферное давление, относительная влажность воздуха, геомагнитная активность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кузьменко Н. В.* — к.б.н., с.н.с. отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, с.н.с. лаборатории биофизики кровообращения, ORCID: 0000-0001-6027-7325, Плисс М. Г. — к.м.н., зав. отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, зав. лабораторией биофизики кровообращения, ORCID: 0000-0002-1515-1616, Цырлин В. А. — д.м.н., г.н.с. отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ORCID: 0000-0002-7767-8560.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nat.kuzmenko2011@yandex.ru

АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, pO_2 — парциальная плотность кислорода.

Рукопись получена 10.11.2018
 Рецензия получена 27.12.2018
 Принята к публикации 14.01.2019



The dependence of circannual dynamics of blood pressure on seasonal fluctuations of meteorological and heliophysical factors. Meta-analysis

Kuzmenko N. V.^{1,2}, Pliss M. G.^{1,2}, Tsyrlin V. A.¹

Many clinical studies have shown seasonal dynamics of blood pressure (BP), which most authors attribute to seasonal variations in air temperature. However, the fact that in the conditions of modern urban society the influence on the person of air temperature on the street is minimized, as well as the fact that the seasonal dynamics of BP is observed and in a tropical climate contradict this statement. It is known, that the length of the day, the atmospheric pressure, the relative humidity, geomagnetic activity are subject to seasonal dynamics. Studies have shown that fluctuations in these meteorological factors can cause change in blood pressure.

Aim. To use meta-analysis of the results of studies, conducted in different climatic zones (from subarctic to tropical) and devoted to seasonal dynamics of BP, to determine which meteorological conditions most often corresponded to the annual maximum of BP and which to the annual minimum of BP.

Material and methods. We selected 15 publications about seasonal dynamics of BP and seasonal exacerbations of arterial hypertension in 21 regions of the Northern Hemisphere of the Earth.

Results. We confirmed that, in addition to air temperature, other factors are also subject to seasonal dynamics (atmospheric pressure, relative humidity, partial oxygen density in the air). No correlation was found between the amplitude of

seasonal fluctuations in air temperature and the amplitude of seasonal fluctuations in BP. In addition, the amplitude of circannual blood pressure fluctuations was greater in regions with a clear seasonal dynamics of the average monthly atmospheric pressure, compared with regions in which this parameter does not have a clear seasonal dynamics. Also, in some regions, the seasonal maximum of BP coincided with high geomagnetic activity.

Conclusion. According to the results, we concluded that seasonal fluctuations of BP are not a reaction of the cardiovascular system to seasonal dynamics of air temperature only. Most likely, seasonal fluctuations of BP are caused by changes in all meteorological factors that have seasonal dynamics.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):80–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93>

Key words: blood pressure, season, air temperature, atmospheric pressure, relative humidity, geomagnetic activity.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Известно, что для обострений сердечно-сосудистых заболеваний характерна сезонная динамика с максимумом в холодный сезон. Это в том числе связано с сезонными колебаниями величины артериального давления (АД), которые большинство исследователей объясняют сезонной динамикой температуры воздуха [1, 2]. Показано, что уровень АД повышается зимой и понижается летом. Такой факт установлен в большом количестве клинических исследований, проведенных как в Северном, так и в Южном полушарии, с участием как нормотензивных, так и гипертензивных субъектов [1-5]. Рассуждая о возможном механизме подъема АД зимой, некоторые исследователи сообщают об увеличении уровня катехоламинов в крови в это время года [1, 2, 6, 7]. Предполагается, что низкие температуры вызывают усиление активности симпатической нервной системы. Также есть мнение об эндотелин-зависимых механизмах угнетения вазодилатации при воздействии холода [2]. Снижение АД летом связывают с повышенным потоотделением в жаркую погоду, которое приводит к гиповолемии и увеличению экскреции натрия [1].

Хотя взаимосвязь между понижением температуры воздуха и повышением уровня АД была установлена в экспериментальных исследованиях [8], существуют факты, которые противоречат утверждению о ведущем влиянии температуры воздуха на сезонную динамику АД. Во-первых, в условиях современного урбанизированного общества воздействие на людей такого метеорологического фактора, как температура воздуха на улице минимизировано. К тому же исследования показали, что наличие центрального отопления не отменяет сезонных колебаний АД [9]. Во-вторых, сезонная динамика АД наблюдается и в областях с очень мягкими зимами, например, в Израиле [10], Греции [11], на юге Китая [9], и в регионах с холодными зимами, например, в европейской части России [12], на Дальнем Востоке России (г. Магадан) [13]. В то же время, в регионах с суровыми морозными зимами, г. Сургут (Россия) и г. Оулу (Финляндия), пики обострений артериальной гипертензии смещены на осень и весну [14, 15]. В-третьих, известно, что в ночное время АД существенно снижается [16], хотя ночью холоднее, чем днем. В-четвертых, была выявлена цирканнуальная динамика АД в исследованиях на добровольцах при измерении АД в домашних условиях при постоянной комнатной температуре, по утрам до выхода на улицу [17]. Кроме того, в экспериментах на крысах в стандартных лабо-

раторных условиях также наблюдались сезонные колебания АД [18].

Смена сезонов, прежде всего, сопровождается изменением длины дня. В исследованиях, проведенных в Швеции с участием офисных служащих, ведущих обычный для этой социальной группы образ жизни и активно использующих искусственное освещение, была показана сезонная динамика уровня мелатонина в слюне с максимумом зимой [19]. Многие авторы сообщают о гипотензивном действии мелатонина [20], но некоторые исследователи наблюдали повышение АД при приеме пациентами мелатонина [21]. Свое действие мелатонин реализует через MT1 и MT2 мембранные рецепторы, связанные с G белками, и обнаруженные практически во всех системах органов, в том числе, и сердечно-сосудистой системе. MT1 и MT2 рецепторы были найдены в желудочках сердца, аорте и артериях. Активация Gαq-белка MT1 рецепторов способствует вазоконстрикции, активация Gαi-белка MT1 и MT2 рецепторов способствует вазодилатации [20]. Экспериментальные исследования на крысах показали, что смена светового режима “12 часов день:12 часов ночь” на режим “8 часов день:16 часов ночь” приводит к снижению уровня АД [22].

Известно, что такие метеорологические факторы как атмосферное давление и относительная влажность воздуха тоже имеют сезонную динамику. Годовая динамика среднесуточной величины атмосферного давления обычно обратно коррелирует с сезонной динамикой среднесуточной температуры воздуха, поскольку зимой над охлажденной земной поверхностью создаются условия благоприятные для повышения атмосферного давления, а летом при прогревании земной поверхности — условия для понижения атмосферного давления [23]. К тому же, вариабельность атмосферного давления максимальна зимой и минимальна летом [18, 23, 24]. Это связано с тем, что зимой суша остывает быстрее, чем море. В связи с этим зимой между сушей и морем возникает большой перепад атмосферного давления, что вызывает более частое чередование циклонов и антициклонов. Также сезонная динамика характерна для влажности воздуха и зависит от особенностей климата территории: континентальный, морской, муссонный [23]. Сезонные колебания температуры воздуха, атмосферного давления и влажности воздуха определяют сезонную динамику парциальной плотности кислорода в воздухе (ρ_{O_2}). Известно, что ρ_{O_2} прямо пропорционально атмосферному давлению за вычетом



Рис. 1. Блок-схема в соответствии с Рекомендационными предписаниями для системных обзоров и мета-анализов (<http://prisma-statement.org/>).

парциального давления водяного пара и обратно пропорционально температуре воздуха [25]. Расчеты Овчаровой В. Ф. показали, что pO_2 в воздухе максимальна зимой и минимальна летом [26]. В исследованиях была установлена взаимосвязь между увеличением количества обострений сердечно-сосудистых заболеваний и колебаниями pO_2 , вызванными изменением характера погоды [27, 28]. Кроме того, с помощью пульсовой оксиметрии была обнаружена прямая корреляция между среднесуточным значением атмосферного давления и кислородной сатурацией гемоглобина [29]. Ультразвуковые исследования сонных и позвоночных артерий показали сужение этих сосудов у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии в дни, когда атмосферное давление было выше 758 мм рт.ст. [30].

Сезонная динамика установлена и для геомагнитной активности. Расчеты показали, что зимой среднее значение ежедневного планетарного индекса геомагнитной активности ниже, чем летом [18, 31]. Кроме того, известно, что геомагнитные бури являются более интенсивными и более многочисленными во время равноденствий, чем во время солнцестояний. Данное явление объясняют ориентацией оси геомагнитного диполя относительно плоскости эклиптики в момент равноденствий, благодаря которому максимальное количество ионизированных частиц от Солнца достигают ионосферы Земли [32-34].

В ряде исследований обнаружено, что геомагнитные возмущения оказывают влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы и могут вызывать подъем уровня АД [35].

К настоящему времени в различных климатических зонах (от субарктической до экваториальной) проведены многочисленные исследования, посвященные сезонной динамике артериального давления. Цель настоящей работы сопоставить результаты этих исследований с сезонной динамикой длины дня, температуры воздуха, атмосферного давления, относительной влажности воздуха, парциальной плотности кислорода и геомагнитной активности в регионах, где проводились исследования; на основе данных мета-анализа сделать вывод о влиянии исследуемых метеорологических факторов на уровень артериального давления.

Материал и методы

Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed и Scopus. Было найдено 287 статей, связанных с изучением сезонной динамики АД у людей. Для мета-анализа были отобраны 15 публикаций, посвященных изучению сезонной динамики артериального давления и сезонным обострениям артериальной гипертензии в 21 регионе Северного полушария Земного шара (рис. 1). В таблице 1 представлены регионы в порядке убывания географической широты.

В исследование были включены работы, охватывающие все 4 сезона (зима, весна, лето, осень). Публикации, в которых сравнивались только зима и лето или теплый и холодный сезон в мета-анализ не включались. Анализировались работы с участием как нормотензивных добровольцев, так и пациентов с артериальной гипертензией, не осложненной другими серьезными патологиями (диабет, почечная недостаточность и т.д.), без и с антигипертензивной терапией. При отборе работ для мета-анализа пол и возраст пациентов не учитывался. Исключались исследования, проведенные на эмигрантах, сезонных рабочих и т.п., в которых процессы адаптации к новым климатическим условиям могли отразиться и на цирканнуальной динамике функционирования сердечно-сосудистой системы. Публикации отбирались с учетом высоты над уровнем моря места проведения исследований. Результаты, полученные в регионах с горным климатом, в анализ не включались. Также не использовались работы, в которых не была четко указана локализация места проведения исследований.

Исследование сезонной динамики метеорологических факторов. Для исследования сезонных изменений температуры воздуха и атмосферного давления воздуха были использованы архивные данные, представленные на сайте <https://www.gismeteo.ru/> [47]. Архивные данные содержит информацию обо всех

Таблица 1

Краткая информация о публикациях, включенных в мета-анализ

| Место проведения исследований (город, страна, географические координаты, высота над уровнем моря) | Максимальная амплитуда межсезонных колебаний САД (мм рт.ст.), объект исследований (наличие гипертензии, средний возраст пациентов), сезон ежегодного максимума САД, информация об АГТ | Период проведения исследований, публикация (автор, год) |
|---|---|---|
| Оулу, Финляндия, 65°01'с.ш. 25°28'в.д., 15 м н/м | 17 мм рт.ст. — Г (61 год), осень и весна, нет информации об АГТ | 1976-1979, Simo Nayha, 1985 [15] |
| Сыктывкар, Россия, 61°40'с.ш. 50°49'в.д., 172 м н/м | 3 мм рт.ст. — Н (28-46 лет.), зима | 2007-2011, Sukhanova IV, et al., 2014 [13] |
| Магадан, Россия, 59°34'с.ш. 150°48'в.д., 70 м н/м | 4 мм рт.ст. — Н (27-47 лет), зима | 2007-2011, Sukhanova IV, et al., 2014 [13] |
| Лодзь, Польша, 51°54'с.ш. 19°28'в.д., 214 м н/м | 1 мм рт.ст. — Г (18-90 лет), с АГТ | 2009-2012, Kamiński M, et al., 2016 [36] |
| Людвигсхафен-на-Рейне, Германия, 49°с.ш. 8°26'в.д., 96 м н/м | 8 мм рт.ст. — Г (71 год), весна, нет информации об АГТ | 2006-2010, Palm F, et al., 2013 [37] |
| Дижон, Франция, 47°19'с.ш. 5°02'з.д., 245 м н/м | 8 мм рт.ст. — Г (74 года), зима, с АГТ | 1999-2002, Alperovitch A, et al., 2009 [38] |
| Харбин, Китай, 45°45'с.ш. 126°в.д., 150 м н/м | 7 мм рт.ст. — Г (61 год), осень и весна, с и без АГТ | 2004-2008, Ling Yang, et al., 2015 [9] |
| Бордо, Франция, 44°50'с.ш. 0°34'з.д., 6 м н/м | 10 мм рт.ст. — Г (74 года), зима с АГТ | 1999-2002, Alperovitch A, et al., 2009 [38] |
| Монпелье, Франция, 43°36'с.ш. 3°52'з.д., 60 м н/м | 5 мм рт.ст. — Г (74 года), зима, с АГТ | 1999-2002, Alperovitch A, et al., 2009 [38] |
| Буффало, Нью-Йорк, США, 42°54'с.ш. 78°50'з.д., 191 м н/м | 0 мм рт.ст. — Н (40 лет) | Период неизвестен, Radke KJ, et al., 2010 [39] |
| Жирона, Испания, 41°59'с.ш. 2°49'з.д., 70 м н/м | 4 мм рт.ст. — Н (51 год), 6 — Г (66 лет), зима, с и без АГТ | 2003-2009, Ponjoan A, et al., 2014 [40] |
| Херши, Пенсильвания, США, 40°16'с.ш. 76°39'з.д., 125 м н/м | 3 мм рт.ст. — Н (29 лет), зима | 2006-2013, Jian Cui, et al., 2015 [41] |
| Сеул, Корея, 37°35'с.ш. 127°00'в.д., 38 м н/м | 9 мм рт.ст. — Г (64 года), зима с АГТ | 2 года, Youn JC, et al., 2007 [42] |
| Циндао, Китай, 36°с.ш. 120°в.д., 0 м н/м | 8 мм рт.ст. — Г (61 год), зима, с и без АГТ | 2004-2008, Ling Yang, et al., 2015 [9] |
| Токио, Япония, 35°41'с.ш. 139°в.д., 44 м н/м | 10 мм рт.ст. — Н (66 лет), зима | 2004-2005, Hayashi T, et al., 2008 [43] |
| Фукуока, Япония, 33°с.ш. 130°в.д., 3 м н/м | 0 мм рт.ст. — Н (24 года) | Период неизвестен, Tsuchihashi T, et al., 1995 [44] |
| Тель-Авив, Израиль, 32°с.ш. 34°48'в.д., 15 м н/м | 31 мм рт.ст. — Г (74 года), зима, с АГТ | 1997-2001, Charach G, et al., 2004 [10] |
| Сучжоу, Китай, 31°с.ш. 120°58'в.д., 5 м н/м | 9 мм рт.ст. — Г (61 год), зима, с и без АГТ | 2004-2008, Ling Yang, et al., 2015 [9] |
| Лудхьяна, Индия, 30°55'с.ш. 75°54'в.д., 260 м н/м | 10 мм рт.ст. — Н (18-40 лет), 17 — Г (>60 лет), зима, нет информации об АГТ | Период неизвестен, Goyal A, et al., 2017 [45] |
| Дели, Индия, 28°42'с.ш. 77°12'в.д., 300 м н/м | 11 мм рт.ст. — Н (18-40 лет), зима | 2006, Sinha P, et al., 2010 [46] |
| Хайкоу, Китай, 20°с.ш. 110°в.д., 14 м н/м | 11 мм рт.ст. — Г (61 год), зима, с и без АГТ | 2004-2008, Ling Yang, et al., 2015 [9] |

Примечание: Г — пациенты с артериальной гипертензией, Н — нормотензивные пациенты.

Сокращения: АГТ — антигипертензивная терапия, САД — систолическое артериальное давление.

днях месяца, для каждого дня зафиксированы утренние и вечерние метеорологические данные. Данные по температуре воздуха отображены в градусах Цельсия (°C). Данные по атмосферному давлению представлены на сайте в виде фактического давления на уровне местности в мм рт.ст., переведены в единицы СИ гПа.

Для каждого региона за период проведения исследований или за 10-летний период (в случае, если точный период проведения исследований не известен или известен, но нет метеорологических данных в архиве), для каждого года помесячно (с января

по декабрь) рассчитывались среднемесячная величина температуры воздуха и атмосферного давления (в гПа), а также стандартное отклонение среднемесячной величины атмосферного давления (в гПа). По величине стандартного отклонения среднемесячной величины атмосферного давления делался вывод о среднемесячной вариабельности атмосферного давления. Затем проводился анализ годовой динамики среднемесячных величин температуры воздуха и атмосферного давления, а также — анализ годовой динамики среднемесячной вариабельности атмосферного давления.

Данные сезонной динамики относительной влажности воздуха были взяты с сайта <http://www.weatherbase.com/> [48].

Проводился анализ сезонной динамики ρO_2 в регионах с разными типами климата. Используя, данные среднемесячных величин атмосферного давления, относительной влажности и температуры воздуха для каждого региона, для каждого месяца рассчитывалась ρO_2 (в $\text{г}/\text{м}^3$) по формуле, выведенной Овчаровой В. Ф. из уравнения Менделеева-Клапейрона [25]:

$$\rho\text{O}_2 = \frac{10^3 \cdot 0,232 (P - e)}{RT},$$

где 0,232 — массовая доля кислорода в воздухе, P — атмосферное давление в Па, e — парциальное давление водяного пара в Па, R — удельная газовая постоянная сухого воздуха 287 Дж/(кг·К), T — температура воздуха в °К.

Парциальное давление водяного пара рассчитывалось по формуле:

$$e = \frac{\varphi P_v}{100},$$

где φ — относительная влажность воздуха в %, P_v — давление насыщенного водяного пара при данной среднемесячной температуре воздуха в Па [49].

В исследованиях Гинзбурга А. С. и др. было показано вполне удовлетворительное соответствие (в пределах 3 $\text{г}/\text{м}^3$, или около 1%) результатов измерения ρO_2 при помощи газоанализаторов и результатов, рассчитанных по формуле Овчаровой В. Ф. [50].

Для установления влияния геомагнитных возмущений на сдвиги годового максимума АД на весну и осень в городах Оулу, Харбин и Людвигсхафен-на-Рейне за периоды 1976-1979гг, 2004-2008гг и 2006-2010гг была рассчитана геомагнитная активность. Данные о геомагнитных возмущениях были взяты с сайта Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н. В. Пушкова (http://www.izmiran.ru/magnetism/magobs/Magnetic_StormCatalog.html) [51], на котором представлена ежемесячная статистика геомагнитных возмущений, выраженная в количестве часов. За данные периоды ежемесячно было рассчитано среднее количество часов умеренных и сильных геомагнитных возмущений.

Исследование сезонной динамики артериального давления. Для мета-анализа были взяты дневные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) из публикаций, включенных в мета-анализ. Рассчитывались сезонные колебания САД и ДАД, а также сезонные изменения САД в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

Исследовалась зависимость амплитуды сезонных колебаний САД (зима-лето) от географической

широты, от амплитуды сезонных колебаний температуры воздуха и парциальной плотности кислорода в воздухе, а также от характера сезонной динамики атмосферного давления. Для анализа отбирались значения САД у пациентов с артериальной гипертензией, поскольку по данным большинства публикаций для этой группы установлены значимые сезонные изменения САД.

Выяснялось, какие метеорологические условия чаще всего соответствовали ежегодному максимуму САД, а какие ежегодному минимуму САД.

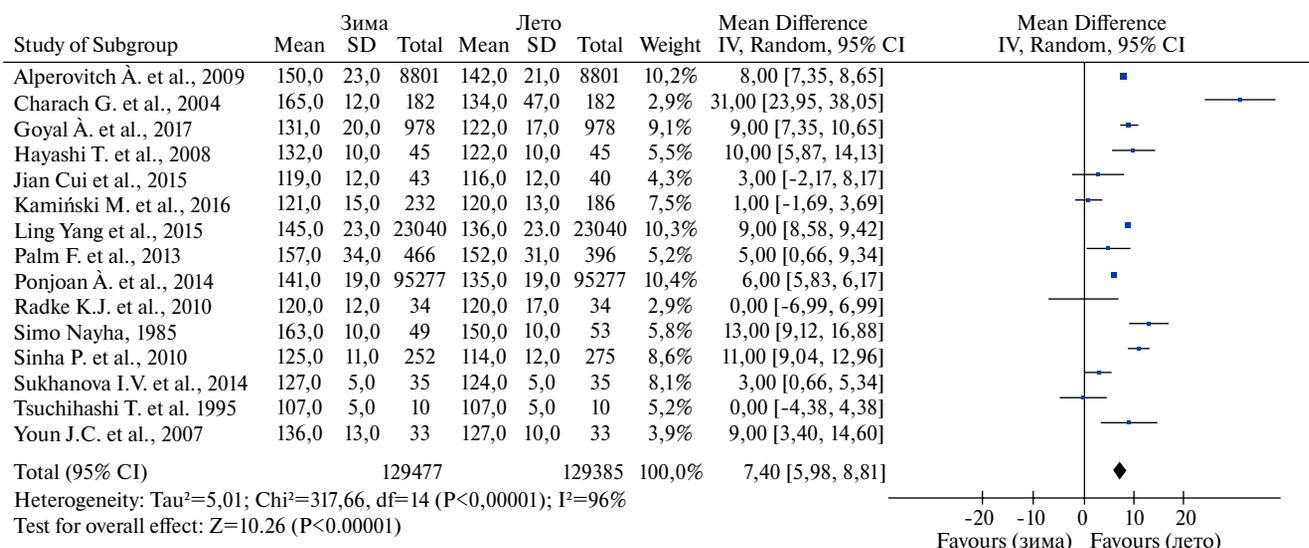
Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных по метеорологическим факторам проводилась с помощью программы Excel 2010, согласно правилам, изложенным в “Наставлении по Глобальной системе обработки данных и прогнозирования” Всемирной метеорологической организации [52]. Результаты исследований представлены в виде “средних значений” в графиках и “среднее значение \pm стандартное отклонение” в тексте.

Мета-анализ был проведен с помощью Statistica 6.0, Excel 2010 и Review Manager 5.3. (Cochrane Library), результаты представлены в виде “forest” диаграмм. В диаграммах: Mean — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Total — количество людей в группе, Weight — средневзвешенный вклад исследования, Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами. Для анализа был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность включенных в мета-анализ исследований устанавливали по критерию I^2 . При низкой степени гетерогенности ($I^2 \leq 25\%$) рекомендуется использовать модель фиксированных эффектов (fixed-effect model), при высокой гетерогенности ($I^2 \geq 75\%$) — модель случайных эффектов (random-effect model) [53]. Chi^2 используется в модели фиксированных эффектов, Tau^2 оценивает связь между дисперсией в модели случайных эффектов. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95%. В тексте данные по САД и ДАД представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Корреляция между признаками устанавливалась при помощи критерия ранговой корреляции Спирмена. Различия и взаимосвязи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование сезонной динамики артериального давления. Из 21 исследованных регионов в 14 наблюдалась существенная сезонная динамика АД. Проведенный мета-анализ показал сезонную динамику САД и ДАД с максимумом зимой и минимумом летом. Однако встречались случаи смещения максимума АД на весну и осень (Оулу, Харбин, Людвигсхафен-на-Рейне) (табл. 1).

Систолическое артериальное давление



Диастолическое артериальное давление

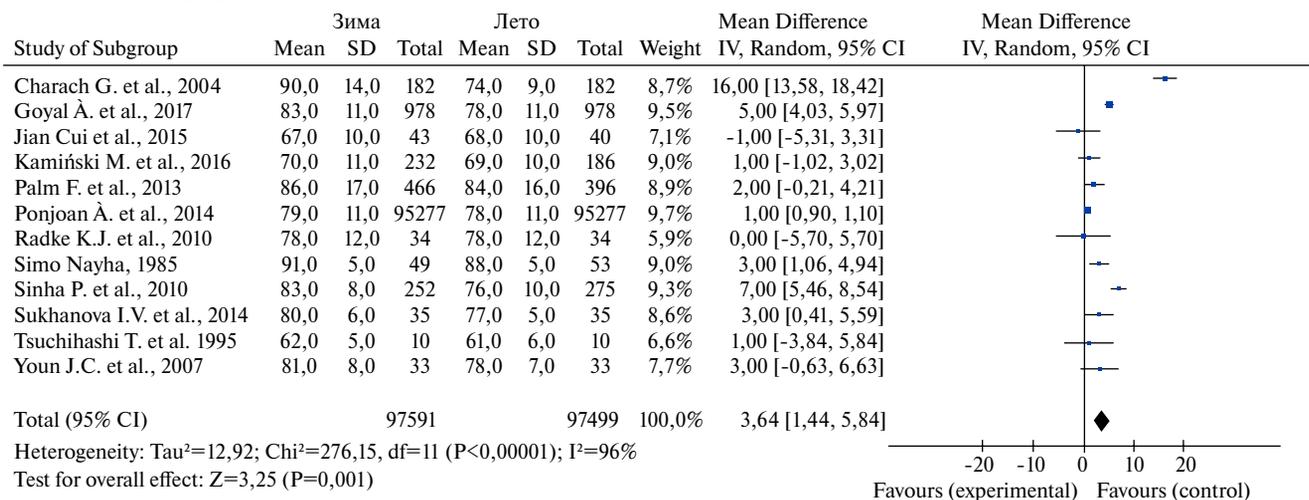


Рис. 2. Сезонная динамика АД.

Амплитуда максимальных сезонных (зима-лето) изменений САД составляла в среднем 7,4 [6,0; 8,8] мм рт.ст., ДАД — 3,6 [1,4; 5,8] мм рт.ст. (рис. 2). У пациентов с артериальной гипертензией сезонные колебания САД были больше, чем у нормотензивных субъектов, 10,7 [8,7; 12,6] мм рт.ст. по сравнению с 5,5 [2,7; 8,3] мм рт.ст., $p=0,003$ (рис. 3). Средний возраст гипертензивных пациентов составлял 67 ± 6 лет, нормотензивных — 38 ± 14 лет.

Антигипертензивная терапия в большинстве случаев не отменяла цирканнуальных колебаний АД, исключением были только исследования в г. Лодзь, где на фоне антигипертензивной терапии у гипертензивных пациентов наблюдался нормальный уровень АД без выраженных сезонных колебаний [36].

Авторы всех исследованных публикаций сообщают об измерениях АД в помещении при комнатной тем-

пературе. Ни в одной из публикаций нет информации об измерениях АД на открытом воздухе или о том, что перед началом регистрации АД пациенты находились продолжительное время вне помещения.

Исследование сезонной динамики температуры воздуха. Были проанализированы регионы, расположенные в субарктической, в умеренной, в субтропической и в тропической климатических зонах. Анализ сезонной динамики температуры воздуха показал, что в исследуемых регионах годовой температурный минимум всегда совпадал с зимним сезоном, а годовой температурный максимум обычно приходился на лето. Исключения составили Дели и Лудхьяна (Индия), где максимальная среднемесячная температура воздуха отмечалась в конце весны (рис. 4).

Исследование сезонной динамики атмосферного давления. Анализ сезонной динамики атмосферного

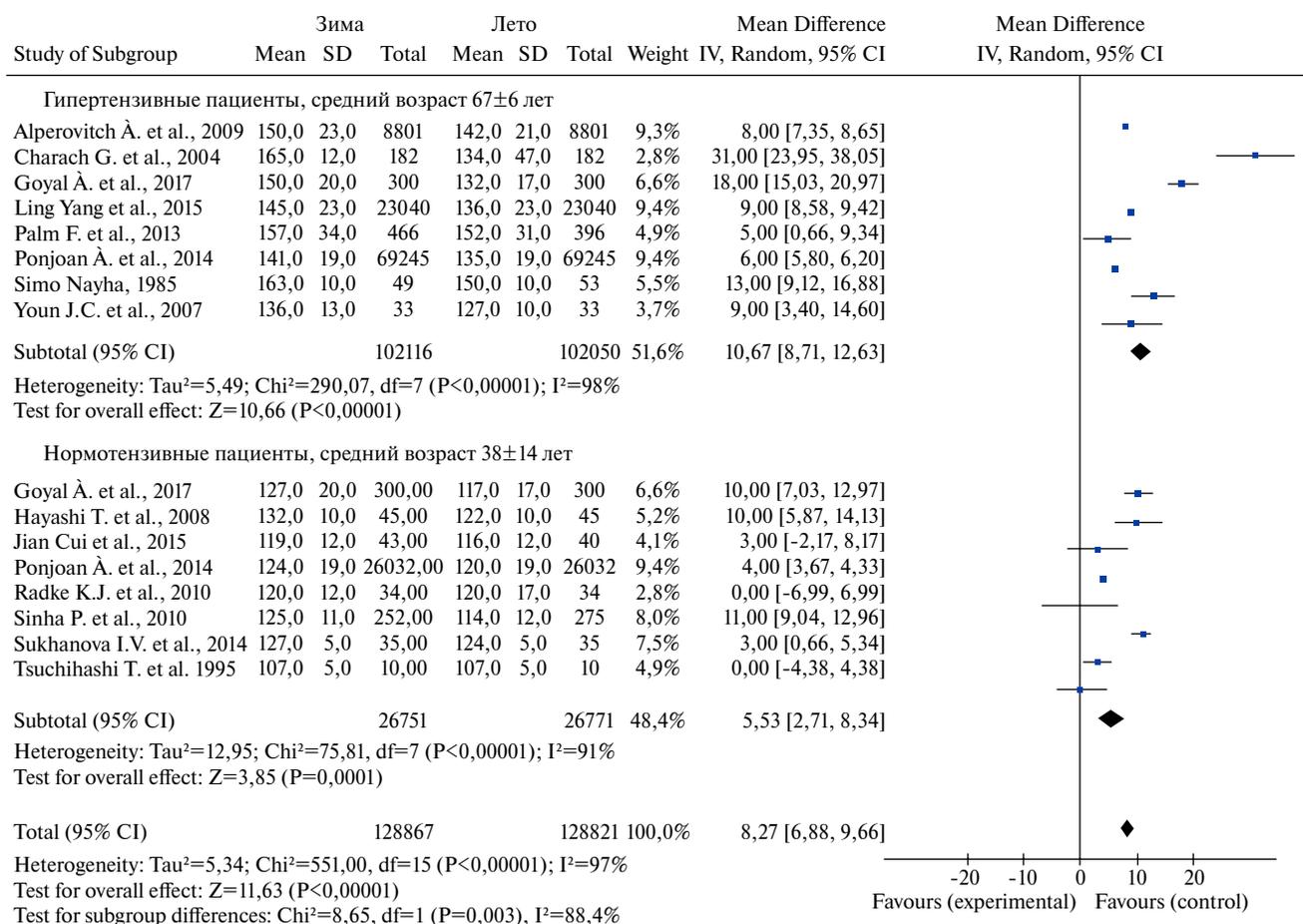


Рис. 3. Сезонная динамика САД у гипертензивных и нормотензивных людей.

давления показал, что во всех исследованных нами регионах имеет место сезонная динамика атмосферного давления. По характеру сезонной динамики атмосферного давления данные регионы можно разделить на две группы. К 1-ой группе относятся Оулу, Сыктывкар, Магадан, Лодзь, Людвигсхафен-на-Рейне, Дижон, Бордо, Монпелье, Жирона, Буффало, Херши, Токио (рис. 5А). В этих областях годовая динамика среднемесячной величины атмосферного давления четко не выражена. Однако в некоторых городах (Бордо, Монпелье, Дижон, Токио) в зимние месяцы наблюдается годовой максимум атмосферного давления, при этом амплитуда колебания среднемесячной величины атмосферного давления зима-лето не превышает 7 гПа. Также в регионах 1-ой группы наблюдается хорошо выраженная сезонная динамика вариабельности атмосферного давления, которая увеличивается от лета к зиме с годовым минимумом в летние месяцы и с годовым максимумом в декабре-марте. Ко 2-ой группе относятся Харбин, Сеул, Циндао, Фукуока, Тель-Авив, Сучжоу, Лудхияна, Дели, Хайкоу (рис. 5Б). В этих регионах четко выражена сезонная динамика среднемесячной величины атмосферного давления с годовым мини-

мумом в летние месяцы и с годовым максимумом — в зимние. Разница между зимней и летней величиной среднемесячного атмосферного давления в этих областях составляет в среднем 17±4 гПа. При этом сезонная динамика вариабельности атмосферного давления выражена слабо.

Исследование сезонной динамики относительной влажности воздуха. Анализ показал, что в большинстве исследуемых регионов наблюдается четко выраженная сезонная динамика влажности воздуха. В регионах, расположенных в Европейской части Восточного полушария, минимальная относительная влажность воздуха наблюдается летом, а максимальная — зимой (рис. 6А). Амплитуда колебаний зима-лето составляет в среднем 20±3%. В противоположность, в части регионов, расположенных на Дальнем Востоке (Магадан, Сеул, Циндао, Токио, Фукуока), минимальная относительная влажность воздуха наблюдается зимой, а максимальная — летом (рис. 6Б). Амплитуда колебаний зима-лето составляет в среднем 20±6%. Для климата Харбина, Лудхияны и Дели характерен весенний и осенний ежегодные минимумы относительной влажности воздуха и два ежегодных максимума — летний и зимний (рис. 6В).

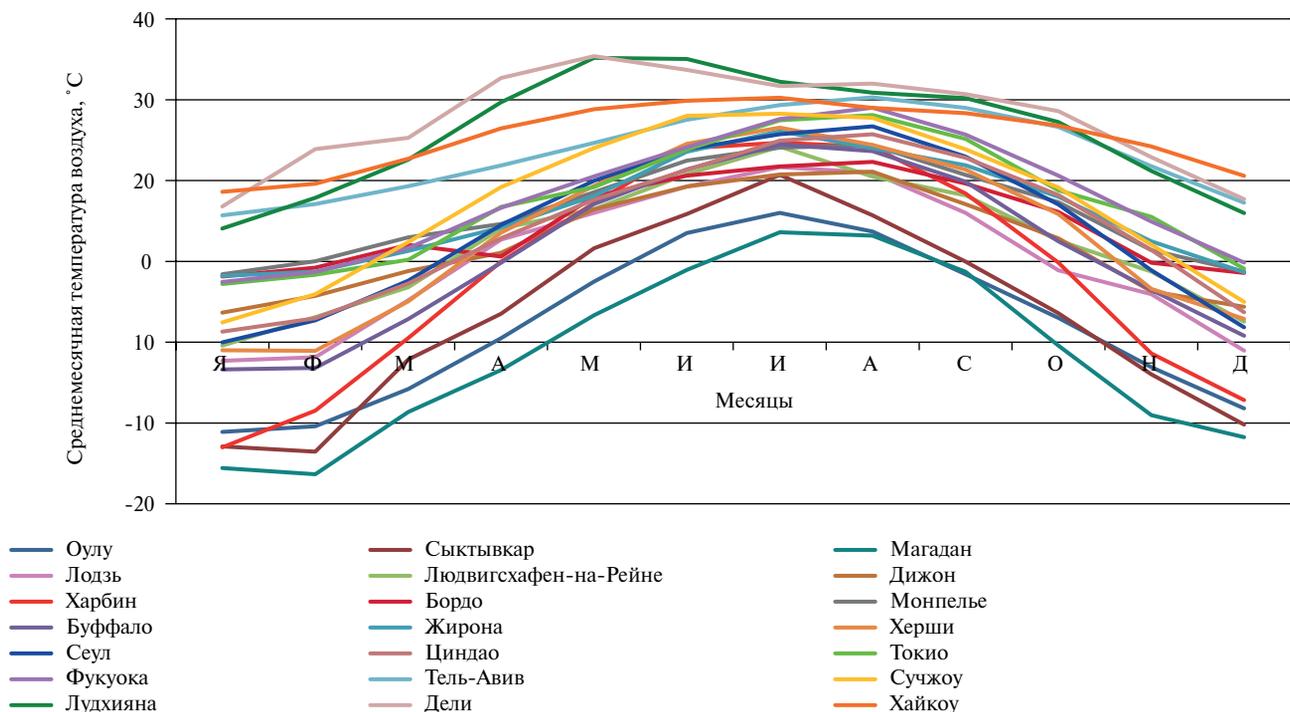


Рис. 4. Сезонная динамика температуры воздуха в регионах с разным типом климата.

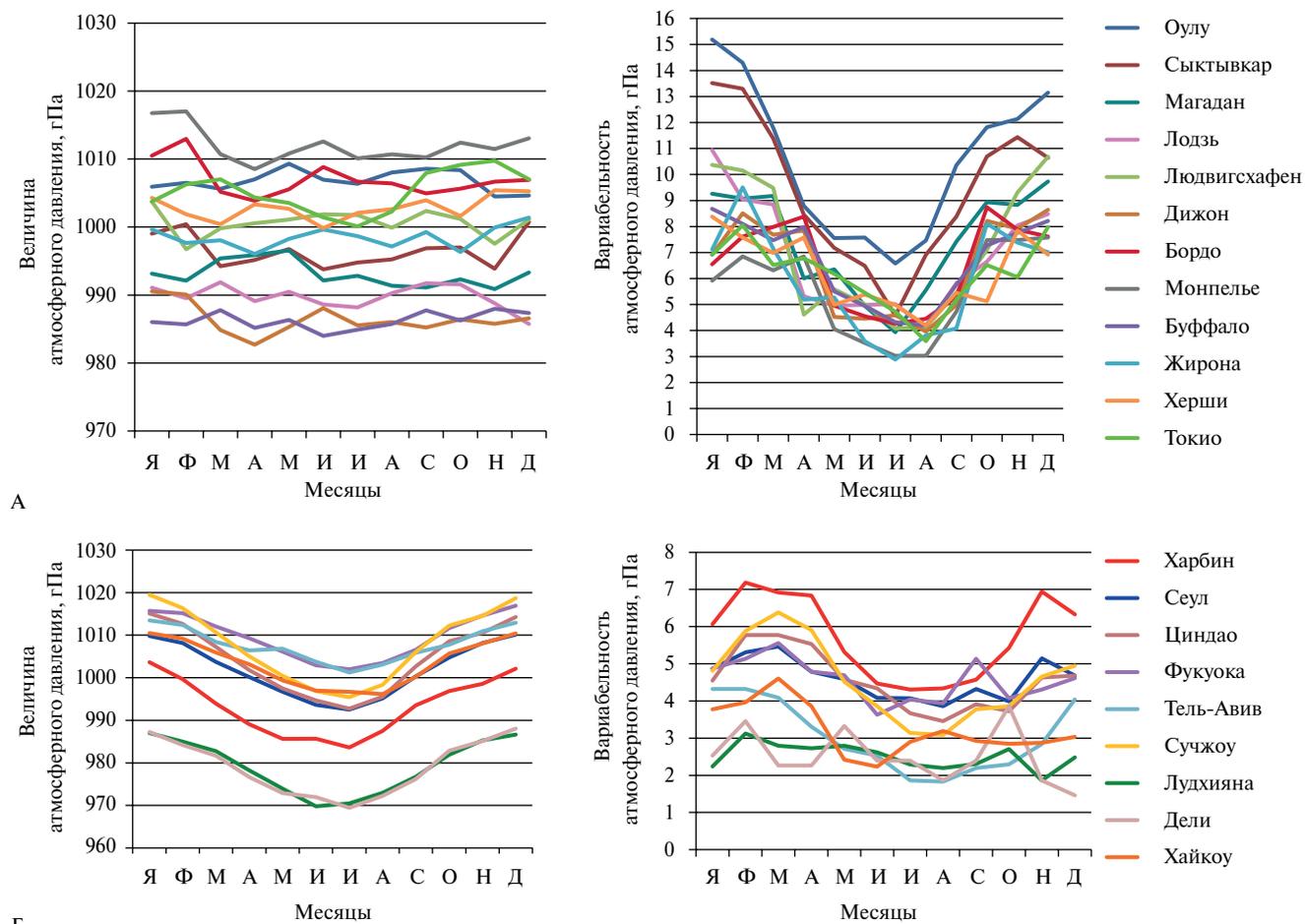


Рис. 5. Сезонная динамика атмосферного давления в регионах с разным типом климата.

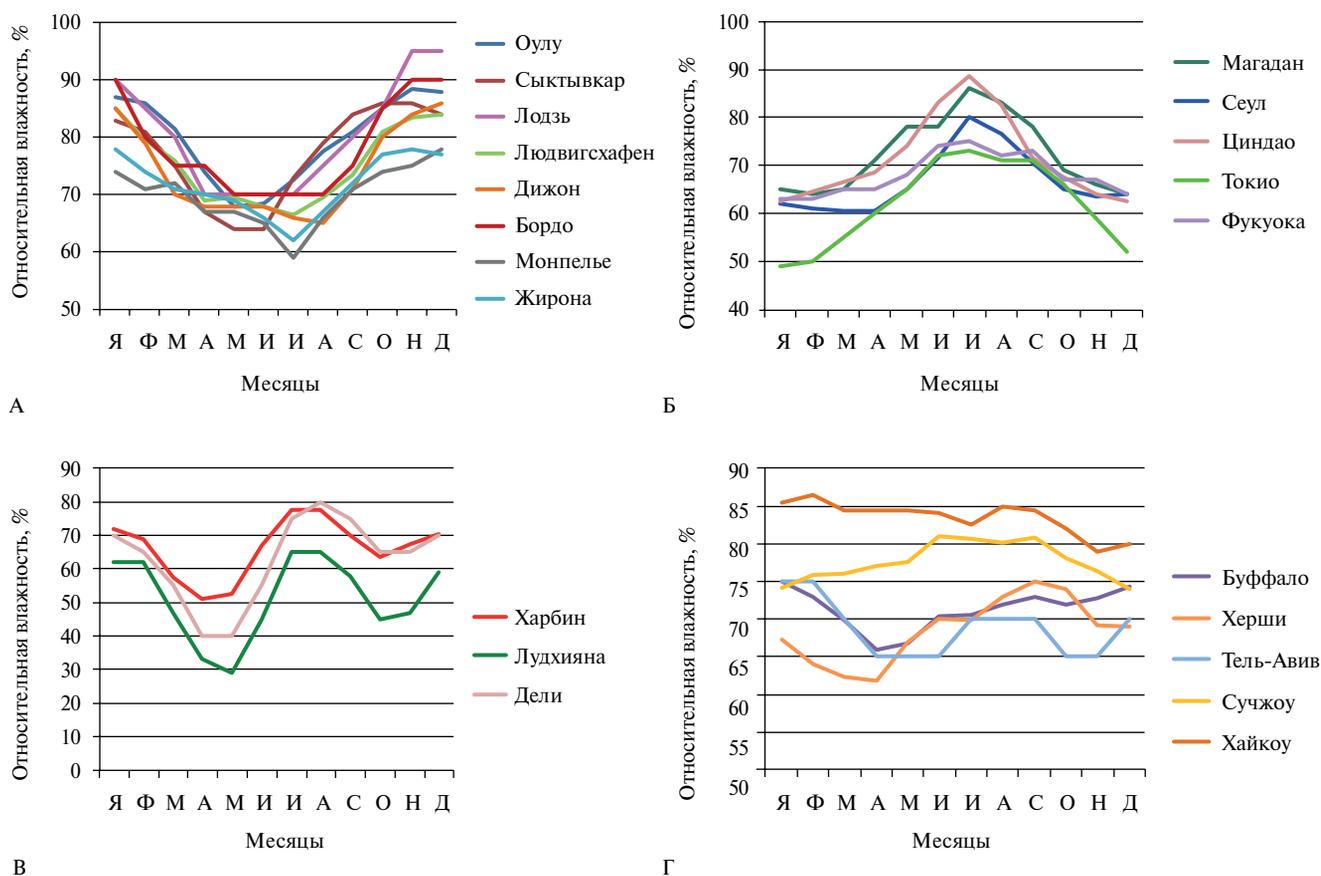


Рис. 6. Сезонная динамика относительной влажности воздуха в регионах с разным типом климата.

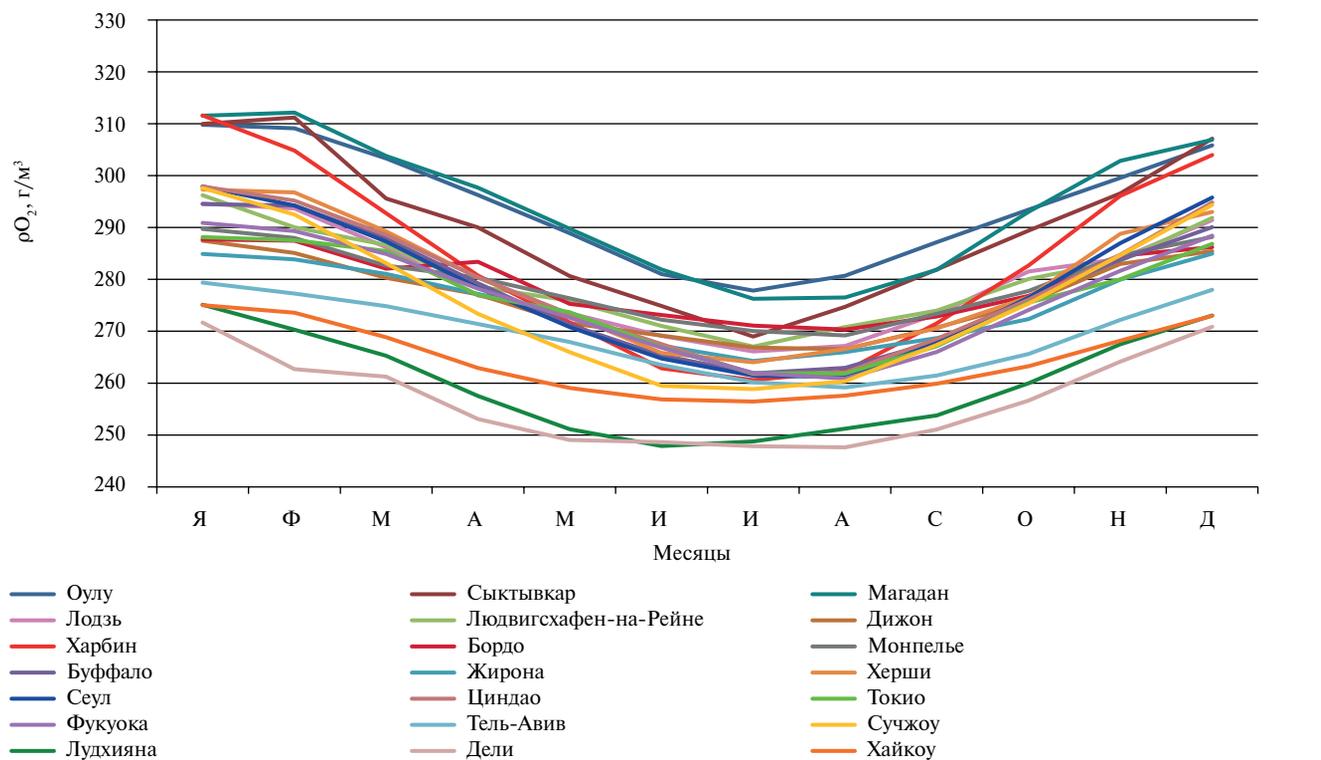


Рис. 7. Сезонная динамика парциальной плотности кислорода в регионах с разным типом климата.

Таблица 2

**Количество совпадений годового минимума и максимума САД
с ежегодными минимумами и максимумами метеорологических факторов**

| | Годовой минимум САД | Годовой максимум САД |
|--|---------------------|----------------------|
| Количество исследованных регионов, в которых наблюдались существенные сезонные колебания САД | 14 | 14 |
| Зима | 0 | 11 |
| Весна | 2 | 3 |
| Лето | 14 | 0 |
| Осень | 1 | 2 |
| Годовой минимум температуры воздуха | 0 | 11 |
| Годовой максимум температуры воздуха | 12 | 0 |
| Годовой минимум величины атмосферного давления | 9 | 1 |
| Годовой максимум величины атмосферного давления | 0 | 9 |
| Годовой минимум вариабельности атмосферного давления | 13 | 1 |
| Годовой максимум вариабельности атмосферного давления | 0 | 8 |
| Годовой минимум относительной влажности | 7 | 6 |
| Годовой максимум относительной влажности | 7 | 7 |
| Годовой минимум ρO_2 | 14 | 0 |
| Годовой максимум ρO_2 | 0 | 11 |

Сокращение: САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

**Связь между амплитудой колебаний САД зима-лето
и некоторыми климатическими характеристиками (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

| | Амплитуда колебаний САД (зима-лето), мм рт.ст., n=14 | p |
|---|--|-------|
| Географическая широта, ° | -0,444 | 0,128 |
| Амплитуда изменения (зима-лето) температура воздуха, °C | -0,196 | 0,521 |
| Амплитуда изменения (зима-лето) ρO_2 , г/м ³ | -0,237 | 0,435 |

Примечание: p — значимость корреляции, n — количество регионов.

Сокращение: САД — систолическое артериальное давление.

Амплитуда колебаний весна-лето составляет $35 \pm 7\%$, а весна-зима — $22 \pm 6\%$. В городах Буффало, Херши, Тель-Авив, Сучжоу, Хайкоу сезонная динамика влажности воздуха выражена слабо (рис. 6Г).

Исследование сезонной динамики парциальной плотности кислорода в воздухе. Расчеты показали, что для ρO_2 характерна четкая сезонная динамика одинаковая во всех исследованных регионах с максимальным содержанием кислорода в воздухе зимой и минимальным — летом (рис. 7). Амплитуда колебаний зима-лето составляет в среднем 29 ± 9 г/м³.

Взаимосвязь между сезонной динамикой АД и сезонной динамикой метеорологических факторов. В результате мета-анализа было установлено, что ежегодный максимум САД чаще всего совпадал с минимальной температурой воздуха, максимальной среднемесячной величиной и вариабельностью атмосферного давления, а также с максимальной парциальной плотностью кислорода в воздухе (табл. 2). Ежегодный минимум САД чаще всего совпадал с максимальной температурой воздуха, минимальной среднемесяч-

ной величиной и вариабельностью атмосферного давления, с минимальной парциальной плотностью кислорода в воздухе (табл. 2). У пациентов с гипертензией не было выявлено взаимосвязи между амплитудой цирканнуальных колебаний САД и географической широтой, а также амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха и амплитудой сезонных изменений парциальной плотности кислорода в воздухе (табл. 3). Амплитуда цирканнуальных колебаний САД была больше в регионах с четкой сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления, по сравнению с регионами с сезонной динамикой вариабельности атмосферного давления ($16,3$ [8,7; 23,9] мм рт.ст. и $7,6$ [5,7; 9,5] мм рт.ст., $p < 0,03$) (рис. 8). Не было выявлено однонаправленной взаимосвязи между сезонной динамикой относительной влажности воздуха и сезонными колебаниями САД (табл. 2).

Исследование случаев сдвига ежегодного максимума артериального давления на весну и осень. Было исследовано возможное влияние геомагнитной активности

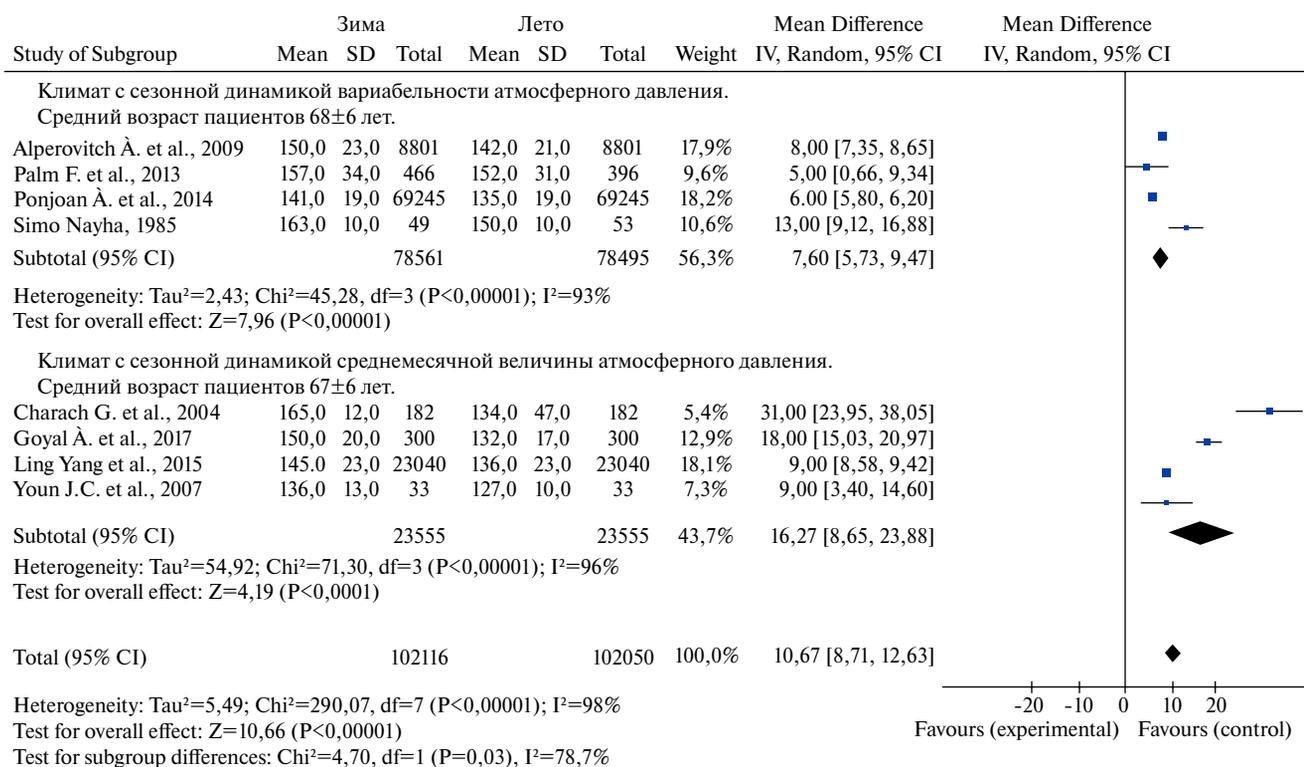


Рис. 8. Сезонная динамика САД у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от характера сезонных колебаний атмосферного давления.

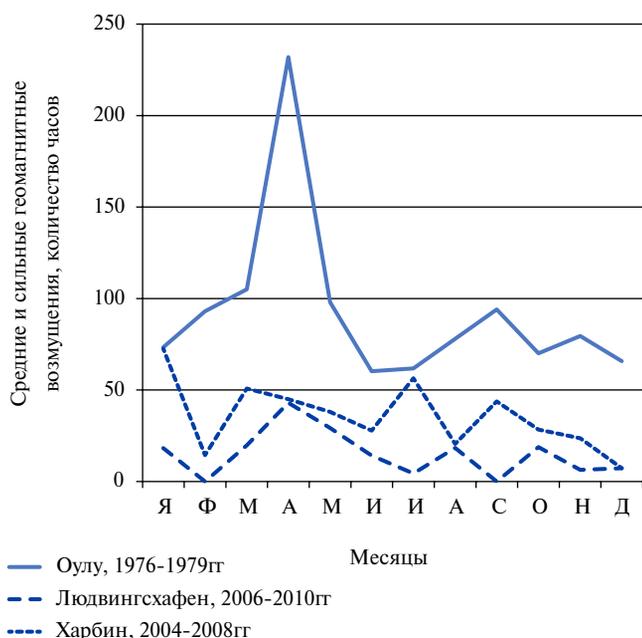


Рис. 9. Геомагнитные возмущения в периоды, в которые наблюдали сдвиг ежегодного максимума АД на осень и весну.

на сдвиги ежегодного максимума АД на весну и осень в исследованиях в Оулу (1976-1979гг), в Людвигсхафен-на-Рейне (2006-2010гг) и в Харбине (2004-2008гг). Умеренные и сильные геомагнитные возмущения чаще всего наблюдались в апреле в период 1976-1979гг

и в период 2006-2010гг, в январе в период 2004-2008гг (рис. 9). То есть весенний максимум АД, наблюдаемый в исследованиях в Оулу и Людвигсхафен-на-Рейне, может объясняться сильной геомагнитной активностью в этот период. Осенний максимум (ноябрь) АД в Оулу нельзя объяснить каким-либо одним метеорологическим фактором. Осенний и весенний максимумы АД в Харбине не были вызваны усилением геомагнитной активности, а совпадали с минимальными (весной) и низкими (осенью) значениями влажности воздуха в этом регионе (рис. 6B).

Обсуждение

Проведенный мета-анализ подтвердил наличие сезонной динамики уровня АД с максимальными значениями АД зимой и минимальными — летом. Сезонная динамика АД была более выражена у пациентов с гипертензией, по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД. Однако даже у нормотензивных субъектов зимой, по сравнению с летом, наблюдались рост системной васкулярной резистентности [39], мышечной симпатической нервной активности [40], а также увеличение концентраций норадреналина в моче и альдостерона в плазме [39, 44].

Известно, что выраженность сезонной динамики длины дня уменьшается от полюсов к экватору [23], следовательно, выраженность сезонной динамики мелатонина также будет снижаться с уменьшением географической широты. Наш мета-анализ не выя-

вил зависимости амплитуды сезонных колебаний САД от географической широты. Это свидетельствует о том, что исключительная роль сезонной динамики мелатонина в сезонной динамике АД не очевидна. Также это ставит под сомнение предположение некоторых авторов о существенной роли недостатка витамина D в повышении уровня АД зимой [3, 54].

По результатам проведенного мета-анализа нельзя сделать вывод о том, что главным образом сезонная динамика температуры воздуха определяет цирканнуальные колебания уровня АД. Во-первых, во всех проанализированных работах измерения АД проводились в помещении при комнатной температуре. Также нет информации о том, что перед началом регистрации АД пациенты находились продолжительное время вне помещения. Во-вторых, нами не было обнаружено корреляции между амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха и амплитудой сезонных колебаний АД. В-третьих, как показали расчеты, помимо температуры воздуха сезонная динамика характерна для атмосферного давления и относительной влажности воздуха. При этом сезонный максимум и минимум АД обычно совпадали не только с сезонным максимумом и минимумом температуры воздуха, но также сезонным максимумом и минимумом среднемесячной величины и среднемесячной вариабельности атмосферного давления, а также парциальной плотности кислорода в воздухе. Кроме того, амплитуда цирканнуальных колебаний САД была больше в регионах с четкой сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления, по сравнению с регионами, в которых среднемесячная величина атмосферного давления не имела четкой сезонной динамики, а сезонным колебаниям была подвержена вариабельность атмосферного давления. В работах Alperovitch A, et al. [38] и Hayashi T, et al. [43] не было выявлено взаимосвязи между величиной атмосферного давления и уровнем АД. В противоположность, в исследованиях Morabito M, et al. было показано, что колебания АД имеют взаимосвязь не столько с колебаниями температуры воздуха, сколько с чередованием циклонов и антициклонов [55]. В работе Kaprin VA, et al. [14] было установлено, что пики обострения артериальной гипертензии весной и осенью в г. Сургут (Ханты-Мансийский автономный округ России) совпадают с максимальной среднемесячной величиной и с максимальной среднемесячной вариабельностью атмосферного давления. Об изменениях АД при колебаниях атмосферного давления сообщается и в других публикациях [18, 30, 36, 56]. Действие атмосферного давления на организм связывают с его влиянием на оксигенацию крови [29], а также с непосредственным воздействием на трансмуральное давление сосудов [30, 57, 58]. В исследованиях Herweh C, et al. [58] было уста-

новлено, что при повышенном атмосферном давлении чаще происходят мозговые инсульты.

Нельзя исключить и влияния влажности воздуха на сезонные колебания в функционировании сердечно-сосудистой системы. Так, в исследованиях Hayashi T, et al. была установлена обратная взаимосвязь между относительной влажностью воздуха и САД [43]. Также осенний и весенний максимумы САД в Харбине совпадали с ежегодными минимумами относительной влажности воздуха в этом регионе [9].

Температура воздуха, атмосферное давление и относительная влажность воздуха совместно определяют парциальную плотность кислорода в воздухе, которая также подвержена сезонным колебаниям [26]. Расчеты показали, что во всех исследованных регионах максимальная ρO_2 наблюдается зимой, а минимальная — летом. В работе Cassol SM, et al. индекс апноэ у взрослых пациентов имел сезонную динамику, при этом обратно коррелировал с температурой воздуха и прямо коррелировал с величиной атмосферного давления и относительной влажности воздуха [59]. В исследованиях на здоровых детях (без респираторной патологии) было обнаружено, что зимой, по сравнению с другими сезонами, изменяются показатели кислородной сатурации гемоглобина — снижается надир SpO_2 и увеличивается $DI4$ (количество падений сатурации более чем на 4% за час) [60]. Скорее всего, в сезонных модуляциях АД принимают участие хеморецепторы, реагирующие на количество кислорода, поступающего в организм. Во многих исследованиях было зафиксировано изменение уровня АД в условиях гипоксии и гипероксии [61, 62]. Кроме того, обнаружено угнетающее действие кислорода на эндотелиальные вазодилаторные факторы — оксид азота и простагландины [63].

Колебания солнечной активности также могут вносить вклад в сезонную динамику АД. Так, сдвиги максимума артериального давления на весну в Оулу [15] и в Людвигсхафене-на-Рейне [37] совпадают с максимальной геомагнитной активностью, зарегистрированной в это время года в период проведения исследований. В ряде работ обнаружена взаимосвязь между сезонными пиками геомагнитной активности, находящимися вблизи дат равноденствий, и сезонными обострениями сердечно-сосудистых заболеваний [14, 64]. Эффект геомагнитных возмущений особенно выражен в районе высоких широт [35, 64].

В итоге, по результатам мета-анализа, сезонные колебания уровня АД не являются реакцией сердечно-сосудистой системы на сезонную динамику только температуры воздуха. По-видимому, сезонные колебания АД вызываются изменениями всех метеорологических факторов, имеющих сезонную динамику. Кроме того, в отличие от температуры воздуха, колебания которой ощущаются человеком,

и влияние которой можно минимизировать одеждой, обогревательными приборами, кондиционером и изменением потребления жидкости, такие факторы как атмосферное давление, парциальная плотность кислорода и геомагнитная активность контролировать сложно. В клинической практике следует учитывать взаимосвязь цирканнуальных ритмов в функционировании сердечно-сосудистой системы с сезонными обострениями сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Заключение

1. В результате анализа метеорологических факторов было подтверждено, что помимо температуры воздуха сезонной динамике подвержены и другие факторы (атмосферное давление, относительная влажность воздуха, парциальная плотность кислорода в воздухе).

2. Не было обнаружено корреляции между амплитудой сезонных колебаний температуры воздуха и амплитудой сезонных колебаний АД.

3. Амплитуда цирканнуальных колебаний АД была больше в регионах с четкой сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления, по сравнению с регионами, в которых среднемесячная величина атмосферного давления не имела четкой сезонной динамики, а сезонным колебаниям была подвержена вариабельность атмосферного давления.

4. В некоторых регионах сезонный максимум АД совпадал с высокой геомагнитной активностью.

5. В итоге, по результатам мета-анализа можно сделать вывод что, сезонные колебания уровня АД не являются реакцией сердечно-сосудистой системы на сезонную динамику только температуры воздуха. По-видимому, сезонные колебания АД вызываются изменениями всех метеорологических факторов, имеющих сезонную динамику.

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

Литература/References

- Rosenthal T. Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004;13(5):267-72. doi:10.1111/j.1076-7460.2004.00060.x.
- Fares A. Winter Hypertension: Potential mechanisms. *Int J Health Sci (Qassim).* 2013;7(2):210-9.
- Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart.* 2014;100(19):1517-23. doi:10.1136/heartjnl-2014-305623.
- Fletcher RD, Amdur RL, Kolodner R, et al. Blood pressure control among US veterans: a large multiyear analysis of blood pressure data from the Veterans Administration health data repository. *Circulation.* 2012;125(20):2462-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029983.
- Cois A, Ehrlich R. Socioeconomic Status Modifies the Seasonal Effect on Blood Pressure: Findings From a National Panel Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(35):e1389. doi:10.1097/MD.0000000000001389.
- Winnicki M, Canali C, Accurso V, et al. Relation of 24-hour ambulatory blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. Results of the Harvest Trial. *Clin Exp Hypertens.* 1996;18(8):995-1012.
- Wolf K, Schneider A, Breitner S, et al. Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Study Group. Air temperature and the occurrence of myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Circulation.* 2009; 120(9):735-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815860.
- Wilson TE, Gao Z, Hess KL, Monahan KD. Effect of aging on cardiac function during cold stress in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(6):R1627-33. doi:10.1152/ajpregu.00099.2010.
- Yang L, Li L, Lewington S, et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1178-85. doi:10.1093/eurheartj/ehv023.
- Charach G, Rabinovich PD, Weintraub M. Seasonal changes in blood pressure and frequency of related complications in elderly Israeli patients with essential hypertension. *Gerontology.* 2004;50(5):315-21. doi:10.1159/000079130.
- Stergiou GS, Myrsiili A, Kollias A, et al. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications. *Hypertens Res.* 2015;38(12):869-75. doi:10.1038/hr.2015.96.
- Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA, et al. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled hypertension and high normal blood pressure in two Russian regions with different climatic characteristics. Part 2. The main results of the study in 1423 patients. *Profilakticheskaya Medicina.* 2014;6:32-8. (In Russ.) Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 2. Основные результаты исследования 1423 пациентов. *Профилактическая Медицина.* 2014;6:32-8.
- Sukhanova IV, Vdovenko CI, Maximov AL, et al. Comparative analysis of morphofunctional indices in residents of European North and Russia North-East. *Human Ecology journal.* 2014;10:3-11. (In Russ.) Суханова И.В., Вдовенко С.И., Максимов А.Л. и др. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей у жителей Европейского Севера и Северо-Востока России. *Экология человека.* 2014;10:3-11.
- Karpin VA, Shuvalov OI, Gudkov AB. Essential hypertension course in ecological conditions of urban north. *Human Ecology.* 2011;10:48-52. (In Russ.) Карпин В.А., Шувалова О.И., Гудков А.Б. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера. *Экология человека.* 2011;10:48-52.
- Näyhä S. Adjustment of Blood Pressure Data by Season. *Scand J Prim Health Care.* 1985;3:99-105. doi:10.3109/02813438509013925.
- Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:108-14. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
- Kimura T, Senda S, Masugata H, et al. Seasonal blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(1):8-12. doi:10.3109/10641960902929479.
- Kuzmenko NV, Rubanova NS, Pliss MG, et al. Functioning of cardiovascular system of laboratory rats under conditions of seasonal fluctuations in atmospheric pressure and geomagnetic activity. *Russ Fiziol Zh.* 2018;104(4):477-92. (In Russ.) Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г. и др. Функционирование сердечно-сосудистой системы лабораторных крыс в условиях сезонных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности. *Росс.физ.жур.* 2018;104(4):477-92.
- Adamsson M, Laike T, Morita T. Annual variation in daily light exposure and circadian change of melatonin and cortisol concentrations at a northern latitude with large seasonal differences in photoperiod length. *J Physiol Anthropol.* 2016;36(1):6. doi:10.1186/s40101-016-0103-9.
- Pecharova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):17920-37. doi:10.3390/ijms151017920.
- Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 423-7. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00195.x.
- Zhang BL, Zannou E, Sannajust F. Effects of photoperiod reduction on rat circadian rhythms of BP, heart rate, and locomotor activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(1):R169-78. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.1.R169.
- Petersen JF, Sack D, Gabler RE. *Physical Geography.* Cengage Learning. 2016; 672 p.
- Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, et al. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol.* 2005;96(1):45-51. doi:10.1016/j.amjcard.2005.02.042.
- Ovcharova VF. Determination of the oxygen content in the atmosphere based on meteorological parameters (pressure, temperature, humidity) for the purpose of predicting the hypoxic effect of the atmosphere. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1981;(2):29-34. (In Russ.) Овчарова В.Ф. Определение содержания кислорода в атмосферном воздухе на основе метеорологических параметров (давления, температуры, влажности)

- с целью прогнозирования гипоксического эффекта атмосферы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1981;2:29-34.
26. Ovcharova VF. Gomeokinez in weather hypoxia and hiperoxia. Climate and human health: proc. Internat. Symposium WMO/WHO/UNE (Leningrad, 22-26 September 1986). L.: Gidrometeoizdat, 1988;2. (In Russ.) Овчарова ВФ. Гомеокинез в погодную гипоксию и гипероксию. Климат и здоровье человека: труды междунар. симпозиума ВМО/ВОЗ/ЮНЕП СССР (Ленинград, 22-26 сентября 1986 г.). Л.: Гидрометеоздат, 1988;2.
 27. Ovcharova VF. State of the cardiopulmonary system in patients with hypertension in weather with different meteoropathic effects. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1981;(6):14-8. (In Russ.) Овчарова ВФ. Состояние кардиопульмонарной системы у больных гипертонической болезнью при погодах с различными метеопатическими эффектами атмосферы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1981;6:14-8.
 28. Cantos JO, Estévez DM. Variations of oxygen in the air and its impact on human health. Boletín de la Asociación de Geógrafos Españoles. 2012;58:431-7.
 29. Pope CA, Dockery DW, Kanner RE, et al. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: A daily time-series panel study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:365-72. doi:10.1164/ajrccm.159.2.9702103.
 30. Mel'nikov VN, Poliakov VI, Krivoshechekov SG, et al. Structural-functional characteristics of cervical vessels in hypertensive patients under changed atmospheric pressure. Aviakosm Ekolog Med. 2014;48(3):51-5.
 31. Clua de Gonzalez A, Silbergleit VM, Gonzalez WD, et al. Annual variation of geomagnetic activity. J. Atmos. Sol. Terr. Phys. 2001;63(4):367-74. doi:10.1016/S1364-6826(00)00190-5.
 32. Patowary R, Singh SB, Bhuyan K. A study of seasonal variation of geomagnetic activity. Res. J. Phy. and Appl. Sci. 2013;2(1):001-11.
 33. McIntosh DH. On the annual variation of magnetic disturbance. Phil.Trans. Roy. Soc. London. Ser. 1959;251(1001):525-52. doi:10.1098/rsta.1959.0010.
 34. Boller BR, Stolov R. Semiannual Variation of Geomagnetic Activity. J. Geophys. Res. 1970;75(1):92-108. doi:10.1029/JA078i001p00092.
 35. Palmer SJ, Rycroft MJ, Cermack M. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface. Surv Geophys. 2006;27(5):557-95. doi:10.1007/s10712-006-9010-7.
 36. Kamiński M, Cieślak-Guerra UI, Kotas R, et al. Evaluation of the impact of atmospheric pressure in different seasons on blood pressure in patients with arterial hypertension. Int J Occup Med Environ Health. 2016;29(5):783-92. doi:10.13075/ijomh.1896.00546.
 37. Palm F, Dos Santos M, Urbanek C, et al. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). Eur J Epidemiol. 2013;28(5):373-81. doi:10.1007/s10654-013-9772-4.
 38. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. Arch Intern Med. 2009;169(1):75-80. doi:10.1001/archinternmed.2008.512.
 39. Radke KJ, Izzo JL Jr. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. J Hum Hypertens. 2010;24(6):410-6. doi:10.1038/jhh.2009.75.
 40. Ponjoan A, García-Gil MM, Martí R, et al. Derivation and validation of BOREAS, a risk score identifying candidates to develop cold-induced hypertension. Environ Res. 2014;132:190-6. doi:10.1016/j.envres.2014.03.039.
 41. Cui J, Muller MD, Blaha C, et al. Seasonal variation in muscle sympathetic nerve activity. Physiol Rep. 2015;3(8). pii:e12492. doi:10.14814/phy2.12492.
 42. Youn JC, Rim SJ, Park S, et al. Arterial stiffness is related to augmented seasonal variation of blood pressure in hypertensive patients. Blood Press. 2007;16(6):375-80. doi:10.1080/08037050701642618.
 43. Hayashi T, Ohshige K, Sawai A, et al. O. Seasonal influence on blood pressure in elderly normotensive subjects. Hypertens Res. 2008;31(3):569-74. doi:10.1291/hyres.31.569.
 44. Tsuchihashi T, Uezono K, Abe I, et al. Seasonal variation in 24-h blood pressure pattern of young normotensive women. Hypertens Res. 1995;18(3):209-14.
 45. Goyal A, Aslam N, Kaur S, et al. Factors affecting seasonal changes in blood pressure in North India: A population based four-seasons study. Indian Heart Journal. 2017;70(3):360-7. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.012.
 46. Sinha P, Taneja DK, Singh NP, et al. Seasonal variation in prevalence of hypertension: Implications for interpretation. Indian J Public Health. 2010 Jan-Mar;54(1):7-10. doi:10.4103/0019-557X.70537.
 47. Russian site about weather. Gismeteo. <https://www.gismeteo.ru/>
 48. Statistical site about weather. <http://www.weatherbase.com/>
 49. Vasilyev AA, Fedorov VE, Hramov LD. Physics: study guide. 2nd ed. Moscow: Yurayt izdatel'stvo, 2018; p. 211. (In Russ.) Васильев А. А., Федоров В. Е., Храмов Л. Д. Физика: учебное пособие. 2-е изд. М.: Издательство Юрайт, 2018; с.211.
 50. Ginzburg AS, Vinogradova AA, Fedorova EI. Content of oxygen in the atmosphere over large cities and respiratory problems. Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics. 2014;50(8):782-92.
 51. Catalog of geomagnetic storms for 1950-2010. Observatory data Moscow. <http://www.izmiran.ru/magnetism/magobs/MagneticStormCatalog.html>
 52. World Meteorological Organization. Manual on the global data-processing and forecasting system. Volume 1-global aspects. Geneva. 2010; c. III.4-1.
 53. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs. Australian Family Physician. 2006;35(8):635-8.
 54. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25- hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 2007;49(5):1063-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
 55. Morabito M, Crisci A, Orlandini S, et al. A synoptic approach to weather conditions discloses a relationship with ambulatory blood pressure in hypertensives. Am J Hypertens. 2008;21(7):748-52. doi:10.1038/ajh.2008.177.
 56. Azcárate T, Mendoza B. Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure in hypertensive adults. Int J Biometeorol. 2017;61(9):1585-92. doi:10.1007/s00484-017-1337-x.
 57. Doriot PA. Some unusual considerations about vessel walls and wall stresses. J Theor Biol. 2003 Mar 7;221(1):133-41. doi:10.1006/jtbi.2003.3182.
 58. Herweh C, Nordlohne S, Sykora M, et al. Climatic and Seasonal Circumstances of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in a Worldwide Cohort. Stroke. 2017;48(12):3384-6. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018779.
 59. Cassol CM, Martinez D, Boeira Sabino da Silva FA, et al. Is sleep apnea a winter disease? Meteorologic and sleep laboratory evidence collected over 1 decade. Chest. 2012;142(6):1499-507. doi:10.1378/chest.11-0493.
 60. Pavone M, Verrillo E, Ullmann N, et al. Age and seasons influence on at-home pulse oximetry results in children evaluated for suspected obstructive sleep apnea. Ital J Pediatr. 2017;43(1):109. doi:10.1186/s13052-017-0428-y.
 61. Julian RJ. The response of the heart and pulmonary arteries to hypoxia, pressure, and volume. A short review. Poults Sci. 2007;86(5):1006-11. doi:10.1093/ps/86.5.1006.
 62. van der Bel R, Çalişkan M, van Hulst RA, et al. Blood Pressure Increase during Oxygen Supplementation in Chronic Kidney Disease Patients Is Mediated by Vasoconstriction Independent of Baroreflex Function. Front Physiol. 2017;30:8:186. doi:10.3389/fphys.2017.00186.
 63. Yamazaki F, Takahara K, Sone R, et al. Influence of hyperoxia on skin vasomotor control in normothermic and heat-stressed humans. J Appl Physiol (1985). 2007;103(6):2026-33. doi:10.1152/jappphysiol.00386.2007.
 64. Shumilov O, Kasatkina E, Koshcheeva T, et al. Cardiovascular mortality in northwestern Russia in relation with geomagnetic disturbances. Geofisica Internacional. 2016; 55(4):267-74.

Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать правильный выбор прямых пероральных антикоагулянтов?

Крюков Н. Н.¹, Саютина Е. В.², Осадчук А. М.¹, Осадчук М. А.²

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют высокий риск развития инсульта и смерти, что требует постоянной антикоагулянтной поддержки. В связи с этим перед врачом стоит сложная задача выбора подходящего орального антикоагулянта для конкретного пациента с определенным клиническим профилем и индивидуальным набором факторов риска и сопутствующей патологией. В настоящее время в РФ зарегистрированы три пероральных не-витамин-К-зависимых, или прямых пероральных антикоагулянта, которые в крупных рандомизированных клинических исследованиях сравнивались с варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии. В настоящей статье проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований, постмаркетинговых исследований с оральными антикоагулянтами и представлены группы пациентов, для которых тот или иной препарат носит предпочтительный характер. Обсуждается выбор оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта в следующих подгруппах пациентов с ФП: пациенты с одним фактором риска инсульта (CHA₂DS₂VASc 1 у мужчин или 2 у женщин), пациенты различных возрастных групп, пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца/острым коронарным синдромом, пациенты с инсультом в анамнезе, пациенты с хронической болезнью почек, в том числе, на диализе, пациенты с высоким потенциалом геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также коморбидные больные с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Анализируются данные об эффективности и безопасности пероральных не витамин К-зависимых или прямых пероральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К у больных с неклапанной ФП.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):94–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-94-102>

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, антикоагуляция, профилактика инсульта, пероральные не витамин К-зависимые антикоагулянты.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Крюков Н. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3246-7444, Саютина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID:0000-0001-9611-5096, Осадчук А. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-8488-9235, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0485-6802.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kafedravn@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ОР — относительный риск, ОАК — оральные антикоагулянты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭ — системные эмболии, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Рукопись получена 26.06.2018
 Рецензия получена 10.08.2018
 Принята к публикации 30.08.2018



Stroke prevention for non-valvular atrial fibrillation: how to make the right choice of directly acting oral anticoagulants?

Kryukov N. N.¹, Sayutina E. V.², Osadchuk A. M.¹, Osadchuk M. A.²

Patients with atrial fibrillation have a high risk of developing stroke and death, which requires constant anticoagulant support. In this regard, the physician faces the difficult task of selecting the appropriate oral anticoagulant for patient with individual risk factors and comorbidities. Currently, three non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or directly acting oral anticoagulants have been registered in the Russia, which in large randomized clinical trials (RCTs) were compared with warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism. The present article analyzes the data of RCTs, postmarketing studies of oral anticoagulants, and presents groups of patients for whom these drugs are preferred. The choice of oral anticoagulants for the prevention of stroke in the following subgroups of patients with atrial fibrillation is discussed: patients with one stroke risk factor (CHA₂DS₂VASc1 in men or 2 in women), patients of different age groups, patients with concomitant coronary artery disease/acute coronary syndrome, a history of stroke, patients with chronic kidney disease, patients with a high risk of gastrointestinal bleeding, and a group of patients with concomitant arterial hypertension and chronic heart failure. We compared the efficacy and safety of oral non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or directly acting oral anticoagulants with vitamin K antagonists in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):94–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-94-102>

Key words: non-valvular atrial fibrillation, anticoagulation, stroke prevention, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Samara State Medical University, Samara; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Kryukov N. N. ORCID: 0000-0002-3246-7444, Sayutina E. V. ORCID: 0000-0001-9611-5096, Osadchuk A. M. ORCID: 0000-0002-8488-9235, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802.

Received: 26.06.2018 **Revision Received:** 10.08.2018 **Accepted:** 30.08.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, при которой многократно возрастает частота инсульта и системных эмболий (СЭ) [1]. Риск данных осложнений может быть значительно снижен при использовании пероральных антикоагулянтов [2]. До недавнего времени препаратами выбора были антагонисты витамина К (АВК), наиболее изученным представителем которых является варфарин. Однако известные особенности препарата всегда ограничивали его рутинное использование, тем самым способствуя возникновению и внедрению в клинику новых оральных антикоагулянтов. Новые оральные антикоагулянты, или, согласно современной терминологии, пероральные не-витамино-К-зависимые, или прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), зарегистрированные в нашей стране для профилактики инсульта и СЭ при неклапанной ФП (дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан), учитывая их выраженную специфичность, быстрое начало и окончание действия, а также предсказуемость фармакокинетики, являются привлекательной альтернативой применения АВК [3]. Все ППОАК в крупных рандомизированных исследованиях III фазы сравнивались с варфарином в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы: дабигатран этексилат в дозах 150 мг и 110 мг в исследовании RE-LY [4], ривароксабан в дозе 20 мг в исследовании ROCKET-AF [5] и апиксабан в дозе 5 мг в исследовании ARISTOTLE [6], при этом, дабигатран и апиксабан назначались по 2 раза/сут., а ривароксабан — однократно. В исследовании AVERROES у пациентов, у которых были противопоказания к лечению варфарином, эффективность апиксабана оценивалась в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [7]. Поскольку прямых корреляций между различными представителями ППОАК не проводилось [8], практическому врачу достаточно не просто сделать правильный выбор

в отношении определенного антикоагулянта и его рациональной дозы в зависимости от возникшей клинической ситуации. Чаще всего это касается коморбидных пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда, интервенционные коронарные вмешательства, сахарный диабет, хроническую патологию почек, а также сопутствующую хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию (АГ). Определенную сложность в выборе оральных антикоагулянтов (ОАК) представляют геморрагические риски пациента, включая наличие в анамнезе желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Опираясь на данные вышеприведенных исследований, в условиях реальной клинической практики, а также современных рекомендаций, предпринята попытка обосновать выбор приоритетного ОАК для конкретного пациента.

Эффективность ППОАК при неклапанной ФП.

Согласно данным ряда исследований, апиксабан в дозе 5 мг и дабигатран в дозе 150 мг превзошли, в отношении снижения риска ишемического инсульта (ИИ) и СЭ, по степени эффективности варфарин [4, 6]. Назначение ривароксабана в дозе 20 мг и дабигатран в дозе 110 мг было сравнимо по эффективности с варфарином [4, 5]. Снижение риска развития ИИ (или инсульта неуточненной этиологии) по сравнению с варфарином достигалось только приемом дабигатран в дозе 150 мг (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58-0,97; $p=0,03$) [4].

Ривароксабан не отличался от варфарина в отношении профилактики ИИ и СЭ при анализе больных в период активного лечения (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75-1,03; $p=0,12$) (табл. 1). Достоверное снижение показателей общей летальности отмечалось только на фоне приема апиксабана (ОР 3,52; 95% ДИ 0,80-0,99; $p=0,047$) [6]. Однако, тенденция к снижению данного показателя прослеживается и у больных, принимав-

Таблица 1

Прямые пероральные антикоагулянты: эффективность и безопасность

| | Дабигатран 150 | Дабигатран 110 | Ривароксабан | Апиксабан |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Всего больных, n | 6076 | 6015 | 7111 | 9088 |
| CHADS ₂ (mean) | 2,2+1,2 | 2,1+1,1 | 3,48+0,94 | 2,1+1,1 |
| 0-1 (%) | 32,2 | 32,6 | 0 | 34 |
| 2 (%) | 35,2 | 34,7 | 13 | 35,8 |
| 3-6 (%) | 32,6 | 32,7 | 87 | 30,2 |
| ИИ, СЭ (ОР) | < на 34% 0,65 (0,52-0,81) | = | = | < на 21% 0,65 (0,52-0,81) |
| ИИ/неуточненный инсульт (ОР) | < на 24% 0,79 (0,66-0,95) | = | = | = |
| Большие кровотечения (ОР) | = | < на 20% 0,80 (0,70-0,93) | = | < на 31% 0,69 (0,6-0,8) |
| Большие ЖКТ-кровотечения (% в год) | > на 50% 1,50 (1,19-1,89) | 1,12 1,10 (0,86-1,41) | > в 3 раза - | 0,76 0,89 (0,70-1,15) |

ших дабигатран (ОР 3,64; 95% ДИ 0,77-1,00; $p=0,051$) и ривароксабан (ОР 1,9; 95% ДИ 0,70-1,02; $p=0,07$) [4, 5]. Следует отметить, что дабигатран (150 мг 2 раза/сут.) оказался единственным ППОАК, снижающим смертность от сердечно-сосудистых событий на 15% [4].

Безопасность ППОАК при неклапанной ФП. Что касается частоты внутричерепных кровотечений в исследованиях с тремя ППОАК, зарегистрированными в РФ, то обе дозы дабигатрана, ривароксабана и апиксабана оказались безопаснее варфарина в отношении риска развития данных осложнений [4-6]. Если оценивать частоту всех тяжелых кровотечений, то их частота достоверно меньше. По сравнению с группой пациентов, принимающих варфарин, суммарная частота тяжелых кровотечений достоверно меньше у лиц, осуществляющих лечение дабигатраном в дозе 110 мг (ОР 2,71; 95% ДИ 0,69-0,93; $p=0,003$) и апиксабаном (ОР 2,13; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$) [4, 6]. Следует подчеркнуть наличие преимущества по эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [4]. Превосходство эффективности апиксабана над варфарином в снижении риска больших кровотечений ограничивалось популяцией пациентов без сахарного диабета [6].

Тем не менее, оценка кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (анализ которых будет приведен ниже), выявила, что у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг и ривароксабан (согласно данным RE-LY и ROCKET-AF, соответственно) регистрировалось больше геморрагических осложнений по сравнению с больными, получавшими лечение варфарином. При этом, данные реальной клинической практики показывают, что риск больших кровотечений на фоне приема дабигатрана и апиксабана сопоставим и даже ниже, в сравнении с варфарином, в отличие от ривароксабана, на фоне приема которого риск значимых кровотечений был выше [9].

Пациенты с одним фактором риска инсульта (баллов по шкале CHA₂DS₂VASc 1 у мужчин или 2 у женщин). Несмотря на то, что риск ИИ и СЭ у больных с единственным фактором риска по шкале CHA₂DS₂VASc несколько ниже, чем у пациентов с несколькими факторами [10, 11], при которых ежегодный риск его развития составляет 0,5-3,0% [12, 13]. Считается, что в данном случае наиболее опасными являются такие "одиночные" факторы риска, как наличие АГ и возраст пациента (65-74 лет) в сочетании с сахарным диабетом [14, 15]. Согласно современным рекомендациям по ведению больных с ФП, женщины с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc не нуждаются в какой-либо антитромботической терапии. Антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с ФП с наличием одного или нескольких факторов риска развития инсульта

(т.е. у мужчин по шкале CHA₂DS₂-VASc с количеством баллов ≥ 1 или у женщин с ≥ 2 баллами). В данном случае она имеет явные преимущества перед АСК или отсутствием антитромботической терапии [11, 15]. К выбору антикоагулянтного препарата в этой ситуации следует подойти крайне взвешенно, что обусловлено отсутствием крупных рандомизированных исследований с ППОАК у больных с единственным фактором риска развития ИИ или СЭ. Анализ выше указанных подгрупп больных показывает, что наиболее эффективным и безопасным является использование дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. или апиксабана, так как число таких пациентов в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE было достаточно внушительным [16, 17], в отличие от исследования ROCKET-AF с ривароксабаном, где большинство больных имели два и более фактора риска инсульта (табл. 1).

ППОАК и пациенты различных возрастных групп.

Известно, что тромбоземболические и геморрагические риски увеличиваются с возрастом. При этом старческий возраст (старше 80 лет) нередко является основной причиной, по которой больным не назначают антикоагулянтную терапию [8, 18, 19]. Учитывая высокий риск ИИ у пожилых больных, антикоагулянтная терапия для них клинически наиболее выгодна, несмотря на высокий риск травматизма в данной возрастной группе [10]. Анализ данных основных исследований с ОАК у больных с ФП подтвердил повышенный риск клинически значимых кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с более молодыми пациентами [4-6].

В исследовании RE-LY была выявлена тесная связь между возрастом пациента и риском кровотечения. Так, прием дабигатрана (обе дозы), по сравнению с варфарином, ассоциировался с достоверно более низким риском значимых кровотечений у пациентов моложе 75 лет. При этом у больных старше 75 лет доза дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) индуцировала сопоставимое количество кровотечений, а более высокая доза препарата (150 мг 2 раза/сут.) приводила к более частому развитию крупных геморрагических осложнений в сравнении с варфарином. При этом, обе дозы дабигатрана сохраняли свое превосходство перед варфарином в плане снижения частоты интракраниальных кровотечений независимо из возраста пациента [4].

В исследовании ARISTOTLE у пациентов в старшей возрастной группе (65-74, ≥ 75 лет), частота крупных кровотечений при приеме апиксабана 5 мг 2 раза/сут. была ниже, по сравнению с варфарином. Тем не менее, у больных с наличием двух и более показателей: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, и креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л) дозу апиксабана авторы предлагают снижать до 2,5 мг 2 раза/сут. [6]. Отсутствие связи между возрастом и риском кровотечений

Таблица 2

**Прямые пероральные антикоагулянты:
эффективность и безопасность у пациентов различных возрастных групп**

| | | Дабигатран 150 | Дабигатран 110 | Ривароксабан | Апиксабан |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|--------------|------------------------------|
| Пациенты >75 лет | Риск инсультов и СЭ, ОР | < на 33% 0,67(0,49 -0,90) | = | = | < на 29% 0,71 (0,53-0,95) |
| | ОР крупных кровотечений | = | = | = | < на 36% 0,64 (0,52-0,79) |
| Пациенты <75 лет | ОР инсультов и СЭ | < на 37% | = | = | < на 28% |
| | ОР крупных кровотечений | < на 30% | < на 20% | = | < на 29% |

на фоне антикоагулянтной терапии было продемонстрировано в исследовании ROCKET-AF. В каждой возрастной когорте (страте) было отмечено одинаковое количество кровотечений как в группе ривароксабана, так и в группе варфарина [5] (табл. 2).

Согласно действующим Европейским рекомендациям, опубликованным в 2016г, больным старше 75 лет с неклапанной ФП целесообразно использовать в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан (обе дозы) и 2 раза/сут. дабигатран в дозе 110 мг [1].

Пациенты с сопутствующей ИБС/острым коронарным синдромом. Около трети пациентов, принимавших участие в исследованиях с ППОАК, имели коронарный анамнез [20]. Хорошо известно, что АВК улучшают прогноз у больных со стабильной ИБС, тогда как ППОАК все еще недостаточно изучены в данном аспекте и требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований, которые определяют оптимальный выбор ППОАК у пациентов со стабильной ИБС. Тем не менее, во всех исследованиях с ППОАК у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС было зарегистрировано незначительное количество острых коронарных событий, вне зависимости от того, получал больной монотерапию варфарином или ППОАК [4-6]. У таких пациентов ни один из ППОАК не является приоритетным в плане выбора. В консенсусе шести научных сообществ (в том числе — Европейского общества кардиологов — ЕОК) по антитромботической терапии у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом/чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) от 2014г заявлено: “Риск инфаркта миокарда — сомнительный критерий для выбора ППОАК у пациента с ФП. Все ППОАК могут в одинаковой степени применяться в составе двойной или тройной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ, а также у лиц со стабильной ИБС [21].

Нередко определенная клиническая ситуация у больных с ФП и ИБС требует назначения комбинации антитромботических препаратов, что существенно повышает у них риск кровотечения. Особенно остро эта проблема стоит у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом, так как при этом требуется добавление к терапии ОАК еще двух антиагрегантов.

О возможности использования ППОАК у больных с ФП в составе двойной и тройной терапии, по данным крупных рандомизированных контролируемых исследований, известно довольно мало. Наиболее полная информация представлена в исследовании RE-LY, в котором представлен субанализ 6952 пациентов с ФП [4]. В исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE применение у пациентов двойной антиагрегантной терапии являлось критерием исключения [5, 6]. Таким образом, в RE-LY 5789 человек помимо ОАК получали АСК, 351 — клопидогрел и 812 больных с ФП принимали антикоагулянт и двойную антиагрегантную терапию, состоящую из АСК и клопидогрела. Согласно результатам данного субанализа добавление антитромбоцитарных препаратов увеличивало частоту крупных кровотечений как в подгруппах, получавших ППОАК, так и в группе варфарина [4]. Несмотря на это, в связи с широким использованием ППОАК вопрос об их эффективности и безопасности в составе двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и показанием к проведению ЧКВ имеет большое значение. Так возникла необходимость исследования эффективности и безопасности альтернативных антитромботических стратегий у данной категории больных. Позднее были проведены исследования по изучению терапии с использованием ППОАК в сочетании с одним или двумя антитромбоцитарными агентами у больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, в сравнении со стандартным подходом в данной клинической ситуации (два антиагреганта + варфарин). В настоящее время клиническая практика располагает данными двух завершившихся исследований: PIONEER-AF-PCI с ривароксабаном [22] и REDUAL-PCI с дабигатраном [23]. Исследования AUGUSTUS с апиксабаном, в которое планируется включить максимальное, в сравнении с другими протоколами, число пациентов (4600 человек), и ENTRUST AF-PCI с эдоксабаном, в настоящий момент продолжают.

В исследовании PIONEER-AF-PCI оценивалась безопасность сочетания различных доз ривароксабана с АСК и/или клопидогрелом/тикагрелором/прасурелом в течение 1 года после перенесенного

ЧКВ. Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение ривароксабана в сочетании с АСК и/или ингибитора P2Y₁₂ ведет к значимому снижению числа геморрагических осложнений по сравнению с “классической” тройной антитромботической терапией (комбинация варфарина и двойной антиагрегантной терапии) [22]. В обновленных рекомендациях ЕОК по двойной антитромботической терапии у больных ИБС (2017), подвергнутых ЧКВ, предусматривается возможность назначения ривароксабана в дозе 15 мг в составе двойной антитромботической терапии [24]. Тем не менее, эффективность применения ривароксабана 15 мг (однократно) и ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в отношении снижения риска кардиоэмболического инсульта и артериальной тромбоэмболии, в тех дозах, которые оценивались в исследовании PIONEER-AF-PCI, требует дальнейшего изучения [25].

Другое подобное исследование, RE-DUAL PCI, позволило оценить безопасность и эффективность двух режимов двойной терапии с применением дабигатрана без АСК в сравнении с тройной антитромботической терапией с использованием варфарина [23]. Было убедительно показано, что стратегия антитромботического лечения, включающего дабигатран и блокатор P2Y₁₂-рецепторов, достоверно снижает риск кровотечений в сравнении со стандартной тройной антитромботической терапией с применением варфарина и обладает не меньшей эффективностью в отношении снижения риска развития тромботических событий. Специфика данного исследования состоит в том, что были оценены те дозы дабигатрана (150 мг и 110 мг 2 раза/сут.) в составе двойной антитромботической терапии, которые утверждены в нормативных документах для профилактики кардиоэмболического инсульта и СЭ [23].

Таким образом, экспертное мнение едино: в отсутствие прямых сравнительных исследований между ППОАК ни одному из них не отдается предпочтения. Таким образом, согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ФП предусматривается возможность использования любого перорального антикоагулянта как у больных с сопутствующей стабильной ИБС, так и в составе двойной/тройной терапии при развитии острого коронарного синдрома, а также после стентирования коронарных артерий [8, 21, 23]. Соответственно нормативным документам, в составе двойной/тройной антитромботической терапии предусматривается коррекция дозы ППОАК: ривароксабан 15 мг 1 раз/сут., апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут., дабигатран назначается в дозе 110 мг 2 раза/сут. [21, 23]. Тем не менее, благодаря исследованию RE-DUAL PCI в клинической практике появилась возможность назначения пациенту с ФП и высоким риском ИИ дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. сразу после проведенного ЧКВ.

Пациенты с инсультом в анамнезе. Во всех вышеуказанных исследованиях с ППОАК выделяли подгруппы пациентов с предшествующим инсультом или с транзиторной ишемической атакой [1-25]. Результаты мета-анализа RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF, включающего 14527 пациентов с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой, продемонстрировали явное преимущество ППОАК в профилактике инсульта и СЭ, по сравнению с варфарином (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,99) [26]. Прием ППОАК также ассоциировался с меньшим риском крупных кровотечений в сравнении с варфарином (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99), главным образом, из-за уменьшения количества кровоизлияний в мозг (ОР 0,44; 95% ДИ 0,32-0,62) [26]. При этом нужно отметить, что в исследованиях с ППОАК время пребывания в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения для лечившихся варфарином пациентов было в среднем меньше 70% [4-6]. Тем не менее, считается, что для пациентов, у которых ИИ или ТИА развились на фоне адекватно контролируемой терапии варфарином, замена на ППОАК является обоснованной [1]. Предпочтительной антитромботической стратегией в данном случае является использование дабигатрана (обе дозы) или апиксабана, так как только эти ППОАК снижают геморрагические осложнения со стороны центральной нервной системы у пациентов с ФП, имеющих в анамнезе цереброваскулярные события [4, 6].

Пациенты с хронической болезнью почек и находящиеся на диализе. Хроническая болезнь почек — важнейший фактор риска развития как инсульта, так и кровотечений у пациентов с ФП [27, 28]. Установлено, что в данном случае риск инсульта возрастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот факт предусматривает необходимость тщательного подбора антикоагулянтной терапии. Известно, что особенностью ППОАК, в отличие от варфарина, является наличие у них почечного пути выведения: для дабигатрана он составляет 80%, для ривароксабана и апиксабана — 33% и 27%, соответственно [1]. У больных с хронической болезнью почек это сопровождается существенным изменением концентрации ППОАК в зависимости от величины СКФ. Логично, что во всех исследованиях было предусмотрено снижение дозы ППОАК при их использовании у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин. [8]. Оценка результатов основных исследований с ППОАК подтвердила положение, что данная группа антитромботических препаратов может быть безопаснее и эффективнее, по сравнению с варфарином, у больных с умеренно сниженной функцией почек [1] (табл. 3).

В соответствии с данными исследования RE-LY, у больных с СКФ 30-49 мл/мин дабигатран в дозе 150 мг/сут., по сравнению с варфарином, понижал

Таблица 3

ППОАК: эффективность и безопасность у пациентов со сниженной СКФ (50-30 мл/мин)

| | Дабигатран 150 | Дабигатран 110 | Ривароксабан | Апиксабан |
|-------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------|
| ОР инсультов и СЭ | < на 50% 0,50 (0,25-0,80) | = | =0,84 (0,57-1,23) | =0,79 (0,55-1,14) |
| ОР крупных кровотечений | = | = | =0,95 (0,72-1,26) | < на 50% 0,50 (0,38-0,66) |

риск возникновения СЭ и инсульта при отсутствии увеличения частоты развития тяжелых кровотечений. Частота СЭ и ИИ, а также значимых кровотечений в группе пациентов получающих дабигатран в дозе 110 мг, не отличались от группы больных с варфарином. Кроме того, данные субанализа RE-LY демонстрируют высокую нефропротективную активность дабигатрана [29]. Было выявлено, что за весь период наблюдения в когорте пациентов с СКФ <50 мл/мин прогрессирующее ухудшение функции почек в меньшей степени достоверно отмечалось в обеих группах дабигатрана (для дозы 150 мг: снижение СКФ на $2,46 \pm 0,23$ мл/мин; $p=0,0002$; для дозы 110 мг: снижение СКФ на $2,57 \pm 0,24$ мл/мин; $p=0,0009$) в сравнении с группой больных, принимающих варфарин (снижение СКФ на $3,68 \pm 0,24$ мл/мин). Более того в подгруппе больных с сахарным диабетом, получающих лечение дабигатраном, снижение СКФ происходило значительно медленнее, чем в группе больных, получавших АВК.

В исследованиях AVERROES и ARISTOTLE было продемонстрировано преимущество апиксабана перед препаратами сравнения (АСК и варфарин, соответственно) как в отношении частоты ИИ и СЭ, так и значимых кровотечений не только в основной когорте пациентов, но и у больных с СКФ 30-49 мл/мин [30]. В исследовании ROCKET-AF показано, что ривароксабан 15 мг, применяемый у больных с СКФ 30-49 мл/мин для профилактики ИИ/транзиторной ишемической атаки, по риску развития крупных кровотечений не отличается от варфарина [31]. Однако в том же исследовании было отмечено, что низкая доза ривароксабана (15 мг/сут.) теряла преимущество перед варфарином по частоте развития внутричерепных кровотечений. В последующем, данные мета-анализа Lega, 2014, полученные на 12270 больных со СКФ <50 мл/мин, продемонстрировали преимущество апиксабана и ривароксабана по сравнению с варфарином в отношении риска крупных кровотечений. При этом геморрагические осложнения на фоне приема дабигатрана были сопоставимы с АВК [32]. В другом мета-анализе, включающем около 73 тыс. больных, были отмечены незначительные преимущества ППОАК перед АВК у больных с ФП и хронической болезнью почек, как по тромбоэмболическим, так и по геморрагическим событиям [33].

В настоящее время не изучена эффективность и безопасность перорального антикоагулянта

ни у одного больного с СКФ <29 мл/мин, а также находящихся на гемодиализе [1]. Таким образом, пока не будут получены данные об их эффективности, варфарин для таких пациентов остается препаратом выбора. Вместе с тем, FDA (Food and Drug Administration) недавно одобрила назначение апиксабана для пациентов, находящихся на гемодиализе, не предоставив при этом сведений об эффективности и безопасности препарата у данной категории больных [8]. Согласно рекомендациям экспертов, для пациентов с ФП и хронической болезнью почек III ст (СКФ — 30-49 мл/мин) может быть назначен апиксабан 5 мг 2 раза/сут. или по 2,5 мг 2 раза/сут. — при наличии у больного хотя бы одного дополнительного критерия: масса тела ≤ 60 кг, возраст ≥ 80 лет, уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л существующий), дабигатран 110 мг 2 раза/сут., ривароксабан 15 мг ежедневно [1]. Всем пациентам, получающим ППОАК, рекомендуется 1 раз в год осуществлять контроль функции почек, а при снижении СКФ <60 мл/мин — каждые 6 мес. [1].

Пациенты с высоким риском ЖКК. Известно, что некоторые ППОАК чаще вызывают кровотечения из ЖКТ, чем варфарин, в том числе, у больных с ФП [1, 4, 5]. Так, в исследовании RE-LY прием дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. ассоциировался с более высокой частотой крупных ЖКК в сравнении с варфарином (ОР 1,50). С другой стороны, в группе пациентов, получающих дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., отмечалось такое же количество осложнений, как и в группе варфарина (ОР 1,10) [1]. При этом повышенный риск значимых гастроинтестинальных кровотечений был выявлен только в группе больных старше 75 лет и, в основном, эти кровотечения были из нижних отделов ЖКТ [34]. Большинство исследований, проведенных в реальной клинической практике, подтверждают данные RE-LY [35], за исключением двух датских исследований, не отметивших повышенный риск развития крупных ЖКК на фоне приема дабигатрана в сравнении с варфарином [36, 37]. Кроме того, данные клиники демонстрируют, что ЖКК, возникающие на фоне приема дабигатрана, в той же степени влияют на прогноз, как и аналогичные кровотечения на фоне приема варфарина [38]. Последнее исследование, проведенное в Гонконге и включающее 5041 пациентов, продемонстрировало, что у тех из них, которым впервые был назначен дабигатран на фоне приема гастро-

протекторов, было зарегистрировано достоверное снижение риска ЖКК [39].

В исследовании ROCKET-AF пациенты, получающие ривароксабан 20 мг 1 раз/сут., имели значительно более высокий риск крупных ЖКК, чем больные в группе варфарина (3,2% по сравнению с 2,2%; $P < 0,001$), но демонстрировали сопоставимые значения по уровню жизнеугрожающих и фатальных кровотечений из ЖКТ [5, 40]. В ROCKET-AF, больший риск ЖКК на фоне приема ривароксабана был отмечен у пациентов, находящихся в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с группой пациентов, получающих варфарин [41]. Кровотечения при приеме ривароксабана чаще регистрировались из верхних отделов ЖКТ [32]. Вместе с тем, исследование ARISTOTLE продемонстрировало сопоставимое количество ЖКК в группах больных с апиксабаном по 5 мг 2 раза и варфарином (ОР 0,89) [6]. Определенный интерес представляет ретроспективное когортное исследование, в котором изучалась частота повторных госпитализаций пациентов с ФП и ЖКК на фоне приема различных ППОАК. Были проанализированы базы данных клиники Premier Hospital (США) ($n=74730$) и Cerner Health Facts Hospital ($n=14201$). По результатам исследования оказалось, что частота повторных госпитализаций в связи с кровотечением у больных, принимающих апиксабан, была достоверно ниже, чем у получающих ривароксабан ($p < 0,05$) и несущественно отличалась в группе пациентов, принимающих дабигатран ($p=0,16$) [42].

Таким образом, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, все ППОАК не обладают преимуществом перед варфарином в плане снижения геморрагических рисков со стороны ЖКТ, что можно отнести к класс-эффекту этой группы лекарственных препаратов. Согласно рекомендациям ЕОК (2016), у больных с высоким риском развития ЖКК, испытывающих потребность в антикоагулянтной терапии, рациональным является отказаться от назначения дабигатрана или ривароксабана [1].

Пациенты с АГ, хронической сердечной недостаточностью. АГ — мощный фактор риска инсульта у больных с ФП и без нее, а также фактор риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию [1]. Все ППОАК были достаточно изучены у пациентов с ФП для профилактики инсульта, которым можно назначать лечение пероральными антикоагулянтами (ОАС), вне зависимости от наличия или отсутствия у них АГ и хронической сердечной недостаточностью [4, 5]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные и приоритете того или иного ППОАК у данной когорты пациентов, как по критериям эффективности, так и безопасности.

Приверженность к терапии. Отсутствие приверженности к длительной антикоагулянтной терапии увеличивает как тромбоэмболические, так и геморрагиче-

ские риски [43]. В настоящее время отсутствуют данные относительно влияния приверженности к терапии ППОАК на прогноз, кроме тех случаев, когда полностью прекращался прием данных препаратов [44]. На данный счет есть ограниченные сведения, полученные при оценке применения ППОАК в реальной клинической практике, включающие 5 исследований на фоне приема дабигатрана [45], и 2 — на фоне приема ривароксабана [46, 47]. В исследованиях с дабигатраном считалось, что если препарат использовался в 80% от длительности периода, в течение которого проводилось лечение, это трактовалось как высокий порог приверженности [45, 46]. В одном из таких исследований сообщалось ($N=99$) о 88%-й приверженности к приему дабигатрана за различные по длительности периоды терапии [48], в то время как большинство работ сообщают о средних показателях приверженности, которые составили 67-77% от общего периода приема препарата [45, 46]. Проспективный регистр ($N=1204$) сообщил о 81,5% приверженности к терапии ривароксабаном [47]. В сравнении с варфарином лучшая приверженность к терапии ППОАК отмечалась на дабигатране (65 vs 39%) и ривароксабана (81,5 vs 68,3%) в течение 6 мес. [46].

Упрощение режима лечения и кратности приема не всегда улучшают приверженность к терапии, несмотря на то, что однократный прием препарата в сутки, несомненно, является более привлекательным для пациента, чем двукратный. Несмотря на это, нет никаких существенных различий в приверженности ППОАК в зависимости от режима дозирования препарата [49].

Европейские эксперты обращают внимание на тот факт, что ОАК не должны использоваться у больных с заведомо известным низким уровнем приверженности к приему препарата (т.е. пациент заведомо не собирается принимать препарат), а выбор ППОАК не должен строиться на кратности приема препарата (однократный или двукратный режим дозирования). Однако этот фактор может быть определяющим для некоторых пациентов, если принять во внимание его предпочтения и риск полипрагмазии [44]. Однозначно, вовлечение пациента в процесс лечения, просветительская работа в данной области кардиологии и специфическая информация по препарату крайне важны для улучшения приверженности к лечению [43, 50].

Заключение

Итак, на сегодняшний день в арсенале врача, согласно последним рекомендациям ЕОК 2016, имеются три не-витамин-К-зависимых оральных антикоагулянта, призванных обеспечивать профилактику ИИ и СЭ у больных с неклапанной ФП. Доказано, что этот новый класс антикоагулянтов безопасно и эффективно снижает риск инсульта и СЭ у пациен-

тов с ФП, а главное, не требует такого лабораторного контроля, как прием АВК. Тем не менее, лечение с помощью ППОАК тоже нуждается в мониторинге с регулярной оценкой общего анализа крови и СКФ пациента. Помимо этого, практическому врачу, а нередко и мультидисциплинарной комиссии с привлеченными специалистами смежных специальностей следует всесторонне оценивать каждую конкретную клиническую ситуацию и определиться не только с выбором конкретного ОАК, но и конкретной дозой препарата (схема, адаптирована

из газеты “Современная Кардиология” № 1 (03) 2017). Целесообразно продолжать сбор данных по использованию ОАК в рутинной клинической практике, что, несомненно, позволит после тщательного анализа расширить наши представления о потенциальной пользе и рисках применения препарата у конкретного пациента.

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

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw313.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857-67.
- Sulimov VA, Blagova OV, Galjovich AS, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the RKO, VNOA and the AAS. Moscow, 2012. p.92 (In Russ). Сулимов В. А., Благова О. В., Галевич А. С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва, 2012. p. 92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. The ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
- Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *European Heart Journal*. 2017;38(12):852-59. doi:10.1093/eurheartj/ehv643.
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *British Medical Journal*. 2016;353:3-4. doi:10.1136/bmj.i3189.
- Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):635-42. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.046.
- Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1385-94. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.044.
- Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;113:1170-3. doi:10.1160/TH15-03-0210.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: do we anticoagulate CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc>1, or higher? *Thromb Haemost.* 2015;113:1165-9. doi:10.1160/TH15-02-0154.
- Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-Analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(1):6-15. doi:10.14503/THIJ-14-4353.
- Huang D, Anguo L, Yue WS, et al. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37:1442-7. doi:10.1111/pace.12445.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1749-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, et al. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146:719-26. doi:10.1378/chest.13-2976.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144:1555-63. doi:10.1378/chest.13-0054.
- Kraleiv S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS One.* 2011;6(9):e24964. doi:10.1371/journal.pone.0024964.
- Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014 Dec 1;35(45):3155-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015;169(4):472-8. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation (RE-DUAL PCI). *N Engl J Med.* 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
- Popma CJ, Sheng S, Korjian S, et al. Lack of concordance between local investigators, angiographic core laboratory, and clinical event committee in the assessment of stent thrombosis: results from the TRACER angiographic substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(5):e003114. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003114.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43:3298-304. doi:10.1161/STROKEAHA.112.673558.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2) CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127:224-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70. doi:10.2147/VHRM.S28271.
- Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(23):2481-93. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:429-35. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32:2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1873-80. doi:10.1093/eurheartj/ehu083.
- Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulation in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol.* 2014;104(5):418-29. doi:10.1007/s00392-014-0797-9.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of

- the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72. doi:0.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
35. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
 36. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:650-6. e5. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.031.
 37. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264-73. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020.
 38. Manatsathit W, Al-Hamid H, Leelasinjaroen P, et al. Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:224-31. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.07.
 39. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149:586-95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.002.
 40. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:891-900. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.013.
 41. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
 42. Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J, et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. *Current Medical Research And Opinion*. 2016; 32(3):573-82. doi:10.1185/03007995.2015.1131676.
 43. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimising stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17:507-8. doi:10.1093/europace/euv041.
 44. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw069.
 45. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:495-504. doi:10.1111/jth.12845.
 46. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317-25. doi:10.1185/03007995.2014.907140.
 47. Hecker J, Marten S, Keller Let al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):939-49. doi:10.1160/TH15-10-0840.
 48. Schulman S, Shortt B, Robinson M, et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1295-9. doi:10.1111/jth.12241.
 49. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90. doi:10.1007/s12325-012-0040-x.
 50. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17:514-23. doi:10.1093/europace/euu311.

Обеспеченность врачами-кардиологами детскими и их деятельность в Российской Федерации, 2013-2017гг

Сон И. М.¹, Иванова М. А.¹, Соколовская Т. А.¹, Ваньков Д. В.³, Огрызко Е. В.¹, Зими́на Э. В.²

Укомплектованность врачами-специалистами играет важную роль в своевременном оказании специализированной медицинской помощи населению.

Цель. Анализ обеспеченности врачами-кардиологами детскими и их деятельности в Российской Федерации для принятия организационных решений.

Материал и методы. Использованы данные федерального статистического наблюдения за период с 2013 по 2017гг. В работе применялись статистический, аналитический, описательный методы статистики.

Результаты. Практически во всех Федеральных округах (ФО) прослеживается рост обеспеченности врачами-кардиологами детскими при снижении укомплектованности специалистами амбулаторного звена, что соответствует общероссийской тенденции. В Северо-Западном и Южном ФО произошел рост числа посещений из расчета на 1 должность врача-специалиста на +4,9% и +1,7%, соответственно, а в Центральном ФО — доли посещений по заболеваемости (+15,0%).

Заключение. Анализ обеспеченности детского населения врачами-кардиологами и их деятельности показал рост обеспеченности врачами-специалистами при снижении числа посещений из расчета на одну врачебную должность.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):103–112

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-103-112>

Ключевые слова: обеспеченность, посещаемость, врачи-кардиологи детские, Российская Федерация, федеральные округа.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ³БУЗ ВО Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия.

Сон И. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9309-2853, Иванова М. А.* — д.м.н., профессор, зав. отделением Нормирование труда медицинских работников, ORCID: 0000-0002-7714-7970, Соколовская Т. А. — к.м.н., зав. отделением Охрана здоровья матери и ребенка, ORCID: 0000-0003-4594-5983, Ваньков Д. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-6091-2533, Огрызко Е. В. — д.м.н., зав. отделением Медицинская статистика, ORCID: 0000-0002-7653-3191, Зими́на Э. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-3590-753X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mais961@mail.ru

ТПП — темпы прироста показателя, ФО — Федеральный округ.

Рукопись получена 09.10.2018

Рецензия получена 26.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018



Pediatric cardiologists' sufficiency and their activities in Russian Federation, 2013-2017

Son I. M.¹, Ivanova M. A.¹, Sokolovskaya T. A.¹, Vankov D. V.³, Ogrizko E. V.¹, Zimina E. V.²

The staffing of medical specialists plays an important role in the timely provision of specialized medical care to the population.

Aim. To analyze the sufficiency of pediatric cardiologists and their activities in the Russian Federation.

Material and methods. We used data of federal statistical observation over the period from 2013 to 2017. The study was conducted with statistical, analytical and descriptive methods of statistics.

Results. In almost all federal districts, there was an increase in the sufficiency of pediatric cardiologists with a decrease in the staffing of outpatient specialists. In the North-Western and Southern Federal District there was an increase in the number of visits per 1 specialist by +4,9% and +1,7%, respectively, and in the Central Federal district — in the proportion of visits by disease (+15,0%).

Conclusion. The analysis showed an increase in the sufficiency of medical specialists with a decrease in the number of visits.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):103–112

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-103-112>

Key words: sufficiency, attendance, pediatric cardiologists, Russian Federation, federal districts.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow; ²Moscow state university of medicine and dentistry, Moscow; ³Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia.

Son I. M. ORCID: 0000-0001-9309-2853, Ivanova M. A. ORCID: 0000-0002-7714-7970, Sokolovskaya T. A. ORCID: 0000-0003-4594-5983, Vankov D. V. ORCID: 0000-0002-6091-2533, Ogrizko E. V. ORCID: 0000-0002-7653-3191, Zimina E. V. ORCID: 0000-0002-3590-753X.

Received: 09.10.2018 **Revision Received:** 26.10.2018 **Accepted:** 02.11.2018

Состояние здоровье населения характеризует благосостояние общества, поэтому организация медицинской помощи и анализ кадрового потенциала представляет одну из главных проблем здравоохранения [1, 2]. Актуальность исследования по анализу обеспеченности и деятельности врачей-кардиологов детских связана с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний и причин преждевременной

смертности от них [3, 4], связанных различными факторами. В этой связи к данной проблеме обращены взоры многих ученых [5–9]. Известно, что организация специализированной медицинской помощи детскому населению осуществляется в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю “детская кардиология” [9]. В то же время, отмечается высокая загруженность врачей-специалистов [10], что требует

их периодического пересмотра и анализа обеспеченности и деятельности профильных специалистов.

Цель исследования: анализ обеспеченности врачами-кардиологами детскими и их деятельности в Российской Федерации для принятия организационных решений.

Материал и методы

Использованы данные федерального статистического наблюдения № 30 “Сведения о медицинской организации” за период с 2013 по 2017гг. В работе применя-

лись статистический, аналитический, описательный методы статистики.

Результаты

Обеспеченность детского населения врачами-кардиологами детскими в амбулаторно-поликлинических отделениях Российской Федерации в целом за 2013-2017гг выросла на 4,0% (с 0,25 до 0,26 на 10 тыс. населения), имея на всем протяжении анализируемого периода широкую амплитуду годовых темпов прироста показателя (ТПП) (рис. 1).

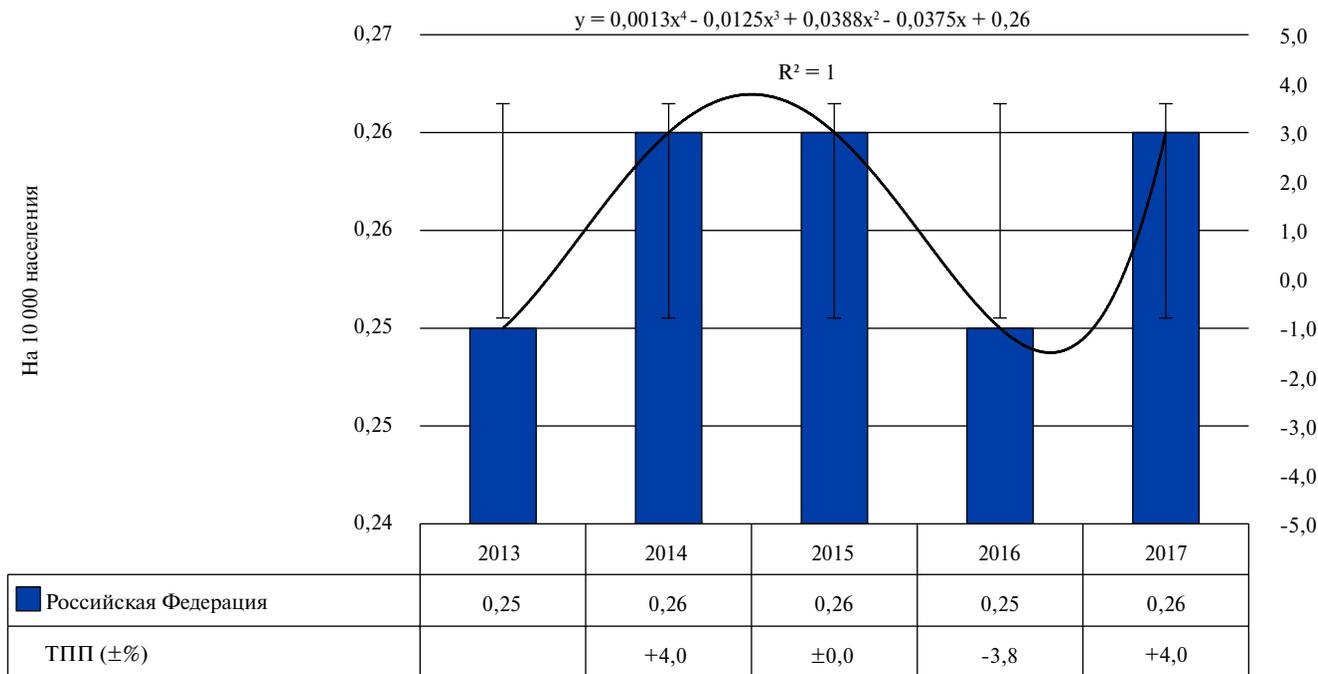


Рис. 1. Обеспеченность врачами-кардиологами детскими поликлиник (амбулаторий) в Российской Федерации (в %) и ТПП (в %).

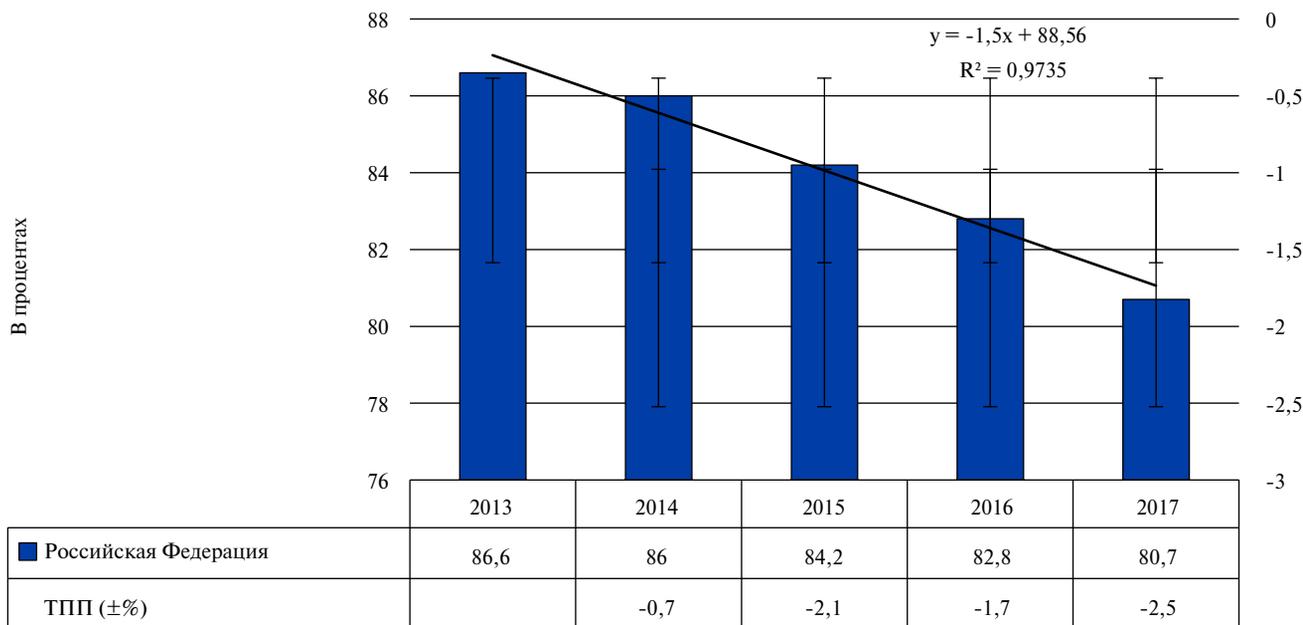


Рис. 2. Укомплектованность врачами-кардиологами детскими медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях в Российской Федерации (в %) и ТПП (в %).

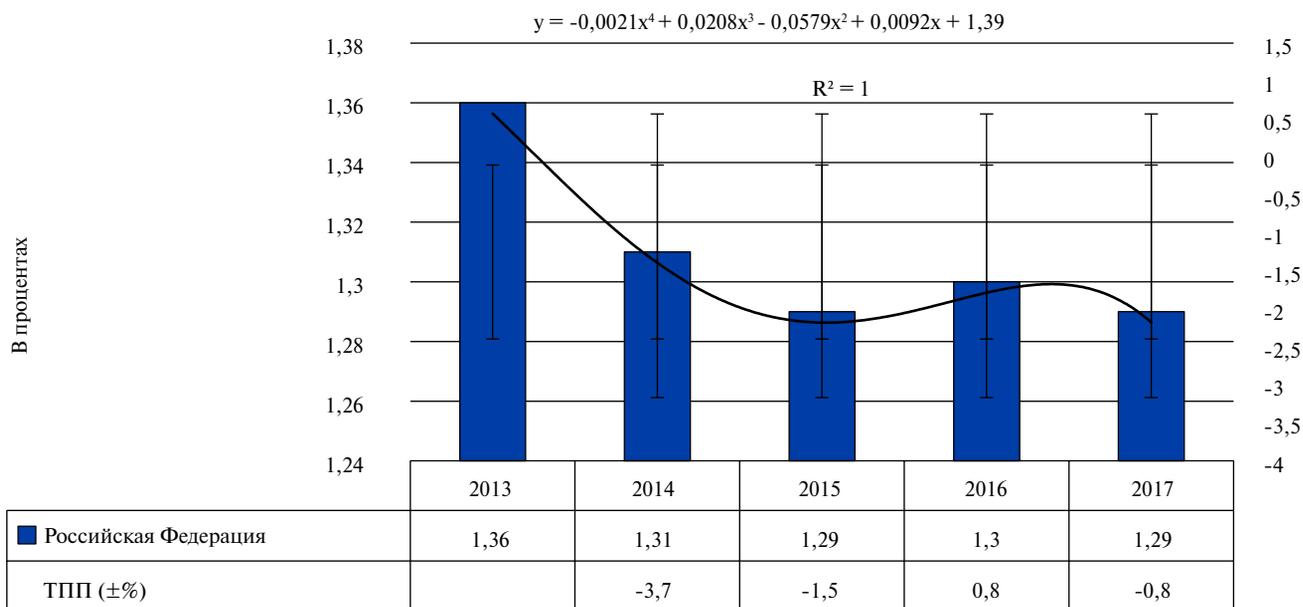


Рис. 3. Динамика коэффициента совместительства врачей-кардиологов детских в Российской Федерации и ТПП (в %).

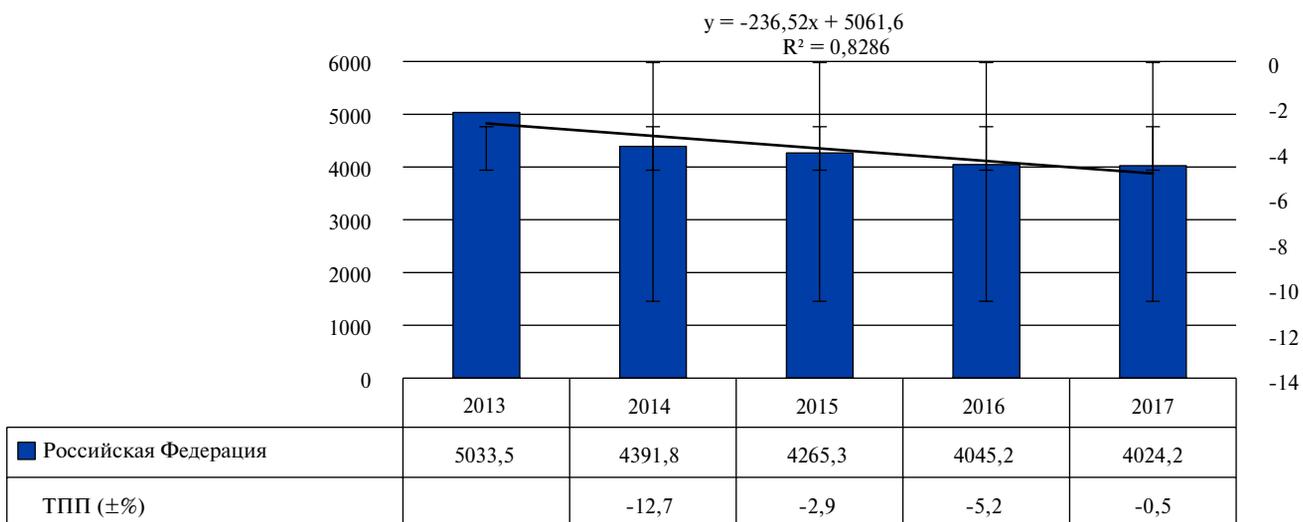


Рис. 4. Число посещений в амбулаторно-поликлиническом звене из расчета на одну должность врача-кардиолога детского в Российской Федерации и ТПП (в %).

В то же время, **укомплектованность** данными специалистами амбулаторного звена снизилась на 6,8% (с 86,6% до 80,7%) за пятилетний период исследования и на 2,5% (что является максимальным значением) за 2016-2017гг (рис. 2).

В противовес выше представленным процессам, в Российской Федерации отмечается уменьшение **коэффициента совместительства** среди врачей-кардиологов детских на 5,1% за 5-летний период времени. Причем, за исключением 2016г, — четко прослеживается отрицательная динамика ТПП (рис. 3).

Число посещений из расчета на одну должность врача-специалиста за период 2013-2017гг также планомерно снижалась, достигнув к конечной точке значения -20,1% (рис. 4).

На этом фоне отмечается увеличение **доли посещений по поводу заболеваний** (+5,7%), поскольку частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии и врожденных аномалий сердца в популяции детей нарастает, особенно, среди старших возрастных групп 15-17 лет [11] (рис. 5).

Во всех Федеральных округах (ФО), за исключением Центрального ФО (-3,2%), регистрируется увеличение обеспеченности данными врачебными кадрами амбулаторного звена — наиболее в Уральском ФО (+11,5%) (табл. 1).

За период 2016-2017гг в 4 ФО (ЮФО, СКФО, ПФО и СФО) отмечается стагнация показателей.

Среди пилотных субъектов отдельного внимания заслуживает Республика Татарстан, входящая

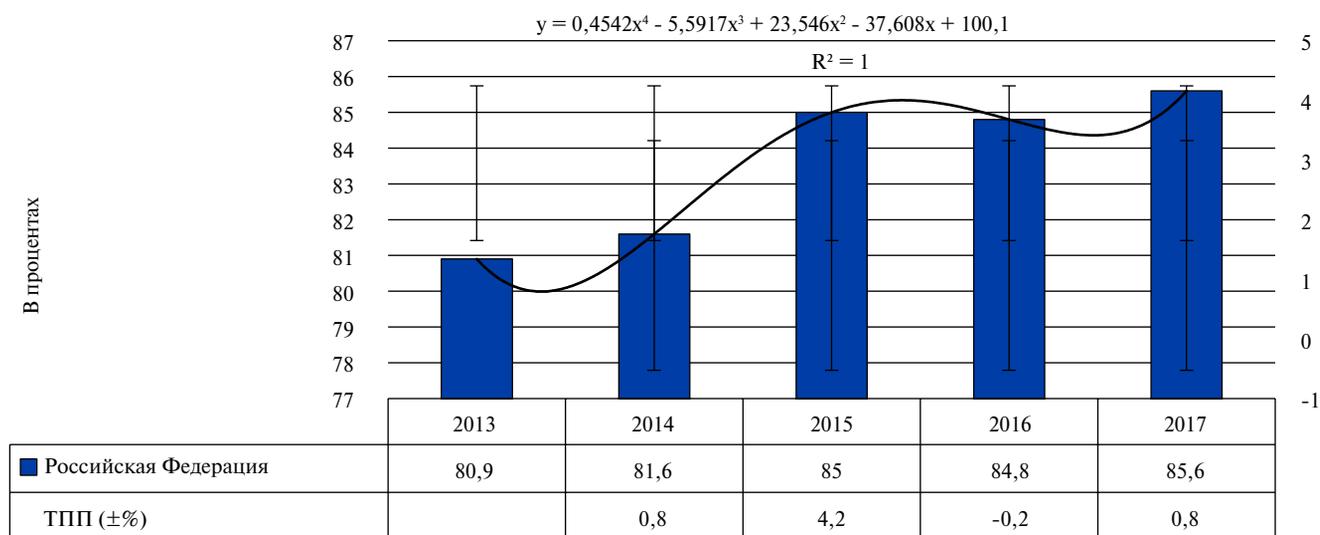


Рис. 5. Динамика доли посещений по поводу заболеваний в Российской Федерации в 2013-2017гг и ТПП (в %).

Таблица 1

Обеспеченность населения врачами-кардиологами детскими, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, по ФО в динамике (на 10 тыс. населения) и годовые темпы прироста показателя (ТПП в %)

| Субъекты Федерации | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 |
|----------------------|------|-------|-------|-------|------|-----------|
| Центральный ФО | 0,31 | 0,33 | 0,30 | 0,29 | 0,30 | -3,2 |
| ТПП ЦФО (±%) | | +6,5 | -9,1 | -3,3 | +3,4 | |
| Северо-Западный ФО | 0,37 | 0,38 | 0,42 | 0,41 | 0,40 | +8,1 |
| ТПП СЗФО (±%) | | +2,7 | +10,5 | -2,4 | -2,4 | |
| Южный ФО | 0,19 | 0,23 | 0,23 | 0,20 | 0,20 | +5,3 |
| ТПП ЮФО (±%) | | +21,1 | ±0,0 | -13,0 | ±0,0 | |
| Северо-Кавказский ФО | 0,13 | 0,14 | 0,14 | 0,14 | 0,14 | +7,7 |
| ТПП СКФО (±%) | | +7,7 | ±0,0 | ±0,0 | ±0,0 | |
| Приволжский ФО | 0,21 | 0,22 | 0,22 | 0,23 | 0,23 | +9,5 |
| ТПП ПФО (±%) | | +4,8 | ±0,0 | +4,5 | ±0,0 | |
| Уральский ФО | 0,26 | 0,27 | 0,25 | 0,28 | 0,29 | +11,5 |
| ТПП УФО (±%) | | +3,8 | -7,4 | +12,0 | +3,6 | |
| Сибирский ФО | 0,22 | 0,24 | 0,22 | 0,23 | 0,23 | +4,5 |
| ТПП СФО (±%) | | +9,1 | -8,3 | +4,5 | ±0,0 | |
| Дальневосточный ФО | 0,21 | 0,23 | 0,25 | 0,22 | 0,23 | +9,5 |
| ТПП (±%) | | +9,5 | +8,7 | -12,0 | +4,5 | |

в пятерку регионов с минимальными значениями, но имеющая самые высокие ТПП за весь период исследования (+100,0). Кроме этого, в структуре пяти максимальных значений показателей выделяются г. Санкт-Петербург с инверсией ТПП в сторону ухудшения и Хабаровский край со стойким отрицательным трендом обеспеченности изучаемыми специалистами (табл. 2).

Схожие тенденции с г. Санкт-Петербург имеют такие регионы, как Пермский край (ТПП 2017/2013гг =+3,0%, ТПП 2017/2016гг =-5,6%) и Московская область (+9,5%/-4,2%). Прямо противоположная динамика зафиксирована в Удмуртской Республике (-6,5%/+11,5%).

В подавляющем большинстве ФО за период 2013-2017гг снизилась укомплектованность амбулаторного звена данными специалистами, максимально — в Южном ФО (-17,2%). Только в Северо-Кавказском и Уральском ФО отмечается некоторое увеличение данного показателя — на 1,6% и 0,8%, соответственно (табл. 3).

Лидером по снижению укомплектованности врачами-кардиологами является Краснодарский край, в котором за период 2013-2017гг ТПП составили: -32,5%, а при сопоставлении 2017г к 2016г: -11,6% (табл. 4).

Несмотря на то, что Удмуртская Республика стоит на первом месте по укомплектованности врачами-кар-

Таблица 2

Динамика обеспеченности врачами-кардиологами детскими в 2013-2017гг по пилотным субъектам Российской Федерации (на 10 тыс. населения) и ТПП (в %)

| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|
| Минимальные значения | | | | | | | |
| Ставропольский край | 0,14 | 0,11 | 0,07 | 0,09 | 0,09 | -35,7 | ±0,0 |
| Краснодарский край | 0,15 | 0,17 | 0,15 | 0,12 | 0,11 | -26,7 | -8,3 |
| Красноярский край | 0,26 | 0,24 | 0,2 | 0,16 | 0,16 | -38,5 | ±0,0 |
| Республика Татарстан | 0,08 | 0,09 | 0,10 | 0,15 | 0,16 | +100,0 | +6,7 |
| Ивановская область | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,16 | -5,9 | ±0,0 |
| Максимальные значения | | | | | | | |
| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
| г. Санкт-Петербург | 0,60 | 0,67 | 0,72 | 0,66 | 0,61 | +1,7 | -7,6 |
| Астраханская область | 0,29 | 0,37 | 0,50 | 0,49 | 0,49 | +69,0 | ±0,0 |
| г. Москва | 0,51 | 0,53 | 0,45 | 0,45 | 0,46 | -9,8 | +2,2 |
| Хабаровский край | 0,48 | 0,51 | 0,50 | 0,48 | 0,41 | -14,6 | -14,6 |
| Новосибирская область | 0,34 | 0,35 | 0,32 | 0,31 | 0,36 | +5,9 | +16,1 |

Таблица 3

Укомплектованность врачскими кадрами Федеральных округов в динамике и ТПП (в %)

| Субъекты Федерации | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 |
|----------------------|------|------|------|------|------|-----------|
| Центральный ФО | 85,0 | 86,3 | 81,4 | 79,0 | 77,6 | -8,7 |
| ТПП ЦФО (±%) | | +1,5 | -5,7 | -2,9 | -1,8 | |
| Северо-Западный ФО | 85,6 | 85,1 | 86,2 | 85,4 | 81,8 | -4,4 |
| ТПП СЗФО (±%) | | -0,6 | +1,3 | -0,9 | -4,2 | |
| Южный ФО | 85,0 | 79,1 | 79,6 | 75,4 | 70,4 | -17,2 |
| ТПП ЮФО (±%) | | -6,9 | +0,6 | -5,3 | -6,6 | |
| Северо-Кавказский ФО | 75,1 | 79,7 | 73,3 | 72,2 | 76,3 | +1,6 |
| ТПП СКФО (±%) | | +6,1 | -8,0 | -1,5 | +5,7 | |
| Приволжский ФО | 88,7 | 83,7 | 84,5 | 83,2 | 80,1 | -9,7 |
| ТПП ПФО (±%) | | -5,6 | +1,0 | -1,5 | -3,7 | |
| Уральский ФО | 92,3 | 92,0 | 92,2 | 92,5 | 93,0 | +0,8 |
| ТПП УФО (±%) | | -0,3 | +0,2 | +0,3 | +0,5 | |
| Сибирский ФО | 89,9 | 89,3 | 89,2 | 90,2 | 89,2 | -0,8 |
| ТПП СФО (±%) | | -0,7 | -0,1 | +1,1 | -1,1 | |
| Дальневосточный ФО | 84,6 | 91,9 | 92,1 | 88,3 | 79,8 | -5,7 |
| ТПП ДВФО (±%) | | +8,6 | +0,2 | -4,1 | -9,6 | |

Таблица 4

Динамика укомплектованности врачами-кардиологами детскими медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в 2013-2017гг по пилотным субъектам Российской Федерации (в %)

| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
|------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| Минимальные значения | | | | | | | |
| Краснодарский край | 84,6 | 73,7 | 72,3 | 64,6 | 57,1 | -32,5 | -11,6 |
| Ставропольский край | 80,9 | 85,1 | 71,7 | 68,5 | 61,8 | -23,6 | -9,8 |
| г. Москва | 83,4 | 86,4 | 77,5 | 75,0 | 66,7 | -20,0 | -11,1 |
| г. Санкт-Петербург | 83,3 | 84,8 | 82,1 | 79,6 | 76,1 | -8,6 | -4,4 |
| Республика Башкортостан | 92,8 | 80 | 83,3 | 83,6 | 78,5 | -15,4 | -6,1 |
| Максимальные значения | | | | | | | |
| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
| Удмуртская Республика | 100,0 | 97,8 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | ±0,0 | ±0,0 |
| Томская область | 89,7 | 85,7 | 77,8 | 84,6 | 97,1 | +8,2 | +14,8 |
| Свердловская область | 94,4 | 91,0 | 93,3 | 90,8 | 93,0 | -1,5 | +2,4 |
| Красноярский край | 92,9 | 95,3 | 100 | 92,9 | 92,6 | -0,3 | -0,3 |
| Республика Татарстан | 93,3 | 94,1 | 93,3 | 95,2 | 92,3 | -1,1 | -3,0 |

Таблица 5

Динамика коэффициентов совместительства среди врачей-кардиологов детских в ФО и ТПП (в %)

| Субъекты Федерации | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 |
|----------------------|------|-------|-------|-------|------|-----------|
| Центральный ФО | 1,36 | 1,34 | 1,3 | 1,31 | 1,27 | -6,6 |
| ТПП ЦФО (±%) | | -1,5 | -3,0 | +0,8 | -3,1 | |
| Северо-Западный ФО | 1,28 | 1,27 | 1,15 | 1,19 | 1,26 | -1,6 |
| ТПП СЗФО (±%) | | -0,8 | -9,4 | +3,5 | +5,9 | |
| Южный ФО | 1,22 | 1,09 | 1,05 | 1,22 | 1,25 | +2,5 |
| ТПП ЮФО (±%) | | -10,7 | -3,7 | +16,2 | +2,5 | |
| Северо-Кавказский ФО | 1,37 | 1,33 | 1,17 | 1,30 | 1,30 | -5,1 |
| ТПП СКФО (±%) | | -2,9 | -12,0 | +11,1 | ±0,0 | |
| Приволжский ФО | 1,47 | 1,39 | 1,41 | 1,39 | 1,34 | -8,8 |
| ТПП ПФО (±%) | | -5,4 | +1,4 | -1,4 | -3,6 | |
| Уральский ФО | 1,45 | 1,35 | 1,38 | 1,28 | 1,24 | -14,5 |
| ТПП УФО (±%) | | -6,9 | +2,2 | -7,2 | -3,1 | |
| Сибирский ФО | 1,41 | 1,30 | 1,41 | 1,36 | 1,36 | -3,5 |
| ТПП СФО (±%) | | -7,8 | +8,5 | -3,5 | ±0,0 | |
| Дальневосточный ФО | 1,16 | 1,42 | 1,33 | 1,3 | 1,22 | +5,2 |
| ТПП ДВФО (±%) | | +22,4 | -6,3 | -2,3 | -6,2 | |

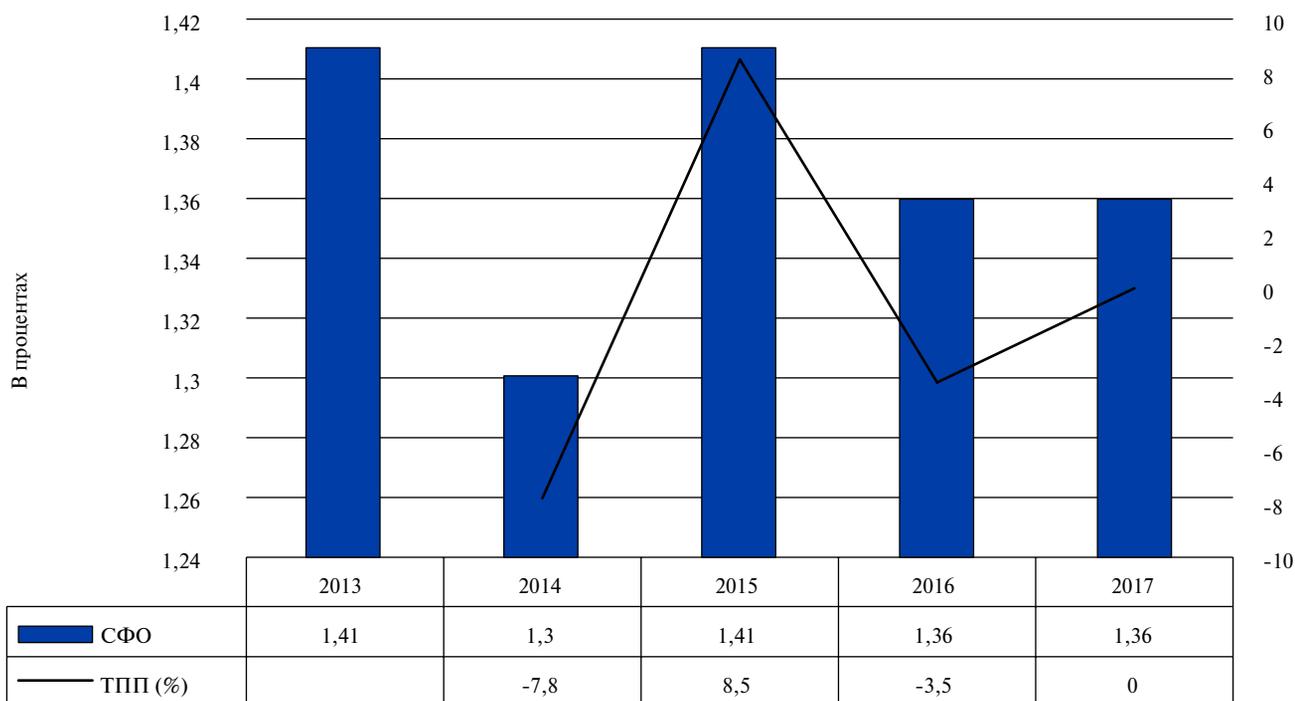


Рис. 6. Динамика коэффициента совместительства в Сибирском ФО и ТПП (в %).

диалогами детскими (100,0% с ТПП, равными ±0,0, что говорит о стабильности региональной обстановки), в Томской области как за весь анализируемый период, так и в последние два года регистрируются положительные ТПП. Подобная динамика характерна и для Московской области (ТПП 2017/2013гг =+9,7%, ТПП 2017/2016гг =+7,3%). Отрицательная инверсия ТПП (смена числовой величины со знака плюс на знак минус) отмечается в Новосибирской области (+11,6%/-3,2%), а положительная — в Ивановской (-17,1%/+0,6%) и Свердловской областях.

Самые высокие коэффициенты совместительства в 2017г имеют врачи, проживающие на территории Сибирского ФО (1,36), что на 5,4% больше значений реперной точки (1,29 в РФ) (табл. 5).

Также обращает на себя внимание выраженная пикообразная динамика годовых ТПП в данном округе с прямо противоположными экстремумами (рис. 6).

Тем не менее, только два ФО характеризуются увеличением коэффициента совместительства среди врачей — ЮФО (+2,5%) и ДВФО (+5,2%). Кроме

Таблица 6

**Динамика коэффициента совместительства врачей-кардиологов детских
в амбулаторно-поликлинических отделениях в 2013-2017гг по пилотным субъектам Российской Федерации**

| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|
| Минимальные значения | | | | | | | |
| Томская область | 0,93 | 1,07 | 1,17 | 1,18 | 1,03 | +10,8 | -12,7 |
| Новосибирская область | 1,06 | 0,99 | 1,09 | 1,21 | 1,05 | -0,9 | -13,2 |
| г. Москва | 1,23 | 1,32 | 1,21 | 1,13 | 1,05 | -14,6 | -7,1 |
| Астраханская область | 1,67 | 1,34 | 1,07 | 1,20 | 1,11 | -33,5 | -7,5 |
| Хабаровский край | 1,19 | 1,31 | 1,21 | 1,08 | 1,14 | -4,2 | +5,6 |
| Максимальные значения | | | | | | | |
| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
| Ивановская область | 1,58 | 1,58 | 2,00 | 2,33 | 2,42 | +53,2 | +3,9 |
| Удмуртская Республика | 1,15 | 1,25 | 1,58 | 1,64 | 1,75 | +52,2 | +6,7 |
| Ставропольский край | 1,19 | 1,67 | 2,06 | 1,85 | 1,70 | +42,9 | -8,1 |
| Республика Татарстан | 2,33 | 2,29 | 2,19 | 1,67 | 1,62 | -30,5 | -3,0 |
| Красноярский край | 1,32 | 1,46 | 1,40 | 1,63 | 1,58 | +19,7 | -3,1 |

Таблица 7

**Динамика числа посещений в амбулаторно-поликлиническом звене из расчета
на одну должность врача-кардиолога детского в ФО Российской Федерации и ТПП (в %)**

| Субъекты Федерации | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| Центральный ФО | 6262,9 | 5051,3 | 4682,7 | 4052,9 | 3669,0 | -41,4 |
| ТПП ЦФО (±%) | | -19,3 | -7,3 | -13,4 | -9,5 | |
| Северо-Западный ФО | 3779,8 | 3989,8 | 3627,1 | 3664,5 | 3963,6 | +4,9 |
| ТПП СЗФО (±%) | | +5,6 | -9,1 | +1,0 | +8,2 | |
| Южный ФО | 4889,2 | 4356,1 | 4411,4 | 4836,9 | 4971,1 | +1,7 |
| ТПП ЮФО (±%) | | -10,9 | +1,3 | +9,6 | +2,8 | |
| Северо-Кавказский ФО | 5032,8 | 3728,3 | 3515,9 | 4299,1 | 4477,7 | -11,0 |
| ТПП СКФО (±%) | | -25,9 | -5,7 | +22,3 | +4,2 | |
| Приволжский ФО | 4800,3 | 4629,7 | 4603,3 | 4312,1 | 4504,9 | -6,2 |
| ТПП ПФО (±%) | | -3,6 | -0,6 | -6,3 | +4,5 | |
| Уральский ФО | 4639,7 | 3801,4 | 4174,3 | 3785,9 | 3681,8 | -20,6 |
| ТПП УФО (±%) | | -18,1 | +9,8 | -9,3 | -2,7 | |
| Сибирский ФО | 4555,9 | 3937,8 | 4317,5 | 3884,5 | 3825,7 | -16,0 |
| ТПП СФО (±%) | | -13,6 | +9,6 | -10,0 | -1,5 | |
| Дальневосточный ФО | 3915,4 | 3603,5 | 3471,1 | 3495,3 | 3692,2 | -5,7 |
| ТПП ДВФО (±%) | | -8,0 | -3,7 | +0,7 | +5,6 | |

этого, в Северо-Западном ФО с 2016 по 2017гг отмечается нарастание данного показателя (ТПП=+5,9%), что может свидетельствовать о региональном кадровом дефиците.

Ранжирование субъектов по наибольшим/наименьшим значениями коэффициента совместительства специалистов выявило, что в Ивановской области имеется не только самый высокий коэффициент совместительства врачей (2,42), но и максимальные темпы прироста анализируемого показателя (+53,2% за период 2013-2017гг) (табл. 6).

Максимальное сокращение числа посещений из расчета на 1 должность врача-кардиолога детского с линейным отрицательным годовым ТПП зафиксировано в ЦФО — на 41,4% за период 2013-2017гг.

В двух ФО (СЗФО и ЮФО), наоборот, произошло увеличение данного показателя (табл. 7).

К 2017г к ним присоединились СКФО (+4,2%), ПФО (+4,5%) и ДВФО (+5,6%), что может быть обусловлено ростом сердечно-сосудистой патологии.

В пилотных субъектах ведущим регионом по снижению числа посещений является г. Москва (-57,3%). В противовес этому, доминирует по числу посещений из расчета на 1 должность врача-специалиста — Ставропольский край (+107,5%) (табл. 8).

Перекрест по значению ТПП в сторону уменьшения показателя зафиксирован в Томской области, Красноярском крае и в Удмуртской Республике (+28,7%/-9,2%); с нарастанием ТПП — в Москов-

Таблица 8

Динамика числа посещений врачей-кардиологов детских, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2013-2017гг по пилотным субъектам Российской Федерации

| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
|------------------------------|---------|---------|---------|--------|---------|-----------|-----------|
| Минимальные значения | | | | | | | |
| Новосибирская область | 3034,6 | 2650,2 | 2848,8 | 2560,8 | 2225,4 | -26,7 | -13,1 |
| Свердловская область | 4571,4 | 3500,7 | 4183,0 | 3736,8 | 2992,1 | -34,5 | -19,9 |
| г. Москва | 7396,2 | 5678,7 | 5004,4 | 3729,6 | 3159,4 | -57,3 | -15,3 |
| Томская область | 3182,0 | 3539,6 | 4030,3 | 4083,6 | 3244,4 | +2,0 | -20,6 |
| Московская область | 5473,4 | 4391,1 | 3910,7 | 3186,8 | 3370,7 | -38,4 | +5,8 |
| Максимальные значения | | | | | | | |
| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
| Ставропольский край | 4833,1 | 7155,2 | 9065,3 | 9298,4 | 10028,6 | +107,5 | +7,9 |
| Республика Татарстан | 14529,5 | 11268,9 | 11602,5 | 6903,6 | 6390,1 | -56,0 | -7,4 |
| Ивановская область | 7726,7 | 7068,3 | 6802,3 | 6153,3 | 6207,7 | -19,7 | +0,9 |
| Краснодарский край | 4211,3 | 3794,1 | 4121,5 | 4608 | 5035,1 | +19,6 | +9,3 |
| Красноярский край | 4663,6 | 4719,2 | 5137,8 | 6184,5 | 5000,9 | +7,2 | -19,1 |

Таблица 9

Динамика доли посещений по поводу заболеваний в ФО Российской Федерации в 2013-2017гг и ТПП (в %)

| Субъекты Федерации | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 |
|----------------------|------|-------|------|------|------|-----------|
| Центральный ФО | 77,1 | 81,7 | 87,4 | 88,0 | 88,7 | +15,0 |
| ТПП ЦФО (±%) | | +6,1 | +7,0 | +0,6 | +0,8 | |
| Северо-Западный ФО | 89,4 | 85,9 | 88,6 | 90,9 | 92,4 | +3,3 |
| ТПП СЗФО (±%) | | -4,0 | +3,2 | +2,6 | +1,6 | |
| Южный ФО | 81,1 | 81,8 | 83,7 | 82,2 | 77,8 | -4,0 |
| ТПП ЮФО (±%) | | +0,9 | +2,3 | -1,8 | -5,3 | |
| Северо-Кавказский ФО | 64,3 | 65,3 | 67,7 | 63,6 | 65,2 | +1,3 |
| ТПП СКФО (±%) | | +1,6 | +3,6 | -6,1 | +2,5 | |
| Приволжский ФО | 85,5 | 81,9 | 81,3 | 82,7 | 85,3 | +0,3 |
| ТПП ПФО (±%) | | -4,2 | -0,8 | +1,7 | +3,2 | |
| Уральский ФО | 91,2 | 91,3 | 93,4 | 91,5 | 93,3 | +2,3 |
| ТПП УФО (±%) | | +0,1 | +2,3 | -2,0 | +1,9 | |
| Сибирский ФО | 76,6 | 77,7 | 82,5 | 79,9 | 80,5 | +5,1 |
| ТПП СФО (±%) | | +1,4 | +6,2 | -3,1 | +0,7 | |
| Дальневосточный ФО | 88,7 | 78,7 | 85,2 | 89,7 | 88,6 | -0,1 |
| ТПП ДВФО (±%) | | -11,3 | +8,3 | +5,2 | -1,2 | |

ской и Ивановской областях, Пермском и Алтайском краях (-0,3%/+8,1% и -10,2%/+2,6%, соответственно), в Иркутской области (-10,5%/+12,3%).

Реже всего по поводу сердечно-сосудистой патологии к врачу-кардиологу детскому обращаются жители Северо-Кавказского ФО, где соответствующая доля посещений составляет 65,2% (табл. 9).

Лидером по данному показателю является Уральский ФО (93,3%), а по ТПП — Центральный ФО (+15,0%). За период 2016-2017гг только в Южном и Дальневосточном ФО произошло снижение анализируемого показателя (-5,3% и 1,2%, соответственно).

Ориентируясь на 2017г, было выбрано по пять субъектов с максимальными и минимальными показателями (табл. 10).

Обращают на себя внимание три субъекта — Московская и Новосибирская области, Удмуртская Республика, в которых в структуре посещений 100,0% приходится по заболеванию.

Также в 6 субъектах, на фоне резких колебаний показателя, после снижения наметился его подъем — в Ставропольском крае, Астраханской, Томской и Свердловской областях, Хабаровском крае (-12,7%/+2,1%) и в Республике Татарстан (-8,0%/+36,8%). Обратная тенденция прослеживается в Красноярском крае (+1,6%/-1,8%).

Обсуждение

Обеспеченность детского населения врачами-кардиологами детскими была более стабильной по стране

Динамика доли посещений врачей-кардиологов детских по заболеванию в 2013-2017гг по пилотным субъектам Российской Федерации и ТПП (в %)

| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| Минимальные значения | | | | | | | |
| Алтайский край | 58,6 | 47,5 | 44,5 | 44,2 | 43,2 | -26,2 | -2,3 |
| Ставропольский край | 94,1 | 74,2 | 73,4 | 66,1 | 67,0 | -28,9 | +1,3 |
| Астраханская область | 98,1 | 66,1 | 73,7 | 64,4 | 67,7 | -31,0 | +5,2 |
| Ивановская область | 66,1 | 57,0 | 55,1 | 63,4 | 68,2 | +3,2 | +7,5 |
| Томская область | 89,4 | 87,4 | 83,7 | 67,5 | 74,4 | -16,7 | +10,3 |
| Максимальные значения | | | | | | | |
| Субъекты РФ | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2017/2013 | 2017/2016 |
| Московская область | 62,5 | 64,7 | 83,4 | 96,1 | 100,0 | +59,9 | +4,0 |
| Новосибирская область | 88,5 | 88,9 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | +13,0 | ±0,0 |
| Удмуртская Республика | 99,9 | 99,9 | 99,9 | 100,0 | 100,0 | ±0,0 | ±0,0 |
| Пермский край | 98,4 | 98,2 | 97,7 | 98,5 | 97,5 | -0,9 | -1,1 |
| Свердловская область | 97,2 | 97,4 | 98,7 | 95,2 | 96,9 | -0,3 | +1,8 |

в 2014–2015гг. Нестабильная и низкая обеспеченность врачами-специалистами наблюдается и по другим специальностям. При этом, в большинстве федеральных округов происходит рост числа посещений, что требует изучения не только причин обращения к данным врачам-специалистам, но и адекватность обеспечения ими, для принятия оптимальных управленческих решений.

Заключение

Проведенный анализ выявил, что в Российской Федерации увеличилась обеспеченность населения врачами-детскими кардиологами (ТПП =+4,0% за период 2013-2017гг), на фоне снижения укомплектованности данными специалистами амбулаторно-поликлинических отделений на 6,8% и коэффициента совместительства среди врачей на 5,1%. В то же время, при планомерном уменьшении числа посещений из расчета на одну должность врача-специалиста (-20,1%), зафиксирован рост доли посещений по заболеванию (+5,7%).

Исследование динамических процессов в ФО показало, что практически во всех из них регистрируется увеличение обеспеченности данными врачебными кадрами (максимально в Уральском ФО: +11,5%) при снижении укомплектованности специалистами амбулаторного звена, где лидером является

Южный ФО (-17,2%), что соответствует общероссийской тенденции.

На этом фоне в Северо-Западном и Южном ФО произошло увеличение числа посещений из расчета на 1 должность врача-кардиолога детского (+4,9% и +1,7%, соответственно), а в Центральном ФО — доли посещений по заболеванию (+15,0%).

Среди пилотных субъектов отдельного внимания заслуживают: а) г. Санкт-Петербург и Хабаровский край, в которых с 2016 по 2017гг наметилось сокращение обеспеченности изучаемыми специалистами (-7,6% и -14,6%); б) Краснодарский край, являющийся лидером по снижению укомплектованности врачами-детскими кардиологами (-32,5%); в) Ивановская область, имеющая самый высокий коэффициент совместительства врачей (2,42) и максимальные ТПП (+53,2% за период 2013-2017гг); г) Ставропольский край, доминирующий по числу посещений из расчета на 1 должность врача-специалиста (+107,5%); д) Московская и Новосибирская области, Удмуртская Республика, где в структуре посещений 100,0% приходится по заболеванию.

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

Литература/References

- Odinets AV. Primary morbidity and structure of disease classes in the Stavropol territory in 2010-2016. Modern problems of science and education. 2017;5: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26936> (10.10.2018). (In Russ.) Одиноц А. В. Первичная заболеваемость и структура классов болезней в Ставропольском крае в 2010-2016гг. Современные проблемы науки и образования. 2017;5: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26936> (10.10.2018).
- Odinets AV. The composition of the patients with drug dependence in terms of modern standards of specialized medical care in 2013-2015. Problems of standardization in health care. 2017;(9-10):49-54. (In Russ.) Одиноц А. В. Гендерный и возрастной состав пациен-
- Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза. Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. 2018;2(17):9-14. doi:10.24411/2309-1908-2018-12001.

4. Samorodskaya IV, Boytsov SA, Semenov VYu, Mortality rate in the Russian Federation in 2006-2015. *Manager of Health Care*. 2017;(4):6-17. (In Russ.) Самородская И.В., Бойцов С.А., Семенов В.Ю. Смертность населения Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Менеджер здравоохранения*. 2017;(4):6-17.
5. Akimova EV, Akimov MY, Gakova EI, et al. Prevalence associations of various risk factors and arterial hypertension in male open urban population (by a one stage epidemiological study). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):7-11. (In Russ.) Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., и др. Ассоциации распространенности некоторых психо-социальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-7-11.
6. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Miocardial fibrosis and arterial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
7. Mikhailov EN, Gasyмова NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis of the european registry 2012-2016. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):7-15. (In Russ.) Михайлов Е.Н., Гасымова Н.З., Байрамова С.А., и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной абляции фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016гг. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):7-15. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
8. Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-60-66. (In Russ.) Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-60-66.
9. Order of October 25, 2012 № 440 n "On approval of the Procedure for the provision of medical care on the profile of "pediatric cardiology" (as amended on October 12, 2016). (In Russ.) Приказ от 25 октября 2012 года № 440н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская кардиология" (с изменениями на 12 октября 2016 года).
10. Starodubov VI, Son IM, Ivanova MA, et al. Working hours expenses of doctors on an out-patient basis according to photochronometric researches. *Manager of Health Care*. 2014;(8):18-22. (In Russ.) Стародубов В.И., Сон И.М., Иванова М.А., и др. Затраты рабочего времени врачей амбулаторного звена по данным фотохронометражных исследований. *Менеджер здравоохранения*. 2014;(8):18-22.
11. Vinyarskaya IV, Terletsкая RN, Basargina EN, et al. The morbidity rate of diseases of the circulatory system in children in the Russian Federation. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2015;18(5):60-4. (In Russ.) Винярская И.В., Терлецкая Р.Н., Басаргина Е.Н. и др. Заболеваемость детей болезнями системы кровообращения в Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(5):60-4.

Авторство: от авторского права до ответственности

Группа редакторов (Editors' Network): Fernando Alfonso^{1*}, Parounak Zelveian², Jean-Jacques Monsuez³, Michael Aschermann⁴, Michael Boehm⁵, Alfonso Buendia Hernandez⁶, Tzung-Dau Wang⁷, Ariel Cohen⁸, Sebija Izetbegovic⁹, Anton Doubell¹⁰, Dario Echeverri¹¹, Nuray Enc¹², Ignacio Ferreira-González¹³, Anetta Undas¹⁴, Ulrike Fortmüller¹⁵, Plamen Gatzov¹⁶, Carmen Ghingina¹⁷, Lino Goncalves¹⁸, Faouzi Addad¹⁹, Mahmoud Hassanein²⁰, Gerd Heusch²¹, Kurt Huber²², Robert Hatala²³, Mario Ivanusa²⁴, Chu-Pak Lau²⁵, Germanas Marinskis²⁶, Livio Dei Cas²⁷, Carlos Eduardo Rochitte²⁸, Kjell Nikus²⁹, Eckart Fleck³⁰, Luc Pierard³¹, Slobodan Obradović³², María del Pilar Aguilar Passano³³, Yangsoo Jang³⁴, Olaf Rødevand³⁵, Mikael Sander³⁶, Evgeny Shlyakhto³⁷, Çetin Erol³⁸, Dimitris Tousoulis³⁹, Dilek Ural⁴⁰, Jan Piek⁴¹, Albert Varga⁴², Andreas Flammer/François Mach⁴³, Alban Dibra⁴⁴, Faiq Guliyev⁴⁵, Alexander Mrochek⁴⁶, Mamanti Rogava⁴⁷, Ismael Guzman Melgar⁴⁸, Giuseppe Di Pasquale⁴⁹, Kanat Kabdrakhmanov⁵⁰, Laila Haddour⁵¹, Zlatko Fras⁵², Claes Held⁵³, Valentyn Shumakov⁵⁴ от имени Группы редакторов, рабочей группы Европейского общества кардиологов.

Группа редакторов Европейского общества кардиологов (ЕОК) поддерживает активные редакционные дискуссии и рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)) по улучшению качества биомедицинских журналов. Авторство является почетным и приносит академический успех. Однако в последнее время Международный комитет настаивает на том, что авторство требует также ответственности и отчетливости. Данные вопросы теперь освещены в новом (четвертом) критерии авторства. Авторам необходимо согласиться на прозрачность работы и быть готовыми надлежащим образом ответить на вопросы, связанные с корректностью и надежностью всей статьи. Данный обзор рассматривает возможные последствия смены парадигмы на требования к авторам с целью увеличить осведомленность о качественной научной и редакционной практиках.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):113–119
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-113-119>

Ключевые слова: редакционная этика, научный процесс, авторство, ответственность, научные журналы, журналы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Данная статья публикуется одновременно всеми заинтересованными национальными и аффилированными журналами по кардиологии, входящими в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Благодарности. Авторы статьи благодарят за поддержку и помощь Michael Alexander и Margot Bolard, сотрудников издательского отдела ЕОК.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Cardiology Department. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación sanitaria IIS-IP. Universidad Autónoma de Madrid. C/Diego de León 62. Madrid 28006. Spain. Email: falf@hotmail.com

¹Chairman Editors' Network; ²Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology, ³Editor in

Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique, ⁴Editor in Chief Cor et Vasa, ⁵Editor in Chief Clinical Research in Cardiology, ⁶Editor in Chief Archivos de Cardiologia de Mexico, ⁷Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica, ⁸Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases, ⁹Editor in Chief Medicinski Zurnal, ¹⁰Editor in Chief SAHeart, ¹¹Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiologia, ¹²Editor in Chief Kardiovaskuler Hemsirelik Dergisi, ¹³Editor in Chief Revista Española de Cardiología, ¹⁴Editor in Chief Kardiologia Polska, ¹⁵Editor in Chief Cardio News, ¹⁶Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology, ¹⁷Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology, ¹⁸Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia, ¹⁹Editor in Chief Revue Tunisienne de Cardiologie, ²⁰Editor in Chief The Egyptian Heart Journal, ²¹Editor in Chief Basic Research in Cardiology, ²²Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology, ²³Editor in Chief Cardiology Letters, ²⁴Editor in Chief Cardiologia Croatica, ²⁵Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology, ²⁶Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine, ²⁷Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine, ²⁸Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia, ²⁹Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat), ³⁰Editor in Chief Der Kardiologe, ³¹Editor in Chief Acta Cardiologica, ³²Editor in Chief Heart and Blood Vessels, ³³Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia, ³⁴Editor in Chief Korean Circulation Journal, ³⁵Editor in Chief Hjerteforum, ³⁶Editor in Chief Kardiologisk Forum, ³⁷Editor in Chief Russian Journal of Cardiology, ³⁸Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology, ³⁹Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology, ⁴⁰Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology, ⁴¹Editor in Chief Netherlands Heart Journal, ⁴²Editor in Chief Cardiologia Hungarica, ⁴³Editor in Chief Cardiovascular Medicine, ⁴⁴Editor in Chief Revista Shqiptare e Kardiologjisë, ⁴⁵Editor in Chief Azerbaijan Journal of Cardiology, ⁴⁶Editor in Chief Cardiology in Belarus, ⁴⁷Editor in Chief Cardiology and Internal Medicine (Georgian International Society of Cardiomyopathy), ⁴⁸Editor in Chief Revista Guatemalteca de cardiologia, ⁴⁹Editor in Chief Giornale Italiano di Cardiologia, ⁵⁰Editor in Chief Journal Terapevicheskiy vestnik, ⁵¹Editor in Chief Revue Marocaine de Cardiologie, ⁵²Editor in Chief Slovenska kardiologija, ⁵³Editor in Chief Svensk Cardiologi, ⁵⁴Editor in Chief Ukrainian Journal of Cardiology.

Адаптированный перевод на русский язык: Уварова Е. В.

Рукопись получена 16.01.2019

Принята к публикации 21.01.2019



Authorship: From Credit to Accountability

Fernando Alfonso^{1*}, Parounak Zelveian², Jean-Jacques Monsuez³, Michael Aschermann⁴, Michael Boehm⁵, Alfonso Buendia Hernandez⁶, Tzung-Dau Wang⁷, Ariel Cohen⁸, Sebija Izetbegovic⁹, Anton Doubell¹⁰, Dario Echeverri¹¹, Nuray Enc¹², Ignacio Ferreira-González¹³, Anetta Undas¹⁴, Ulrike Fortmüller¹⁵, Plamen Gatzov¹⁶, Carmen Ghingina¹⁷, Lino Goncalves¹⁸, Faouzi Addad¹⁹, Mahmoud Hassanein²⁰, Gerd Heusch²¹, Kurt Huber²², Robert Hatala²³, Mario Ivanusa²⁴, Chu-Pak Lau²⁵, Germanas Marinskis²⁶, Livio Dei Cas²⁷, Carlos Eduardo Rochitte²⁸, Kjell Nikus²⁹, Eckart Fleck³⁰, Luc Pierard³¹, Slobodan Obradović³², María del Pilar Aguilar Passano³³, Yangsoo Jang³⁴, Olaf Rødevand³⁵, Mikael Sander³⁶, Evgeny Shlyakhto³⁷, Çetin Erol³⁸, Dimitris Tousoulis³⁹, Dilek Ural⁴⁰, Jan Piek⁴¹, Albert Varga⁴², Andreas Flammer/François Mach⁴³, Alban Dibra⁴⁴, Faiq Guliyev⁴⁵, Alexander Mrochek⁴⁶, Mamanti Rogava⁴⁷, Ismael Guzman Melgar⁴⁸, Giuseppe Di Pasquale⁴⁹, Kanat Kabdrakhmanov⁵⁰, Laila Haddour⁵¹, Zlatko Fras⁵², Claes Held⁵³, Valentyn Shumakov⁵⁴ on behalf of the Editors' Network, European Society of Cardiology (ESC) Task Force.

The Editors' Network of the European Society of Cardiology (ESC) provides a dynamic forum for editorial discussions and endorses the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) to improve the scientific quality of biomedical journals. Authorship confers credit and important academic rewards. Recently, however, the ICMJE emphasized that authorship also requires responsibility and accountability. These issues are

now covered by the new (fourth) criterion for authorship. Authors should agree to be accountable and ensure that questions regarding the accuracy and integrity of the entire work will be appropriately addressed. This review discusses the implications of this paradigm shift on authorship requirements with the aim of increasing awareness on good scientific and editorial practices.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-113-119>**Key words:** editorial ethics, scientific process, authorship, accountability, scientific journals, journals.**Disclosures:** None of the Editors authors of this paper have any potential conflict of interest that needs to be disclosed in relation to this manuscript.**This is a joint simultaneous publication initiative involving all interested National and Affiliated Cardiovascular Journals of the European Society of Cardiology (ESC).****Acknowledgements.** We are grateful for the support and assistance of Michael Alexander and Margot Bolard, from the ESC Publications Department, at the European Heart House.¹Chairman Editors' Network; ²Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology, ³Editor in Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique, ⁴Editor in Chief Cor et Vasa, ⁵Editor in Chief Clinical Research in Cardiology, ⁶Editor in Chief Archivos de Cardiologia de Mexico, ⁷Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica, ⁸Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases, ⁹Editor in Chief Medicinski Zurnal, ¹⁰Editor in Chief SAHeart, ¹¹Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiologia, ¹²Editor in Chief Kardiyovaskuler Hemsirelik Dergisi, ¹³Editor in Chief Revista Española de Cardiología, ¹⁴Editor in Chief Kardiologia Polska, ¹⁵Editor in Chief Cardio News,¹⁶Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology, ¹⁷Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology, ¹⁸Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia, ¹⁹Editor in Chief Revue Tunisienne de Cardiologie, ²⁰Editor in Chief The Egyptian Heart Journal, ²¹Editor in Chief Basic Research in Cardiology, ²²Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology, ²³Editor in Chief Cardiology Letters, ²⁴Editor in Chief Cardiologia Croatica, ²⁵Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology, ²⁶Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine, ²⁷Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine, ²⁸Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia, ²⁹Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat), ³⁰Editor in Chief Der Kardiologe, ³¹Editor in Chief Acta Cardiologica, ³²Editor in Chief Heart and Blood Vessels, ³³Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia, ³⁴Editor in Chief Korean Circulation Journal, ³⁵Editor in Chief Hjerterforum, ³⁶Editor in Chief Kardiologisk Forum, ³⁷Editor in Chief Russian Journal of Cardiology, ³⁸Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology, ³⁹Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology, ⁴⁰Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology, ⁴¹Editor in Chief Netherlands Heart Journal, ⁴²Editor in Chief Kardiologia Hungarica, ⁴³Editor in Chief Cardiovascular Medicine, ⁴⁴Editor in Chief Revista Shqiptare e Kardiologjisë, ⁴⁵Editor in Chief Azerbaijan Journal of Cardiology, ⁴⁶Editor in Chief Cardiology in Belarus, ⁴⁷Editor in Chief Cardiology and Internal Medicine (Georgian International Society of Cardiomyopathy), ⁴⁸Editor in Chief Revista Guatemalteca de cardiologia, ⁴⁹Editor in Chief Giornale Italiano di Cardiologia, ⁵⁰Editor in Chief Journal Terapevicheskiy vestnik, ⁵¹Editor in Chief Revue Marocaine de Cardiologie, ⁵²Editor in Chief Slovenska kardiologija, ⁵³Editor in Chief Svensk Kardiologi, ⁵⁴Editor in Chief Ukrainian Journal of Cardiology.**Received:** 16.01.2019 **Accepted:** 21.01.2019

Группа редакторов Европейского общества кардиологов (ЕОК) стремится обеспечить внедрение высоких редакционных стандартов среди кардиологических журналов национальных обществ ЕОК (NSCJ) [1-6]. Данные журналы играют ведущую роль в распространении данных о научных исследованиях во всем мире, а также в образовании и гармонизации клинической практики [2-6]. Продвижение качественной редакционной практики является важнейшей задачей для увеличения научного престижа национальных журналов [1-6]. В связи с этим, Группа редакторов поддерживает рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов [1]. Данный комитет регулярно обновляет документ в соответствии с Едиными Требованиями (ранее известными как Ванкуверские) для статей, поданных в биомедицинские журналы для печати. Они включают рекомендации по ведению, представлению, редактированию и публикации научной работы. Кроме того, заметно выросла редакционная значимость этических противоречий [1].

Биомедицинские исследования основаны на доверии и открытости научного процесса, в то время как авторы остаются в центре внимания [1, 7-9]. В данном обзоре будут рассмотрены новые рекомендации по авторству, изданные Международным комитетом [1, 10, 11] с целью дальнейшей редакционной правки, для постепенного внедрения национальными кардиологическими журналами.

Новые требования к авторам

Обновленная версия с существенными правками (предыдущая — август 2013 года) рекомендаций Международного комитета редакторов медицинских журналов включила четвертый критерий авторства,

акцентирующий внимание на ответственности каждого автора придерживаться чистоплотности во всей работе [1, 10, 11]. Оригинальные требования к авторству включали: 1) Существенный вклад в концепцию или дизайн работы, или в сбор, анализ или интерпретацию данных *и*; 2) Составление работы или ее критический анализ для важной интеллектуальной составляющей *и*; 3) Утверждение финальной версии для публикации. В обновленную версию рекомендаций также включен новый (четвертый) критерий [1]. Новые требования к авторам: согласие на отчетность по всем аспектам работы и обязательство обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы [1]. Достоинство нового принципа в том, что он позволяет найти баланс между значимостью статьи и ответственностью за материал [10]. Данными правками Комитет утверждает то, что авторство — это серьезное обязательство, подразумевающее ответственность. Все четыре условия должны соблюдаться каждым автором индивидуально [1]. Добавление четвертого критерия было обусловлено различными ситуациями, когда некоторые авторы были не в состоянии или отказывались отвечать на обвинения в потенциальной научной недобросовестности в связи с определенными аспектами исследования, или отрицали любую ответственность [1, 10-14]. Редакторы иногда сталкивались с уклоняющимися авторами, которые пытались отгородиться от сомнительной публикации и сложить с себя ответственность [11]. Главная идея в том, чтобы подчеркнуть обязанность автора отвечать за добросовестность всей работы. Каждый автор научной статьи должен знать полный объем и содержание работы,

кто из соавторов ответственен за определенный вклад, и быть уверенным в квалификации и надежности коллег [1, 10-14]. Если возникают вопросы по любому аспекту работы, на всех авторах лежит бремя ответственности по рассмотрению и нахождению решения проблемы, которое затем представляется ответственному редактору [1, 10-14].

Чтобы лучше понять четвертый критерий, необходимо определить значение слов “ответственность” и “подотчетность”. Ответственность определяется как моральное обязательство обеспечить надлежащее исполнение определенного задания [15, 16]. Таким образом, ответственность подразумевает задания, которые были назначены индивидуально [15, 16]. В отличие от подотчетности, которая указывает на обязательство объяснять некое действие другим и отвечать за результат данного действия [15, 16]. Таким образом, подотчетность в основном относится к осведомленности и принятию на себя вины в случае, если что-то пойдет не так [15, 16]. Тем не менее, нередко ответственность и подотчетность взаимозаменяемы [15, 16].

Требование к каждому автору нести моральную ответственность в любой ситуации, когда зафиксирована недобросовестность, представляется необоснованным, принимая во внимание многогранность современных исследований. Четвертый критерий скорее предполагает, что каждый автор должен сотрудничать со специалистами, ведущими расследование, если статья подвергнута сомнению [1, 16].

Научные выгоды

Прием и публикация научной статьи — это всегда радостное событие для авторов [11]. Авторство влечет за собой престиж, уважение и научное признание. Авторство подразумевает важные академические, социальные и финансовые выгоды [1, 11]. В настоящее время авторство является важным критерием для повышения и карьерного продвижения среди ученых. Список публикаций тщательно проверяется при приеме на работу в ВУЗ и назначении на должность. Общее число публикаций и цитирований остается валютой, используемой для определения академической ценности научных работников. В связи с этим, рекомендации по авторству Международного комитета редакторов медицинских журналов призваны гарантировать, что сделавший существенный интеллектуальный вклад в работу получит заслуженное поощрение как автор [1].

Потенциальные проблемы, связанные с публикацией исследования

Публикация научной статьи обычно знаменует окончание исследовательского проекта и запуск дискуссий и критики или принятия научным сообществом [11]. Периодически здоровые научные дебаты, подогретые публикацией статьи, поднимают серьезные вопросы. А иногда добросовестность исследова-

ния или опубликованной работы ставится под вопрос [11]. В таких случаях авторы могут попытаться избежать стыда за публикацию небрежного с научной точки зрения исследования. Это объясняет, почему новый четвертый критерий введен так своевременно для решения спорных вопросов, связанных с ненадлежащим исполнением научной работы. Если нарушения подтверждены, редакция должна уведомить академическое место работы авторов и, как следствие, читателей с выражением обеспокоенности, или в худшем случае отозвать статью [1].

Анализ классических критериев

Каждый ученый, указанный в списке авторов, должен был внести существенный интеллектуальный вклад в исследование, и должен быть готов взять публичную ответственность за работу, гарантировать её точность и назвать свой вклад в работу [1]. Однако проблема с определением авторства включает субъективную оценку понятия “существенный” в отношении вклада в исследование или статью. Фактически, точный объем вовлеченности, требуемый для именованного автором, остается неясным. В то время как определение “существенного вклада” остается проблемой, показатели для оценки реальной работы, выполненной индивидуальными авторами, известны. Было предложено [17], что существенный вклад в публикацию заключается в важном интеллектуальном вложении, без которого часть или даже вся работа не могла быть завершена, или статья написана [17].

Согласно Международному комитету редакторов медицинских журналов [1], авторами не могут быть названы те, кто обеспечил только: 1) набор пациентов для исследования; 2) сбор общей информации; 3) забор образцов для исследования; 4) получение финансирования; 5) общий контроль исследовательской группы руководителем отделения. В то же время, люди, внесшие значительный вклад в работу, но не соответствующие четвертому критерию авторства, могут быть указаны в разделе благодарностей с их согласия.

Указание индивидуального вклада

Руководство по авторству Международного комитета редакторов медицинских журналов специально подготовлено таким обширным для того, чтобы включить все разнообразие научной работы и сохранить место для специфических редакционных особенностей каждого журнала [1]. Однако многим не хватало более структурированной авторской схемы, чтобы обеспечить единство и ясность требований к авторам. До сих пор продолжаются дебаты о том, какие показатели лучше всего отражают взаимосвязь авторства и интеллектуальной вовлеченности в исследование. Международный комитет не обязывает всех авторов раскрывать, в чем именно определяется их вклад как авторов [1]. Однако за исключением того, что авторство отражает степень

индивидуальной вовлеченности исследователей в работу, остаются неясными другие научные показатели. Честность и открытость при установлении авторства обеспечивают справедливость в поощрении. Многие редакторы говорят о том, что в критерии авторства должна быть включена декларация вклада авторов с целью полной передачи сути заслуженного авторства и поощрения. Соответственно, редакции призваны развивать и применять на практике в своих журналах политику по установлению интеллектуальных вложений авторов, чтобы повысить открытость и устранить неопределенность [1]. Однако, как было сказано, вопрос о качестве и количестве вклада, требуемый для присвоения авторства, остается нерешенным [1]. Интересным предложением в связи с этим является введение карточки авторского вклада. Подобные карты были разработаны, чтобы в полной мере охватить различные виды сотрудничества, которые иначе будет сложно определить в соответствии с традиционными характеристиками. Список авторов статьи позволяет более точную и детальную оценку признания. К тому же данная стратегия обеспечивает еще один взгляд на приведенную в соответствии с авторством продуктивность [18]. В идеале каждый критерий Международного комитета редакторов медицинских журналов должен обладать, по крайней мере, одной карточкой. Каждая из них должна включать список авторов, внесших вклад именно в данный раздел [18-20]. Также отмечается важность введения цифровых показателей для более точного измерения степени вклада, и, как результат, создания шкалы показателей вклада для каждого автора с целью лучшей оценки исследовательской продуктивности [18-20].

Указание вклада каждого автора информирует читателей о природе работы каждого и исключает размытое признание благодаря точному распределению заслуг. В работах с несколькими авторами особенно важно, чтобы авторы указывали ту роль, которую сыграли в исследовании. Каждая работа представляет собой значительное количество приложенных усилий, и обычно чем больше авторов у работы, тем меньше процент усилий у каждого автора. Это важный вопрос, учитывая все возрастающее число авторов у последних публикаций, что представляет смену парадигмы вследствие командных исследований [18-24]. Указанные в качестве авторов ученые должны нести полную ответственность и быть способными отчитаться за то, что напечатано [1, 18]. В связи с этим, признание в соответствии с вкладом в работу может быть в дальнейшем определено другими факторами, чтобы вывести еще более эффективные параметры для измерения исследовательской продуктивности. В настоящий момент каждый соавтор получает определенный уровень цитирования независимо от их вклада. В связи с этим, была предложена «авторская матрица» (вклю-

чающая участие в разработке идей, работе, написании и курировании) для перевода в количественное выражение индивидуального вклада и роли в работе с несколькими авторами [18-24].

Место указания авторов и иерархия

Не существует четкого руководства для формы указания авторов. Фактически, в разных научных дисциплинах принята своя система оценки важности авторов и порядка их упоминания [18-22]. В биомедицинских журналах указанный первым автор является главным, последний — следующий по значению, и далее начиная со второго по мере убывания. Первым в списке ставят человека, который внес наибольший вклад в работу (больше времени потратил на исследование), обычно того, кто написал черновой вариант работы. Следующие в списке авторы вносили вклад в порядке убывания [18]. При таком подходе, когда место в списке авторов определяет признание по итогам, последний автор получает меньше всего. Хотя сейчас в биомедицинской науке последнее место в списке авторов указывает на важность, и фактически ассоциируется с ответственным автором или гарантом всей работы [18]. Однако многие говорят о том, что старшим научным сотрудникам стоит чаще братья за перо (клавиатуру), так как писательство остается неотъемлемой частью совершенствования научных знаний [19].

Многие журналы разрешают заявления, что двое или более авторов сделали равный вклад в исследование [21, 25-28]. За последнее десятилетие процент статей с таким заявлением значительно увеличился как в фундаментальных, так и в медицинских научных журналах [25]. Стоит отметить, что указание на единство авторов должно быть основано на качестве и количестве выполненных работ [21, 25-28]. Следовательно, из заявления о равном вкладе всех авторов следует, что были приложены равные усилия, а оно не используется для пополнения резюме [21, 25-28]. Интересно, что практика указания двух авторов последними меньше распространена, но также набирает обороты. Такие публикации должны содержать сноску о том, что оба автора внесли равный вклад в работу [21, 25-28].

Автор для корреспонденции берет на себя ответственность за коммуникацию с изданием на время подачи, рецензирования, публикации и последующего периода [1]. В настоящий момент большинство журналов запрашивают адрес электронной почты всех указанных авторов, которых информируют о подаче статьи ответственным автором. Это обеспечивает общую осведомленность о подаче. Непрерывное использование электронного оповещения гарантирует соблюдение третьего принципа авторства. Таким образом, теперь запрос адресов электронной почты является таким же простым требованием, как подписание разрешения о передаче авторских прав.

“Гарант” исследования может не быть первым в списке автором или ответственным автором, и чаще всего является научным руководителем или самым старшим ученым в группе авторов. Он несет полную ответственность за состоятельность работы в целом от начальной стадии до опубликованной статьи. Таким образом, гарант должен быть готов отстаивать любую часть научного проекта и финальной статьи. Гаранты, ручающиеся за содержание всей работы, особенно важны для статей с несколькими авторами, когда задействованы разные учреждения. Все авторы также обязаны раскрыть потенциальный конфликт интересов [1, 5]. Единая форма раскрытия конфликта интересов Международного комитета редакторов медицинских журналов недавно была обновлена, и всем авторам рекомендуется заполнить стандартизированный электронный документ [1, 5]. В частности, авторы исследований, поддерживаемых компаниями, должны указать, что обладают всей информацией и несут полную ответственность за точность и добросовестность анализа. Это крайне важно, так как роли и интересы различных заинтересованных сторон могут быть расплывчатыми и запутанными в подобных исследованиях [1].

Субъективность и эмоциональность авторов объясняет, почему так распространены споры между исследователями. Стоит избегать авторских споров между исследовательскими командами, заранее устанавливая роли и зоны ответственности. В идеале последовательность фамилий авторов должна быть определена коллективно всей командой при запуске проекта [29]. Затем определенный ранее порядок авторов должен быть рассмотрен еще раз по завершении работы с учетом действительного уровня индивидуального вклада каждого участника [17]. Редакция не имеет возможности судить о соблюдении авторами критериев. Рекомендации Комитета по издательской этике (COPE, Committee on Publication Ethics; www.publicationethics.org) могут быть полезны при решении споров [9]. В случае просьбы об изменении порядка авторов, редакторам стоит запрашивать причины и подписанное согласие всех авторов [1].

Статьи с несколькими авторами

Научное сотрудничество крайне актуально в связи со многогранностью современных исследований, которые требуют различных компетенций [16]. Более того, большое количество пациентов и центров могут потребовать надлежащих ответов на клинически значимые проблемы [16]. Также мультидисциплинарные исследовательские группы предоставляют возможность для взаимного обучения [16]. Следовательно, командная работа является очень распространенной в области современных биомедицинских исследований. Соавторство — наиболее ощутимый результат многостороннего научного сотрудничества. Групповое (корпоративное) авторство стало распространен-

ным явлением с различными вариантами в порядке указания авторов и исследовательских групп. Стоит отметить, что уровень цитирования выше у публикаций с несколькими авторами из разных стран. Однако стала очевидна проблема раздувания статьи и списка цитируемых работ авторов, участвующих в мультицентровых исследованиях [18]. Одной из причин является самоцитирование вследствие партнерских отношений [30]. В некоторых мультицентровых исследованиях используются стратегии разбивания всего исследования на части (“нарезка салями”) и использования наименьшего объема информации, необходимого для публикации [30]. Для объяснения данного феномена было предложено введение индекса цитирования исходя из соавторства [30].

Существуют доказательства того, что число соавторов на статью в медицинских изданиях увеличивается экспоненциально [22, 23]. Существует несколько причин этого явления, в том числе увеличивающаяся комплексность исследований, но также и авторская инфляция. Неуместное авторство неэтично и ведет к снижению ценности авторства, провоцируя ситуации, когда не заслуживающие соавторы не берут ответственность за работу [22, 23]. Интересно, что корреляция между качеством исследования и числом авторов крайне низка, что доказывает, что компонент возрастания числа авторов — инфляция — играет более существенную роль, чем комплексность исследования [31].

До сих пор количество авторов статьи не бралось во внимание при оценке связанного академического успеха каждого автора [3]. Однако исследовательский проект включает определённый объем работ, а значит, чем большее число авторов указано, тем меньше заслуг присваивается каждому отдельному автору. Значительные усилия прикладываются лишь несколькими людьми, в то время как остальные делают гораздо меньший вклад в работу. Ввиду присвоения авторства большому числу людей, даже тем, кто внес незначительный вклад, цена заслуженного успеха теми, кто работал, заметно снижается. В итоге “бесплатный сыр” обесценивает значение авторства [32].

Рекомендации по авторству должны быть усовершенствованы в связи с все возрастающим числом совместных исследований. Чем больше число авторов, тем больше вероятность споров и ссор. Каждый автор коллективной работы должен соответствовать четвертому критерию авторства [1]. В противном случае, они должны быть указаны в качестве исследователей или оказавших поддержку лиц, а не соавторов [1]. Исходя из сложности и мультизадачности современных исследований, очевидно, что большое число авторов не может принимать участие в каждом аспекте работы. Соответственно, точные зоны ответственности должны быть закреплены за разными участниками. Авторам стоит воздерживаться

от сотрудничества с коллегами, чья благонадежность или качество работы вызывает сомнения [1]. И последний, но не менее важный аспект большого числа авторов у работы: крайне затруднительно установить ответственного, если обнаруживается нарушение [22, 31]. Называть ответственными всех несправедливо по отношению к тем, кто действительно не виноват в нарушении.

От литературного призрака до приглашенных авторов

Нарушения авторства — это форма мошенничества. Приглашенный или почетный, а также скрытый автор (“писатель-призрак”) представляет собой злоупотребление, которому нельзя позволить существовать [33–37]. Использование литературного призрака не дает возможности включить в авторы тех, кто сделал важный вклад в написание статьи. Такие люди по объему проделанной работы заслуживают быть включенными в число авторов, но по разным причинам этого не происходит. У некоторых из них присутствуют серьезные конфликты интересов, другим работа оплачивается коммерческой структурой. Должно быть проведено различие между подобными явлениями и теневым авторством. Литературные призраки вносят вклад в написание статьи, не удовлетворяющий критерии авторства, но их вклад не раскрывается в разделе благодарностей [17, 36]. Эта практика является неэтичной, так как оказывается скрытым влияние людей на текст работы. Беспокойство вызывает тот факт, что нанятые компаниями авторы могут повлиять на содержание публикации или скрыть неблагоприятные результаты, что представляет потенциальную угрозу, когда под статьей подписывается уважаемый приглашенный ученый [17]. Профессиональные медицинские писатели должны следовать этическим принципам публикаций и быть упомянутыми в разделе благодарностей [36].

Включение в список авторов тех, кто внес минимальный вклад в работу или вовсе никакой, представляет собой дурную практику [33–37]. Приглашенное, подарочное или почетное авторство определяется как соавторство людей, не соответствующих критериям и не внесших достаточный вклад в работу, чтобы нести ответственность за нее [1]. Это является следствием веры в то, что имя уважаемого ученого увеличивает вероятность публикации или ее значение [29]. Часто известное имя используется для скрытия авто-

ров-призраков с конфликтами интересов [29]. Обе стороны при такой практике остаются в выигрыше, однако она по-прежнему остается неэтичной. Это также объясняется возрастающим давлением на ученых, которые стремятся подняться по карьерной лестнице (“Публикуй или погибнешь!”). Из-за давления некоторые ученые соглашаются на подарочное авторство статей, к написанию которых они не имеют отношения. Подобные нарушения обесценивают авторство научных статей. Как упоминалось ранее, количественная оценка помогает предотвратить поощрение приглашенных авторов, которые отнимают заслуженные награды тех, кто проделал всю работу [37–39].

Исследования говорят о постоянных нарушениях руководства по авторству. Недавнее исследование показало, что треть респондентов полагают, что были исключены из списка авторов, хотя заслужили обратного, и столько же респондентов заявили о случаях давления на себя с целью включения в авторы своих статей незаслуживающих того людей [20]. Другое недавно проведенное исследование изданий, включенных в базу данных отчетов о цитируемости журналов (Journals Citation Reports database) показали, что 85% журналов включают в свои рекомендации требование об отчетности авторов за всю работу целиком, 32% открыто запрещают приглашенных авторов и писателей-призраков, но только 5% обязывают авторов предоставлять описание индивидуального вклада в работу [25].

Заключение

Авторство является почетным, но также наделяет ответственностью. Авторы должны быть готовы отчитаться и гарантировать добросовестность всей работы. Группа редакторов ЕОК поддерживает рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) по авторству и призывает кардиологические журналы национальных обществ внести соответствующие изменения в их редакционную политику.

Благодарности. Авторы статьи благодарят за поддержку и помощь Michael Alexander и Margot Bolard, сотрудников издательского отдела ЕОК.

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

Литература/References

1. The International Committee of Medical Journals Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Available: <http://www.icmje.org/recommendations>.
2. Lüscher TF. The codex of science: honesty, precision, and truth-and its violations. *Eur Heart J*. 2013;34:1018-23.
3. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, et al. Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. *Eur Heart J*. 2010;31:26-8. doi:10.1093/eurheartj/ehp462.
4. Mills P, Timmis A, Huber K, et al. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009;95:e3.
5. Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, et al. Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J*. 2012;33:587-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr464.
6. Alfonso F, Data Sharing. Editors' Network European Society of Cardiology Task Force; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. *Eur Heart J*. 2017;38:1361-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx206.

7. Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>.
8. World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct. The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. Available: <http://www.wame.org>.
9. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.
10. Stephenson J. ICMJE: All authors of medical Journal articles have "responsibility to stand by the integrity of the entire work". JAMA. 2013;310:1216.
11. No author listed. The Lancet. Authorship and accountability. Lancet. 2013;382:744.
12. Goodman NW. Survey of fulfillment of criteria for authorship in published medical research. BMJ. 1994;309:1482.
13. Rennie D, Flanagan A. Authorship! Authorship! Guests, ghosts, grafters, and the two-sided coin. JAMA. 1994;271:469-71.
14. Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails. A proposal to make contributors accountable. JAMA. 1997;278:579-85.
15. Leonelli S. Locating ethics in data science: responsibility and accountability in global and distributed knowledge production systems. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2016;374(2083). doi:10.1098/rsta.2016.0122.
16. Helgesson G, Eriksson S. Responsibility for scientific misconduct in collaborative papers. Med Health Care Philos. 2018;21:423-30.
17. Stocks A, Simcoe D, Toroser D, DeTora L. Substantial contribution and accountability: best authorship practices for medical writers in biomedical publications. Curr Med Res Opin. 2018;34:1163-8. doi:10.1007/s11019-017-9817-7.
18. Clement TP. Authorship matrix: a rational approach to quantify individual contributions and responsibilities in multi-author scientific articles. Sci Eng Ethics. 2014;20:345-61. doi:10.1007/s11948-013-9454-3.
19. Fairbairn S, Kelly L, Mahar S, Prosée R. Authorship: an evolving concept. Editorial coordinators. Health Learning, Research & Practice, Walkers and Kluber. Available: http://wkauthorservices.editage.com/resources/files/An_Evolving_Concept_in_Scientific_and_Medical_Publishing.pdf.
20. Nylenna M, Fagerbakk F, Kierulf P. Authorship: attitudes and practice among Norwegian researchers. BMC Med Ethics. 2014;15:53. doi:10.1186/1472-6939-15-53.
21. Hess CW, Brückner C, Kaiser T, et al. Authorship in scientific publications: analysis and recommendations. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14108. doi:10.4414/smw.2015.14108.
22. Hwang SS, Song HH, Baik JH, et al. Researcher contributions and fulfillment of ICMJE authorship criteria: analysis of author contribution lists in research articles with multiple authors published in radiology. International Committee of Medical Journal Editors. Radiology. 2003;226:16-23.
23. Hoen WP, Walvoort HC, Overbeke AJ. What are the factors determining authorship and the order of the authors' names? A study among authors of the Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine). JAMA. 1998;280:217-8.
24. Wager E. Do medical journals provide clear and consistent guidelines on authorship? Med Gen Med. 2007;9:16.
25. Resnik DB, Tyler AM, Black JR, Kissling G. Authorship policies of scientific journals. J Med Ethics. 2016;42:199-202.
26. Akhabue E, Lautenbach E. "Equal" contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship. Ann Epidemiol. 2010;20:868-71. doi:10.1016/j.annepidem.2010.08.004.
27. Dotson B. Equal contributions and credit assigned to authors in pharmacy journals. Am J Pharm Educ. 2013;77:39. doi:10.5688/ajpe77239.
28. Li Z, Sun YM, Wu FX, et al. Equal contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship in major anaesthesia journals during a 10-yr period. PLoS One. 2013;8:e71430. doi:10.1371/journal.pone.0071430.
29. Tarkang EE, Kweku M, Zotor FB. Publication Practices and Responsible Authorship: A Review Article. J Public Health Afr. 2017;8:723. doi:10.4081/jphia.2017.723.
30. Ioannidis JP. A generalized view of self-citation: direct, co-author, collaborative, and coercive induced self-citation. J Psychosom Res. 2015;78:7-11. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.008.
31. Chow DS, Ha R, Filippi CG. Increased rates of authorship in radiology publications: a bibliometric analysis of 142,576 articles published worldwide by radiologists between 1991 and 2012. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:W52-7.
32. Shapiro DW, Wenger NS, Shapiro MF. The contributions of authors to multiauthored biomedical research papers. JAMA. 1994;271:438-42.
33. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. JAMA 1998;280:222-4.
34. Laine C, Mulrow CD. Exorcising ghosts and unwelcome guests. Ann Intern Med. 2005;143:611-2.
35. Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, Deangelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. BMJ 2011;343:d6128. doi:10.1136/bmj.d6128.
36. Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghostwriting in the medical literature. BMJ Open. 2014;4:e004777. doi:10.1136/bmjopen-2013-004777.
37. Smith R. Let's simply scrap authorship and move to contributorship. BMJ. 2012;344:e157. doi:10.1136/bmj.e157.
38. Tilak G, Prasad V, Jena AB. Authorship Inflation in Medical Publications. Inquiry. 2015;29:52. doi:10.1177/0046958015598311.
39. Juyal D, Thawani V, Thaledi S, Prakash A. The fruits of authorship. Educ Health (Abingdon). 2014;27:217-20. doi:10.4103/1357-6283.143777.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

