

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Ассоциация стресса с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска в популяции (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов

Гуманитарные компетенции врача (кардиолога)

Деадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов

Позднее обращение за помощью при остром коронарном синдроме – взгляд на причины с точки зрения нарративной медицины

Конституционно-правовая и этико-медицинская точки зрения на значение госпитализации пациента с неотложной сердечно-сосудистой патологией

Городское пространство и физическая активность – фактор риска болезней системы кровообращения

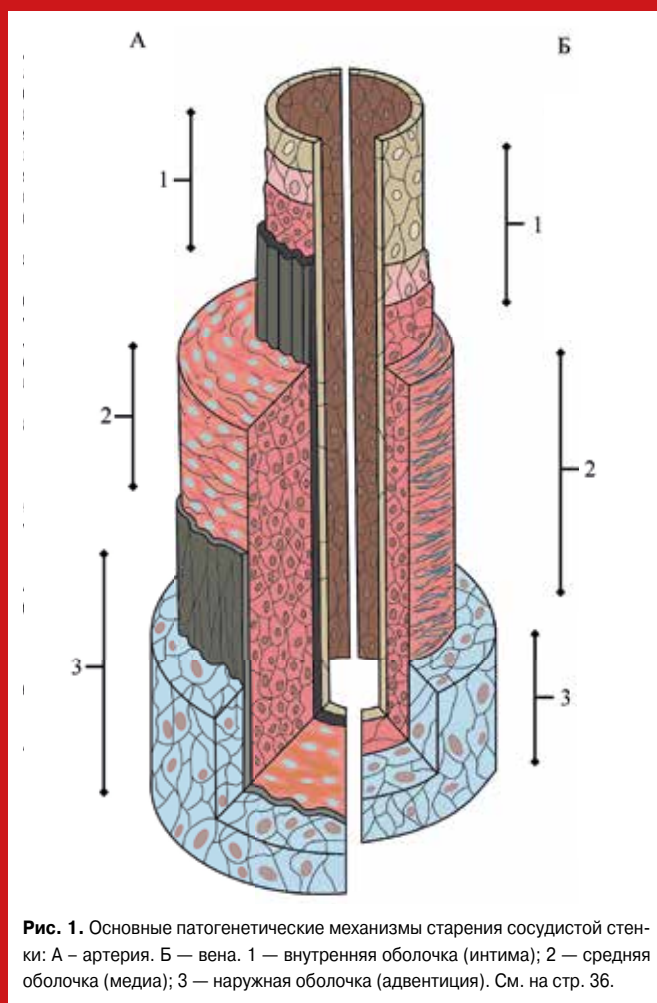


Рис. 1. Основные патогенетические механизмы старения сосудистой стенки: А – артерия. Б – вена. 1 – внутренняя оболочка (интима); 2 – средняя оболочка (медиа); 3 – наружная оболочка (адвентиция). См. на стр. 36.

В ФОКУСЕ:

Социально-психологические аспекты кардиологии

СТАТИНЫ

ТРАЙКОР

Трайкор
145 мг Фенофибрат

30 таблеток

таблетки покрытые пленочной оболочкой

Параметр	ОХ	ЛНП	ТГ	ЛВП
ФЕНОФИБРАТ (ТРАЙКОР) ¹ %	↓ 25	↓ 35	↓ 50	↑ 30

[illegible]

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280. факс: (495) 258-42-81. www.ru.abbott



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, DOAJ**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
импакт-фактор (2016) 0,719

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:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

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 Абросимова Алина
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
partners@scardio.ru

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

Ответственный переводчик Клещенко 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 (9) 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)

Галаявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Каишалап В. В. (Кемерово)

Козиолова 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)

Ревизишвили 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)

Таратухин Е. О. (Москва)

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)

Тюрин Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-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, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
Impact-factor (2016) 0,719

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.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 Abrosimova Alina
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
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 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (9) 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)

Kashtalap V. V. (Kemerovo)

Koziova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

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)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

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)

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
Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Ассоциация стресса с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска в популяции (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)	7	Shapovalova E. B., Maksimov S. A., Indukaeva E. V., Artamonova G. V. Association of stress with cardiovascular diseases and risk factors in a population (ESSE-RF in Kemerovo region)
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ		CLINIC AND PHARMACOTHERAPY
Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Намазова Г. А. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию?	14	Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Yushchuk E. N., Namazova G. A. Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: can this comorbid pathology be effectively controlled?
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		METHODS OF STUDY
Кокорин В. А., Гордеев И. Г., Арефьев М. Н., Гончарова А. Я., Яковцова А. А. Возможности экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I в диагностике острого коронарного синдрома	22	Kokorin V. A., Gordeev I. G., Arefyev M. N., Goncharova A. Ya., Yakovtsova A. A. Rapid test for the qualitative simultaneous determination of cardiac fatty acid-binding protein and cardiac troponin I in the diagnosis of acute coronary syndrome
МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ		OPINION ON A PROBLEM
Таратухин Е. О. Гуманитарные компетенции врача (кардиолога)	28	Taratukhin E. O. Humanitarian competencies of a doctor (cardiologist)
Артеменков А. А. Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов	33	Artemenkov A. A. Maladaptive neuropathological syndrome of blood vessel aging
Шайдюк О. Ю., Кудинова М. А., Таратухин Е. О., Сапунов И. В., Замятин К. А. Позднее обращение за помощью при остром коронарном синдроме — взгляд на причины с точки зрения нарративной медицины	41	Shaydyuk O. Yu., Kudinova M. A., Taratukhin E. O., Sapunov I. V., Zamyatin K. A. Delayed help-seeking in acute coronary syndrome — view of a problem in terms of narrative medicine
ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ		EXPERT COUNCIL OPINION
Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов	44	Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ		HEALTHCARE MANAGEMENT
Нестеров С. С., Таратухин Е. О., Часовских Г. А. Этико-медицинская и конституционно-правовая точки зрения на значение госпитализации пациента с неотложной сердечно-сосудистой патологией	52	Nesterov S. S., Taratukhin E. O., Chasovskiykh G. A. Constitutional guarantee of the right to health and the practice of medical care: legal positions of the judicial authorities in cases related to cardiovascular pathology

Нестеров С. С., Таратухин Е. О.

Конституционная гарантия права на здоровье и практика медицинской помощи: правовые позиции органов судебной власти по делам, связанным с сердечно-сосудистой патологией

57

Nesterov S. S., Taratukhin E. O.

Constitutional and ethical medical points of view on the importance of hospitalization of a patient with emergency cardiovascular pathology

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Енисеева Е. С., Протасов К. В., Власюк Т. П., Токарева Т. П., Белых Д. В.

Феохромоцитома в сочетании с нейрофиброматозом 1 типа: описание клинического случая

61

Eniseeva E. S., Protasov K. V., Vlasjuk T. P., Tokareva T. P., Belykh D. V.

Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: a clinical case

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Аверков О. В., Вечорко В. И.

Выбор блокатора P2Y₁₂ у больных инфарктом миокарда, получивших тромболитическую терапию. По итогам годового наблюдения за больными в исследовании TREAT

64

Averkov O. V., Vechorko V. I.

Selection of P2Y₁₂ antagonist in patients with myocardial infarction who received thrombolytic therapy. Results of annual follow-up of TREAT study patients

Максимов С. А., Федорова Н. В., Артамонова Г. В.

Городское пространство и физическая активность — фактор риска болезней системы кровообращения

71

Maksimov S. A., Fedorova N. V., Artamonova G. V.

Urban space and physical activity are a risk factor for cardiovascular diseases

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

78

Mailian D. E., Kolomiets V. V.

The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases

Щеглова Е. В., Байкулова М. Х., Боева О. И.

Клеточные и молекулярные механизмы формирования кальцинирующей болезни аортального клапана

86

Shcheglova E. V., Baykulova M. Kh., Boeva O. I.

Cellular and molecular mechanisms of calcific aortic valve disease

Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С.

Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение

92

Geltser B. I., Kotelnikov V. N., Vetrova O. O., Karpov R. S.

Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance

Уважаемые коллеги!

Заглавной темой девятого номера Российского кардиологического журнала обозначены социально-психологические аспекты кардиологии. Это понятие требует пояснения. Все мы знаем, что медицина имеет дело не только с биологическими особенностями человека, но и с его социальным началом, личностью. Кардиоваскулярная патология как никакая другая психосоматична. Жизнь человека, пациента, в социуме накладывает отпечаток на его здоровье, приводя вначале к функциональным, а затем к морфологическим изменениям.

Но кроме психосоматики существует множество других полей знания, в которые погружён врач и вынужден быть в них ориентирован. Некоторые статьи в этом номере раскрывают разные стороны социальных и психологических аспектов работы кардиолога.

Я предлагаю своё мнение по проблеме подобных компетенций — гуманитарного знания — для врачей вообще и для кардиологов, в частности. Проблема развития гуманитарных компетенций стоит всё острее. Совершенно ясно, что простого изучения философии, истории и биоэтики на младших курсах, как и элементов психологии, сегодня мало, поскольку работа с пациентом требует не просто отдельных умений, но особенного конструирования личности. Можно даже сказать, что сегодня, в эпоху узкой специализации и прецизионных методов вновь раскрывается роль клинициста — какой она была сто и двести лет назад. Но время требует иного взгляда и иных подходов к устройству такого врача.

В выпуске затронута тема городского пространства с точки зрения физической активности как фактора профилактики. Эта тема напоминает довольно известное направление культурных исследований — урбанистики. Вероятно, в будущем врачи и социальные антропологи, культурологи вместе могли бы сделать много интересных открытий.

В качестве мнения предлагается попытка говорить о связи психологической «деадаптации» и циркуляторных расстройств. Этот разговор всегда сложен, поскольку до сих пор нейронаука не даёт объяснения тому, как же материализуется мысль. Тем не менее, именно с таким феноменом имеет дело кардиолог, когда говорит о психологических факторах риска.

Таратухин Евгений Олегович,

к.м.н., доцент, заведующий кафедрой ЮНЕСКО по биоэтике и международному медицинскому праву в РНИМУ им. Н. И. Пирогова



Важен и ещё один взгляд: картина болезни в сознании больного. В ответ на недавно опубликованную статью коллег мы предлагаем мнение о причинах позднего обращения пациентов за помощью при клинической картине острого коронарного синдрома, в качественной методологии.

Безусловно, стресс как центральный социально-психологический элемент кардиологии находится в фокусе внимания текущего выпуска журнала: ему посвящена статья по результатам исследования ЭССЕ-РФ. А к понятию стресса примыкает ещё один феномен — маскированная артериальная гипертензия — соматическое состояние, тесно связанное с психологическими движениями, «движениями души» больного.

Наконец, в рамках тематики следует отметить этико-правовые аспекты. От имени недавно открытой секции этики в Российском кардиологическом обществе мне бы хотелось привлечь внимание врачей к сложным переплетениям медицинских, правовых и этических вопросов. Им посвящены два текста, написанные коллегами — юристом и философом.

Другие статьи выпуска как всегда охватывают множество разделов кардиологии, включая фармакотерапию, методы диагностики, коррекцию факторов риска, фундаментальные разделы медицины.

Желаю вам интересного чтения!

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Сообщаются результаты исследования связи загрязнения воздуха и смертности от сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Liu, et al. (2019) изучали загрязнения вдыхаемыми частицами менее 10 мкм и менее 2,5 мкм. Данные о загрязнении собраны в 652 городах разных стран мира вместе с данными по смертности. Показано, что повышение концентрации частиц на 10 мкг в кубическом метре, при усреднении за 2 суток измерений, связано с повышением смертности от общих причин на 0,44%, кардиоваскулярной — на 0,36%, а дыхательной — на 0,47%. Те же показатели для частиц меньше 2,5 мкм были выше примерно на четверть. Взаимосвязь сохранялась независимо от газовых поллютантов.

(По данным: NEJM, 2019)

Проведён анализ исследований, связанных с вакциной от гриппа и сердечной недостаточностью. Rodrigues, et al. (2019) проанализировали в общей сложности результаты исследований 179 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью. Показано, что вакцинация против гриппа была связана со снижением риска смерти от всех причин (отношение рисков 0,83). Эффект не был статистически достоверным при анализе относительно сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков 0,92) и госпитализаций по всем причинам (отношение рисков 1,01).

(По данным: Heart BMJ, 2019)

Международная группа авторов, Panza, et al. (2019), изучали долгосрочные исходы ишемической кардиомиопатии в зависимости от жизнеспособности миокарда. Это необходимо для оценки потенциальной пользы хирургической реваскуляризации. Пациенты с показаниями к аорто-коронарному шунтированию (n=601) были подвергнуты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и/или эхокардиографии с добутамином. Далее рандомизированы для прохождения шунтирования или в группу медикаментозной терапии. Наблюдение длилось 10 лет. Хотя операция шунтирования сопровождалась меньшей частотой смерти от всех причин (с отношением рисков 0,73 к группе медикаментозной терапии), не было существенной разницы по исходным данным. Фракция выброса левого желудочка выросла. Преимущество шунтирования не было связано с жизнеспособностью миокарда по данным исследований.

(По данным: NEJM, 2019)

Проведён анализ исходов при тяжёлой трикуспидальной регургитации на фоне сердечной недостаточности. Kadri, et al. (2019), включили в исследование 534 пациента с сочетанием данных проблем. Из них 10%

были подвергнуты операции на клапане, при этом, показания к ней были у 30%. Наблюдение длилось 38 месяцев. У оперированных исходы были существенно лучше. При многофакторном анализе показано, что факторами ухудшения прогноза в случае только медикаментозного ведения являются возраст, тяжесть регургитации, дисфункция правого желудочка.

(По данным: Heart BMJ, 2019)

Международная группа авторов, Metra, et al. (2019), изучали эффект серелаксина при острой сердечной недостаточности. Этот препарат — рекомбинантная форма релаксина-2, вазодилатора, который участвует в адаптации кровообращения и почек на период беременности. Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-исследование. Госпитализированным с картиной острой сердечной недостаточности пациентам назначали после рандомизации внутривенно серелаксин. Было включено 6,5 тыс. человек. Показано, что достоверного улучшения исходов, включая летальность, не было в группе серелаксина по сравнению с плацебо, в течение 180 дней наблюдения.

(По данным: NEJM, 2019)

Опубликованы данные рандомизированного исследования эзетимиба для предотвращения атеросклероза у лиц 75 лет и старше (EWTOPIA 75). Ouchi, et al. (2019), в многоцентровом открытом протоколе в Японии включили пациентов 75 лет и старше без анамнеза ишемической болезни сердца. Все получали консультирование по диете и половина рандомизирована для приёма 10 мг эзетимиба 1 раз в день. Включено 3,8 тыс. человек, наблюдение шло 4 года. Композитной первичной конечной точкой были сердечная смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт. Показано, что эзетимиб существенно снижал частоту наступления конечной точки: отношение рисков 0,66. Авторы отмечают, что данное исследование говорит о важности контроля холестерина липопротеидов низкой плотности.

(По данным: Circulation, 2019)

Авторы Crawford, et al. (2019) обращают внимание на необходимость пересмотра понятия лёгочной гипертензии в ситуации трансплантации сердца. На основании данных 32,5 тыс. пациентов с пересаженным сердцем, с разной степенью лёгочной гипертензии, сделаны выводы о том, что сопротивление сосудов с медианой 1,5 Ед. Вуда при давлении <25 мм рт.ст. ассоциировано с повышением 30-дневной летальности, но не одногодичной. Повышение 3 и более Ед. Вуда связано с 2% повышением 30-дневной летальности у лиц с давлением <25 мм рт.ст. Сходный риск при давлении от 25 мм рт.ст. был при сопротивлении 3 и более Ед. Вуда.

(По данным: Chest, 2019)

Ассоциация стресса с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска в популяции (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.

Цель. Оценить распространенность стресса и его ассоциации с социально-демографическими характеристиками, факторами сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в сибирской популяции.

Материал и методы. Выполнено поперечное исследование в рамках российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ) в Кемеровской области в 2013г и включало 1628 обследованных лиц в возрасте от 25 до 64 лет. Оценивалась информация о наличии стресса, некоторых социально-демографических характеристиках, экономических условиях жизни, анамнезе ССЗ, а также поведенческих привычках и качестве жизни. Для устранения модифицирующего влияния социально-демографических характеристик применялся логистический регрессионный анализ. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Распространенность стресса составила 22,6%, у женщин (28,1%) стресс статистически значимо регистрировался чаще, чем у мужчин (11,7%). После корректировки на социально-демографические характеристики, стресс статистически значимо чаще регистрировался у лиц со средним и начальным образованием по сравнению с имеющими высшее образование (24,9% и 19,1%, $p=0,006$), а также у лиц со средним и высоким финансовым достатком по сравнению с низким достатком (24,5% и 11,3%, $p<0,001$), причем данная ассоциация наблюдается только за счет женщин. У безработных частота стресса выше только среди лиц мужского пола — 18,8% против 11,4% среди работающих ($p=0,015$). Стресс также статистически значимо чаще регистрировался в группах с артериальной гипертензией, недостатком сна, качеством жизни по шкале EQ-VAS и по шкале EUROQOL. Выше вероятность стресса у курящих (23,8% против 22,0%) и у лиц с инсультом в анамнезе (35,3% против 22,2%). Среди всех ССЗ и их факторов риска выявлена обратная ассоциация стресса с ожирением только у мужчин.

Заключение. Показано, что люди с воспринимаемым стрессом испытывают большую нагрузку некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска. В то же время, получены неоднозначные ассоциации воспринимаемого стресса с артериальной гипертензией и качеством жизни. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения ассоциации стресса с другими факто-

рами сердечно-сосудистого риска, с учетом половозрастных и социально-экономических характеристик населения.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-7-13>

Ключевые слова: стресс, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, эпидемиологическое исследование.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Шаповалова Э. Б.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4497-0661, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с., лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Артамонова Г. В. — профессор, д.м.н., зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
shapeb@kemcardio.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 15.04.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 31.05.2019



Association of stress with cardiovascular diseases and risk factors in a population (ESSE-RF in Kemerovo region)

Shapovalova E. B., Maksimov S. A., Indukaeva E. V., Artamonova G. V.

Aim. To assess the prevalence of stress and its association with socio-demographic characteristics, cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases (CVD) in the Siberian population.

Material and methods. A cross-sectional study was performed in the framework of the Russian multicenter epidemiological study ESSE-RF in the Kemerovo Region in 2013. The presented study included 1628 individuals aged 25 to 64 years. Information was assessed on the presence of stress, some socio-demographic and economic characteristics, a history of CVD, as well as behavioral habits and quality of life. To eliminate the modifying effect of socio-demographic characteristics, a logistic regression analysis was used. The odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. The prevalence of stress was 22,6%; stress was statistically significantly more often recorded in women (28,1%) than in men (11,7%). After adjusting for socio-demographic characteristics, stress was statistically significantly more often recorded in people with secondary and primary education compared with those with higher education (24,9% and 19,1%, $p=0,006$), as well as in people with middle and high financial affluence compared with low affluence (24,5% and 11,3%, $p<0,001$). This association is observed only at the expense of women. For unemployed participants, the stress rate is higher only among males — 18,8% versus 11,4% among workers ($p=0,015$). Stress was also statistically significantly more often recorded in groups

with arterial hypertension, lack of sleep, quality of life on the EQ-VAS scale and on the EuroQol scale. Smokers are more likely to have stress (23,8% vs 22,0%) and have a history of stroke (35,3% vs 22,2%). Among all CVDs and their risk factors, an inverse association of stress with obesity was revealed only in men.

Conclusion. Study showed that people with stress are under large load of some cardiovascular risk factors. At the same time, ambiguous associations between stress and arterial hypertension and quality of life were obtained. This confirms the need for further study of the association of stress with other factors of cardiovascular risk, taking into account age and gender and socio-economic characteristics of the population.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-7-13>

Key words: stress, risk factors for cardiovascular diseases, epidemiological study.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

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

Shapovalova E. B. ORCID: 0000-0002-4497-0661, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Indukaeva E. V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

Received: 15.04.2019 Revision Received: 20.05.2019 Accepted: 31.05.2019

Известно, что стресс может выступать в качестве пускового механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний, инициируя процесс системного воспаления, что особенно может иметь неблагоприятные последствия для людей с низким социально-экономическим статусом [1]. Однако вклад стресса в причинно-следственные взаимосвязи с социально-демографическими, поведенческими и психологическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все еще остается предметом дискуссий, так как нет окончательного ответа на вопрос, через какие механизмы инициации происходит запуск сложных патофизиологических процессов, обусловленных стрессом. Оценка такого фактора риска как стресс, которая может включать несколько составляющих, представляется достаточно трудоемким и сложным процессом, так как отсутствует единая унифицированная оценка стресса, что в определенной мере может влиять на полученные ассоциации [2, 3]. Кроме того, индуцированный стрессом сложный комплекс реакций организма может приводить к развитию ССЗ в отсроченном периоде наблюдения. Исследование INTERHEART на представительной выборке 24767 человек из 52 стран, показало, что стресс удваивает риск развития острого инфаркта миокарда, причем эта связь не зависела от региона проживания, этнической принадлежности и пола [2]. В другом проспективном исследовании влияния кумулятивного стресса на риск развития сердечно-сосудистых событий показана связь с возрастом, этнической принадлежностью, семейным положением, а также с курением и наличием ожирения, диабетом, депрессией и тревогой [4]. Как показали исследования прошлых лет, при изучении стресса важно принимать во внимание интерпретацию произошедших событий, так как одни и те же события для разных индивидуумов могут иметь диаметрально противоположное значение. Несмотря на различия в методах проведения исследований (на выборках, различающихся по полу-возрастному, этническому составу), негативный вклад стресса в патогенез ССЗ не вызывает сомнений на протяжении уже нескольких десятилетий [5]. Трудности изучения взаимодействия стресса с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) и ССЗ привели к накоплению огромного массива эпидемиологических, клинических, экспериментальных и патофизиологических исследований. Однако, в литературе все еще остаются нерешенные вопросы причинно-следственных взаимосвязей стресса с ССЗ. Известно, что определенное влияние на эти ассоциации оказывают внешние факторы (климато-географические условия, характерная для региона законодательная

и социальная среда), внутренние особенности организма (наличие коморбидной патологии, определенные социально-демографические и поведенческие факторы, индивидуальная восприимчивость к стрессу). Учитывая, что жизнь любого современного человека неразрывно связано со стрессом, его изучению отводится важное место в качестве одного из модифицируемого фактора ССР.

Цель исследования — оценить распространенность стресса и его ассоциации с социально-демографическими характеристиками, факторами ССР и ССЗ в сибирской популяции.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ) в Кемеровской области в 2013г и включало 1628 обследованных лиц в возрасте от 25 до 64 лет.

Анкетным опросом сообщалась информация о социально-демографических характеристиках (пол, возраст, образование, семейное положение, наличие работы), о наличии стресса, поведенческих привычках (алкоголь, курение, недостаточный сон и низкая физическая активность), анамнестических данных о ССЗ (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет), экономических условиях жизни (финансовый достаток), качестве жизни.

За критерий артериальной гипертензии принимали уровень артериального давления равный или $>140/90$ мм рт.ст., либо меньший на фоне гипотензивной терапии. Оценка наличия ИБС проводилась по сумме трёх эпидемиологических критериев: на основе кодирования электрокардиографических изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе.

Под ожирением подразумевали значения индекса массы тела >29 кг/м². Гиперхолестеринемию диагностировали при уровне общего холестерина $>5,0$ ммоль/л, а также при наличии в анамнезе приема гиполипидемических препаратов (преимущественно статинов). Гипергликемию натощак диагностировали при уровне глюкозы плазмы венозной крови $>5,6$ ммоль/л.

Потребление алкоголя оценивалось по данным о частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков. Проводился расчет объема употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднесуточные значения в граммах этанола злоупотребляю-

щими алкоголем считались лица, потребляющие свыше 24 граммов этанола в сутки.

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки, или бросившие курить менее 1 года назад.

Для определения восприимчивости к стрессу применяли шкалу Perceived Stress Scale (Шкала воспринимаемого стресса) — шкала, состоящая из 10 вопросов, определяющая насколько стрессовым был предыдущий месяц жизни опрашиваемых [6]. По полученным порядковым рядам рассчитывали 75-й процентиль, значения выше рассматривались как фактор риска (5 баллов и выше).

Недостаточным сном считали ночной сон при продолжительности <7 часов, недостаточная физическая активность принималась при условии: активность <5 раз в нед. по 30 мин (умеренная) или физическая активность <3 раз в нед. по 20 мин (интенсивная). Уровень физической активности считался низким, если он был ниже минимально рекомендуемого, составляющего для взрослых 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю (ходьба в среднем или высоком темпе или же эквивалентный по интенсивности другой вариант нагрузок).

Для оценки качества жизни применялся международный опросник EUROQOL-EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ-VAS. По нему проводилась балльная оценка 5 компонентов качества жизни (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия). По каждому компоненту при отсутствии нарушений присваивалось 0 баллов, при умеренных нарушениях — 1 балл, при выраженных — 2 балла. Сумма значений баллов использовалась как количественная оценка качества жизни. По визуальной аналоговой шкале интервьюеры оценивали свое состояние здоровья в баллах от 0 до 100.

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

Анализ частоты стресса в зависимости от социально-демографических характеристик выборки, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и факторов ССР проведен с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Различия количественных показателей (возраст, качество жизни по шкалам EQ-VAS и EUROQOL) у лиц с/без стресса оценивались с помощью критерия Манна-Уитни и представлены средними значениями и стандартным отклонением.

Существенные различия распространенности стресса в зависимости от социально-демографических характеристик могут повлиять на ассоциации наличия стресса с ССЗ и факторами ССР. Для устранения модифицирующего влияния социально-демографических характеристик применялся логистический регрессионный анализ. При этом, исследуемые ассоциации корректировались на влияние пола, возраста, наличие работы, уровень образования, семейное положение, проживание в городе/селе, финансовое благополучие. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05.

Результаты

Связь частоты стресса с социально-демографическими характеристиками. Распространенность стресса составила 22,6%, у женщин (28,1%) стресс статистически значимо регистрировался чаще, чем у мужчин (11,7%), соответственно (ОШ=0,37 при 95% ДИ 0,28-0,49).

Частота стресса и его ассоциация с социально-демографическими характеристиками представлена в таблице 1. Однофакторный анализ свидетельствует о различиях частоты стресса в зависимости от пола, наличия работы, уровня образования, семейного положения, финансового благополучия. Так, стресс статистически значимо чаще регистрируется у не имеющих работы, по сравнению с имеющими (27,2% и 21,0%, $p=0,009$), у лиц со средним и начальным образованием, по сравнению с имеющими высшее образование (24,9% и 19,1%, $p=0,006$), у не имеющих семью, по сравнению с семейными (26,5% и 19,8%, $p<0,001$), у лиц со средним и высоким достатком, по сравнению с низким достатком (24,5% и 11,3%, $p<0,001$).

После корректировки на социально-демографические характеристики, ассоциация со стрессом стала статистически не значимой для таких признаков: наличие работы и семейное положение. В остальных случаях закономерности остались прежние.

Ассоциация факторов ССР со стрессом в разных половых группах. Анализ ассоциации факторов ССР со стрессом у мужчин и женщин выявил связь стресса со средним и начальным образованием, а также с финансовым достатком (только у женщин). Так, стресс чаще регистрируется у женщин со средним и начальным образованием 33,4% по сравнению с высшим образованием 24,2% ($p=0,002$), и реже у женщин с низким достатком — 13,5% против 32,2% ($p=0,001$). У безработных частота стресса выше только среди лиц мужского пола — 18,8% против 11,4% среди работающих ($p=0,015$). Поправка на социально демографические характеристики не изменила вышеуказанные ассоциации.

Таблица 1

Ассоциации стресса с социально-демографическими характеристиками

Характеристики		N	Стресс		Логистическая регрессия		
			%, M±SD	p-уровень	ОШ	95% ДИ	p-уровень
Пол	Мужчины	700	11,7	<0,001	0,37	0,28-0,49	<0,001
	Женщины	928	28,1				
Возраст	Есть стресс	367	45,6±11,4	0,10	1,00	0,99-1,01	0,86
	Нет стресса	1258	47,6±11,2				
Возрастные группы	25-34 лет	331	21,2	0,20	–	–	–
	35-44 лет	332	19,1				
	45-54 лет	434	25,1				
	55-64 лет	531	23,6				
Наличие работы	Есть	255	21,0	0,009	0,84	0,63-1,11	0,22
	Нет	112	27,2				
Среднее образование	Есть	245	24,9	0,006	1,37	1,05-1,78	0,019
	Нет	122	19,1				
Отсутствие семьи	Есть	172	26,5	<0,001	1,08	0,84-1,39	0,56
	Нет	191	19,8				
Проживание в селе	Есть	66	23,9	0,6	0,96	0,69-1,32	0,79
	Нет	300	22,5				
Низкий достаток	Есть	27	11,3	<0,001	0,42	0,27-0,65	<0,001
	Нет	340	24,5				

Таблица 2

Ассоциации стресса с факторами ССР и ССЗ

Факторы риска		N	Стресс		Логистическая регрессия		
			%, M±SD	p-уровень	ОШ	95% ДИ	p-уровень
Недостаточный сон	Есть	135	29,0	<0,001	1,72	1,33-2,22	<0,001
	Нет	232	20,0				
Низкая физическая активность	Есть	92	22,3	0,9	1,16	0,86-1,56	0,91
	Нет	265	22,4				
Курение	Есть	118	23,8	0,42	1,61	1,21-2,14	<0,001
	Нет	249	22,0				
Алкоголь	Есть	139	18,9	<0,001	0,99	0,75-1,30	0,92
	Нет	228	25,6				
Качество жизни (EQ-VAS)	Есть стресс	367	67,9±16,1	<0,001	0,97	0,96-0,98	<0,001
	Нет стресса	1258	59,6±16,8				
Качество жизни (EUROQOL)	Есть стресс	367	1,36±1,34	<0,001	1,66	1,51-1,82	<0,001
	Нет стресса	1258	2,52±1,53				
Гиперхолестеринемия	Есть	194	22,6	0,97	0,91	0,71-1,18	0,48
	Нет	171	22,7				
Гипергликемия	Есть	59	21,2	0,53	0,88	0,63-1,24	0,47
	Нет	306	22,9				
Артериальная гипертензия	Есть	139	19,7	0,012	0,75	0,57-0,98	0,032
	Нет	228	24,8				
Ишемическая болезнь сердца	Есть	83	30,7	<0,001	0,99	0,98-1,01	0,12
	Нет	280	20,9				
Инсульт	Есть	12	35,3	0,074	2,21	1,04-4,73	0,040
	Нет	351	22,2				
Ожирение	Есть	124	21,7	0,53	0,80	0,61-1,04	0,099
	Нет	242	23,1				
Сахарный диабет	Есть	13	20,6	0,71	0,92	0,48-1,76	0,80
	Нет	350	22,6				

Связь стресса с ССЗ и факторами ССР. Однофакторный анализ показал различия ассоциаций частоты стресса и наличия артериальной гипертензии, ИБС, а также с такими факторами, как полноценность сна, злоупотребление алкоголем, и средними значениями качества жизни (как по шкале EQ-VAS, так и по EUROQOL) (табл. 2). Ниже частота стресса у лиц с наличием артериальной гипертензии, чем без нее (соответственно, 19,7% и 24,8%, $p=0,012$), а также у злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с не злоупотребляющими (18,9% и 25,6%, $p<0,001$). Напротив, выше частота стресса в группе с недостаточностью сна (29,0% против 20,0%, $p<0,001$) и ИБС (30,7% против 20,9%, $p<0,001$). У лиц с регистрируемым стрессом, по сравнению с не имеющими такового, выше качество жизни как по шкале EQ-VAS (соответственно, $67,9\pm 16,1$ против $59,6\pm 16,8$, $p<0,001$), так и по шкале EUROQOL ($1,36\pm 1,34$ против $2,52\pm 1,53$, $p<0,001$).

Корректировка на социально-демографические характеристики не изменила значимость ассоциаций со стрессом в группах: с артериальной гипертензией (ОШ=0,75 при 95% ДИ 0,57-0,98), недостатком сна (ОШ=1,72 при 95% ДИ 1,33-2,22), качеством жизни по шкале EQ-VAS (ОШ=0,07 при 95% ДИ 0,96-0,98) и по шкале EUROQOL (ОШ=1,66 при 95% ДИ 1,51-1,82). Статистически не значимыми стали ассоциации стресса с злоупотреблением алкоголем и наличием ИБС. Напротив, появились статистически значимые связи стресса с курением и инсультом в анамнезе: выше вероятность стресса у курящих (ОШ=1,61 при 95% ДИ 1,21-2,14) и у лиц с инсультом в анамнезе (ОШ=2,21 при 95% ДИ 1,04-4,73).

Ассоциация стресса с ССЗ и факторами ССР в разных половых группах. Среди всех ССЗ и их факторов ССР выявлена обратная зависимость частоты стресса от ожирения только у мужчин. Так, частота стресса у мужчин с ожирением статистически значимо меньше (8,7% против 14,7%, соответственно, $p=0,03$), после корректировки на социально-демографические характеристики значимость ассоциации не изменилась (ОШ=0,54 при 95% ДИ 0,30-0,95). Других ассоциаций стресса с ССЗ в зависимости от пола выявлено не было.

Обсуждение

Таким образом, по результатам исследования, распространенность стресса составила 22,6%. У женщин стресс статистически значимо регистрировался почти в 2 раза чаще, чем у мужчин. Большая частота воспринимаемого стресса у женщин также наблюдалась в шведском национальном исследовании [7], что может указывать на сильную связь стресса с женским полом.

Нарушения сна, как и стресс, являются важной социальной проблемой современного общества.

В ряде исследований установлено, что нарушение сна повышает риск развития различных заболеваний, в том числе ССЗ. В общенациональном японском исследовании взаимосвязи нарушения сна при стрессе показано, что люди, которые чувствовали высокий уровень стресса, были более склонны к нарушениям сна [8]. В исследовании Alosaimi FD, et al. (2015) наблюдалась такая же положительная ассоциация воспринимаемого стресса с недостаточным сном [9]. В нашем исследовании получена статистически значимая прямая связь недостаточного сна со стрессом. Такие поведенческие привычки как употребление алкоголя и курение были также положительно связаны с нарушениями сна. Известно, что курение, выступающее в качестве стратегии преодоления нарушения сна, может само в значительной мере усугублять проблемы со сном. Курящие люди более склонны испытывать такие проблемы со сном, как ночное апноэ, нарушение качества сна, бессонница, которые, в свою очередь, являются факторами риска развития многих хронических заболеваний современной цивилизации (ожирение, ССЗ, диабет) [10].

В настоящем исследовании статистически значимая ассоциация вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем) со стрессом выявлена как у курящих, так и у злоупотребляющих алкоголем. Однако после поправки на социально-демографические факторы значимость связи воспринимаемого стресса осталась только для курящих.

Стресс уже давно признан фактором риска для курения. Имеется большое количество доказательств как эпидемиологических, так и клинических, указывающих на прямую ассоциацию показателей стресса с поведением, связанным с употреблением психоактивных веществ. Стресс также имеет отношение как к пристрастию курения, так и к успешному его прекращению. Так, по результатам исследований прошлых лет, курильщики имеют более высокий уровень воспринимаемого стресса, чем некурящие и бывшие курильщики [11].

Известно, что качество жизни напрямую зависит от социально-демографических, антропометрических, анамнестических, психологических факторов, а также текущего морбидного статуса. Однако до сих пор не существует единого мнения относительно факторов, влияющих на качество жизни. В то же время, для определенных нозологий характерен свой набор наиболее изученных факторов, влияющих на качество жизни. В настоящем исследовании получена обратная ассоциация стресса с качеством жизни как по шкале EUROQOL-EQ-5D, так и по шкале EQ-VAS. В настоящем исследовании у людей, испытывающих стресс, качество жизни выше, чем без него. Таким образом, стресс ассоциировался с более высокими значениями качества жизни, что указывает на сложные взаимосвязи качества жизни со стрессом.

В исследовании обнаружена ассоциация стресса с ожирением только у мужчин. Причем у мужчин, испытывающих стресс, ожирение встречалось статистически значимо реже, чем без ожирения. По литературным данным, доказательства связи стресса с индексом массы тела достаточно противоречивы. С одной стороны, учитывая взаимосвязь стресса с пагубными поведенческими привычками, лежащими в основе развития многих хронических заболеваний, стресс способствует повышению массы тела, в том числе и ожирению [10], с другой стороны, мета-анализ данных 161746 участников 13 европейских исследований (49% мужчин, средний возраст 43,7 года) показал, что стресс, связанный с напряженной работой, может быть связан как с увеличением массы тела, так и с ее снижением, отражая U-образную ассоциацию стресса с индексом массы тела [12]. В исследовании Boyle JA, et al. (2014), изучающем воспринимаемый стресс и индекс массы тела у новозеландских первокурсников, показано, что студенты с высоким уровнем стресса набирали вес, если у них был исходно высокий индекс массы тела, и худели, при исходно низком индексе массы тела [13].

Предыдущие исследования доказали роль хронического стресса в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии в частности и ССЗ в целом, прямо потенцируя системное воспаление, а также косвенно влияя на изменение поведенческих привычек. В исследовании Lu X, et al. (2019) показано, что ассоциация стресса с артериальной гипертензией изменялась по половому признаку и этнической принадлежности [14]. Среди азиатско-американских мужчин с высоким уровнем воспринимаемого стресса вероятность развития АГ была значительно выше по сравнению с мужчинами с низким уровнем воспринимаемого стресса. Для лиц женского пола не было обнаружено никакой связи между воспринимаемым стрессом и гипертензией. В нашем исследовании связи воспринимаемого стресса с АГ не было обнаружено как для мужчин, так и для женщин. Наоборот, лица с нормальным давлением чаще испытывали стресс, чем лица с АГ. После поправки на социально-демографические факторы статистически значимая связь АГ и стресса не изменилась.

Работа и стресс неразрывно связаны между собой в современном обществе, оказывая взаимное влияние друг на друга. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что люди, имеющие работу, испытывали стресс реже, по сравнению безработными. Причем, у безработных частота стресса была выше только за счет лиц мужского пола, что позволяет предположить, что воспринимаемый стресс был сильнее связан с безработицей у мужчин, чем у женщин. Это подтверждают литературные данные, где в когортном исследовании оценки стресса как фактора риска безработицы среди 18-64-летнего работа-

ющего населения Mæhlisen MH, et al. (2018) выявили, что бытовой стресс почти в 2 раза увеличил риск последующей безработицы [15].

Известно, что хронический стресс увеличивает риск развития ИБС [1, 2]. Исследование INTERHEART на представительной выборке 52 стран, показало, что стресс удваивает риск развития острого инфаркта миокарда, независимо от пола, расы и региона проживания. В настоящем исследовании люди с ИБС испытывали стресс чаще по сравнению без ИБС, однако эта ассоциация оказалась нестойкой при устранении модифицирующего влияния социально-демографических характеристик. Таким образом, мы не получили значимой ассоциации стресса с ИБС. Исследование “Причины географических и расовых различий при инсульте” (REGARDS) показало, что в группах людей с высоким уровнем воспринимаемого стресса наблюдался повышенный риск развития ИБС, но только для тех, кто имел доход ниже среднего [16].

Известно, что бедность является источником хронического стресса и может оказывать негативное влияние как на физическое, так и на психическое здоровье. В то же время, она может неоднозначно восприниматься населением, на что указывает исследование Hjelm L, et al. (2018), изучающее влияние государственных финансовых программ по борьбе с бедностью на стресс среди бедных домохозяйств в Замбии (Южная Африка). Как показало исследование, финансовые программы не повлияли на изменение частоты стресса, однако это привело к улучшению продовольственной безопасности, связанной с улучшением качества продуктов, что в итоге косвенно привело к снижению распространенности стресса [17]. Отсутствие связи финансового дохода отмечено и в другом исследовании [9]. Однако у лиц старше 60 лет отмечается связь низкого финансового достатка с более высоким уровнем стресса [7], что указывает на модифицирующее влияние возраста. В настоящем исследовании стресс почти в 2 раза реже регистрировался у лиц с низким достатком по сравнению с лицами, имеющими средний и высокий достаток. Поправка на социально-демографические факторы не изменила значимость ассоциации. Причем, данная ассоциация наблюдалась только за счет лиц женского пола

Получена статистически значимая ассоциация среднего образования и ниже со стрессом. Так, среди лиц со средним образованием и ниже частота стресса была выше, чем с образованием выше среднего. Причем данная ассоциация наблюдается у женщин. Таким образом, женщины со средним образованием и ниже статистически значимо чаще испытывали стресс. Для мужчин ассоциация уровня образования со стрессом в нашем исследовании не найдена. В исследовании Hjelm L, et al. (2018) среди бедных домохозяйств

в Замбии уровень образования также не показал устойчивой связи со стрессом как среди мужчин, так и среди женщин [17]. Однако в популяционном исследовании, изучающем распространенность стресса в возрасте после 65 лет, более высокие средние уровни воспринимаемого стресса были связаны с низким уровнем образования [7].

Среди семейных людей стресс отмечался реже, чем среди одиноких, однако поправка на социально-демографические факторы привела к нивелированию этой связи. Отсутствие связи семейного положения со стрессом отмечена также в исследовании Alosaimi FD, et al. (2015) [9]. В то же время, в популяционном исследовании у пожилых одинокая жизнь была статистически значимо ассоциирована с воспринимаемым стрессом [7].

Заключение

Таким образом, при изучении связи стресса с факторами риска ССЗ выявлено, что стресс чаще регистрируется у женщин, у людей с недостаточным сном. Такие социально-демографические факторы, как среднее образование и финансовый достаток, также находятся в тесной связи со стрессом.

Показано, что люди с воспринимаемым стрессом испытывают большую нагрузку некоторыми факторами ССР. В то же время, получены неоднозначные ассоциации воспринимаемого стресса с артериальной гипертензией и качеством жизни. Примечательно,

что указанные ассоциации сохранялись после поправки на социально-демографические факторы. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения ассоциации стресса с другими факторами ССР, с учетом половозрастных и социально-экономических характеристик населения, для выявления последствий стресса на сердечно-сосудистую систему.

Ограничение исследования. Важным ограничением в связи с поперечным характером исследования является невозможность сделать выводы о причинно-следственных связях изучаемых ассоциаций. Мы также не изучали вклад такого расстройства, как депрессия, которая сама по себе может быть причиной стресса и, наоборот, приводить к аддитивному синергизму. Мы не изучали модифицирующее влияние возраста и социально-экономического статуса, хотя имеются данные, указывающие, что возраст может оказывать влияние на полученные ассоциации, а низкий социально-экономический статус является отягощающим обстоятельством для стресса. Кроме того, не проводилась градация стресса на уровни, что могло привести к неоднозначности трактовки полученных результатов.

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

Литература/References

- Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Current cardiology reports*. 2017;19(11):111. doi:10.1007/s11886-017-0919-x.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenetic mechanisms of the formation of persistent arterial hypertension under chronic psycho-emotional stress. *Arterial hypertension*. 2016;22(2):128-43. (In Russ.) Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(2):128-43. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.
- Albert MA, Durazo EM, Slopen N, et al. Cumulative psychological stress and cardiovascular disease risk in middle aged and older women: Rationale, design, and baseline characteristics. *American heart journal*. 2017;192:1-12. doi:10.1016/j.ahj.2017.06.012.
- Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337-54. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452.
- Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Wenger S, et al. Validation of the Russian version of the "Perceived Stress-10 Scale" questionnaire. *St. Petersburg University Bulletin. Ser. 16. Psychology. Pedagogy*. 2016;2:6-15. (In Russ.) Абабков ВА, Барышникова К, Воронцова-Венгер ОВ, и др. Валидизация русскоязычной версии опросника "Шкала воспринимаемого стресса-10" Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 16. Психология. Педагогика. 2016;2:6-15.
- Osmanovic-Thunström A, Mossello E, Åkerstedt T, et al. Do levels of perceived stress increase with increasing age after age 65? A population-based study. *Age and ageing*. 2015;44(5):828-34. doi:10.1093/ageing/afv078.
- Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, et al. Relationship between stress coping and sleep disorders among the general Japanese population: a nationwide representative survey. *Sleep medicine*. 2017;37:38-45. doi:10.1016/j.sleep.2017.06.007.
- Alosaimi FD, Kazim SN, Almufleh AS, et al. Prevalence of stress and its determinants among residents in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2015;36(5):605-12. doi:10.15537/smj.2015.5.10814.
- Purani H, Friedrichsen S, Alle AM. Sleep quality in cigarette smokers: Associations with smoking-related outcomes and exercise. *Addictive behaviors*. 2019;90:71-6. doi:10.1016/j.addbeh.2018.10.023.
- Robles Z, Garey L, Hogan J, et al. Examining an underlying mechanism between perceived stress and smoking cessation-related outcomes. *Addictive behaviors*. 2016;58:149-54. doi:10.1016/j.addbeh.2016.02.022.
- Nyberg ST, Heikkilä K, Fransson EI, et al. Job strain in relation to body mass index: pooled analysis of 160,000 adults from 13 cohort studies. *J. Intern. Med*. 2012;272:65-73. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02482.x.
- Boyce JA, Kuijper RG. Perceived stress and freshman weight change: The moderating role of baseline body mass index. *Physiology & behavior*. 2015;139:491-6. doi:10.1016/j.physbeh.2014.12.011.
- Lu X, Juon HS, He X, et al. The Association Between Perceived Stress and Hypertension Among Asian Americans: Does Social Support and Social Network Make a Difference? *J Community Health*. 2019 Jan 2. doi:10.1007/s10900-018-00612-7 (10 Apr 2019).
- Mæhlisen MH, Pasgaard AA, Mortensen RN, et al. Perceived stress as a risk factor of unemployment: a register-based cohort study. *BMC Public Health*. 2018 Jun 13;18(1):728. doi:10.1186/s12889-018-5618-z.
- Redmond N, Richman J, Gamboa CM, et al. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low- but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000447. doi:10.1161/JAHA.113.000447.
- Hjelm L, Handa S, de Hoop J, et al. Poverty and perceived stress: Evidence from two unconditional cash transfer programs in Zambia. *Social Science & Medicine*. 2017;177:110-7. doi:10.1016/j.socscimed.2017.01.023.

Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию?

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Намазова Г. А.

Цель. По данным исследований, у пациентов с ожирением АД контролируется хуже, чем у пациентов с нормальной массой тела. Целью стала сравнительная оценка влияния фиксированных комбинаций азилсартана/хлорталидона и ирбесартана/гидрохлортиазидов на офисное, суточное периферическое и центральное артериальное давление (АД), суточные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материал и методы. В исследование включено 46 пациентов с АГ и ожирением в возрасте от 35 до 55 лет. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. терапии азилсартаном/хлорталидоном (АЗЛ/Х) или ирбесартаном/гидрохлортиазидом (ИРБ/Г) проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее общий осмотр с антропометрическими измерениями, офисное измерение АД, электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование АД с анализом центрального АД и основных показателей жесткости аорты, биохимические анализы крови.

Результаты. Длительное применение двух фиксированных комбинаций сартана и диуретика сопровождалось достоверным снижением офисного и суточного АД, однако при лечении АЗЛ/Х это изменение оказалось более выраженным, чем при лечении ИРБ/Г. Также в группе АЗЛ/Х у достоверно большего количества пациентов произошла нормализация суточного профиля АД. Оба исследуемых препарата достоверно снизили центральное АД, что свидетельствует об их положительном влиянии на жесткость аорты. Однако существенного изменения суточной скорости пульсовой волны, определяемой системой Vasotens (Россия), выявлено не было. На фоне терапии в обеих группах было выявлено уменьшение индексированной на площадь поверхности тела массы миокарда левого желудочка, более заметное в группе АЗЛ/Х и при индексации на рост²⁷. В обеих группах отмечалось недостоверное снижение уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации, более заметное на фоне приема АЗЛ/Х. Никаких значимых колебаний уровня мочевой кислоты и калия выявлено не было, что подтверждает безопасность применения исследуемых комбинаций у пациентов с АГ и ожирением.

Заключение. АЗЛ/Х и ИРБ/Г являются эффективными и безопасными препаратами для лечения АГ у пациентов с ожирением. Однако длительное лечение АЗЛ/Х позволяет достичь более выраженного снижения периферического и центрального АД, улучшения структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, чем лечение ИРБ/Г.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболически активное ожирение, азилсартан/хлорталидон, геометрия левого желудочка, центральное артериальное давление, суточная скорость пульсовой волны.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс», спонсором исследования является Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН).

ID исследования: NCT03006796 (clinicaltrials.gov).

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Шупенина Е. Ю.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6188-4610, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Намазова Г. А. — аспирант кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4870-0252.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЗЛ/Х — азилсартан/хлорталидон, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индексированная на площадь поверхности тела масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖр — индексированная на рост масса миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины, ИРБ/Г — ирбесартан/гипотиазид, МАУ — микроальбуминурия, ОЛМ/Г — олмесартан/гидрохлортиазид, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, Аlхао — аортальный индекс аугментации.

Рукопись получена 29.05.2019
Рецензия получена 19.07.2019
Принята к публикации 21.08.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):14–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21>

Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: can this comorbid pathology be effectively controlled?

Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Yushchuk E. N., Namazova G. A.

Aim. To assess the effect of azilsartan/chlortalidone and irbesartan/hydrochlorothiazide fixed combinations on office, daily peripheral and central blood pressure (BP), daily parameters of aortic stiffness and structural and functional state of the left ventricle in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Material and methods. The study included 46 patients with hypertension and obesity aged 35 to 55 years. In the beginning of the study and after 6 months of treatment with azilsartan/chlortalidone (AZL/C) or irbesartan/hydrochlorothiazide (IRB/H) all patients underwent a comprehensive clinical and instrumental and laboratory examination, including a general examination with anthropometric measurements, office measurement of BP, electrocardiography, echocardiography, 24-hour BP monitoring with analysis of central BP and the main parameters of aortic stiffness, biochemical blood tests.

Results. Long-term use of two fixed combinations of sartan and diuretic was accompanied by a significant decrease of office and daily BP. However, in the AZL/C use, this change was more pronounced than in the IRB/H. Also, in the AZL/H group, a significantly larger number of patients reach a normalization of 24-hour BP profile. Both studied drugs significantly reduced central BP, which indicates their positive effect on aortic stiffness. However, a significant change in the daily pulse wave velocity determined by the Vasotens system was not detected. During therapy, in both groups, a decrease in left ventricular myocardial mass indexed by body surface area was revealed. It was more noticeable in the AZL/H group and when height indexed²⁷. In both groups, an insignificant decrease in creatinine level and an increase in glomerular filtration rate, more noticeable with the administration of AZL/H, were noted. There were no significant fluctuations in the level of uric acid and

potassium, which confirms the safety of the use of the studied combinations in patients with AH and obesity.

Conclusion. According to studies, AH in obese patients is less well controlled than in patients with normal body weight. AZL/H and IRB/H are effective and safe drugs for the treatment of AH in obese patients. However, long-term treatment of AZL/H allows reaching a more pronounced decrease in peripheral and central BP, improving the structural and functional state of the left ventricular myocardium in comparison with IRB/H.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):14–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21>

Key words: arterial hypertension, metabolically active obesity, azilsartan/chlortalidon, left ventricular geometry, central blood pressure, daily pulse wave velocity.

Conflicts of Interest: the study was carried out with the financial support of OOO Takeda Pharmaceutical, the study was sponsored by Society of Heart Failure Specialists.

Study ID: NCT03006796 (clinicaltrials.gov).

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Namazova G. A. ORCID: 0000-0003-4870-0252.

Received: 29.05.2019 **Revision Received:** 19.07.2019 **Accepted:** 21.08.2019

Ожирение и ассоциированные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют серьезную угрозу здоровью на популяционном уровне. Среди причин смерти пациентов с ожирением на первом месте находятся ССЗ. Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее тесно связанных с ожирением заболеваний. По данным исследования ЭССЕ-РФ в группе пациентов с нормальной массой тела частота АГ составляет 32,9% и 26,0% среди мужчин и женщин, в группе с избыточной массой тела — 45,8% и 38,5%, у лиц с ожирением 3 степени АГ выявляется в 71,9% и 67,8% случаев [1]. Важным условием успешного лечения АГ является контроль уровня артериального давления (АД). Данные исследований показывают, что у лиц с ожирением АГ контролируется хуже. Так, в работе Booth NP, et al. проанализированы данные 153 тыс. пациентов в возрасте от 30 до 100 лет, проживающих в Великобритании [2]. Выяснилось, что по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) количество пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, возрастало. При этом число пациентов, достигших целевых уровней АД, снижалось, приобретая наименьшее значение при ожирении 3 степени (69% при нормальном весе, 51% при морбидном ожирении).

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, большинству пациентов, за исключением больных АГ 1 степени низкого сердечно-сосудистого риска, показана терапия двумя препаратами с использованием фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина (АРА) с антагонистом кальция (АК) или диуретиком [3]. В соответствии с последними исследованиями азилсартан/хлорталидон (АЗЛ/Х) является эффективной и в настоящее время единственной фиксированной комбинацией АРА и тиазидоподобного диуретика. В многоцентровом исследовании Neutel J, et al. сравнивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций АЗЛ/Х и олмесартана/гидрохлортиазида (ОЛМ/Г) у 837 пациентов с АГ 2 степени старше 18 лет. Продолжи-

тельность наблюдения составила 52 недели. Оба препарата эффективно и безопасно снижали АД, однако для достижения целевых уровней в группе АЗЛ/Х применялись более низкие дозы препарата, чем в группе ОЛМ/Г [4]. Похожие данные с теми же препаратами были получены и в исследовании Bakris G, et al. с участием 153 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии [5]. Влияние АЗЛ/Х на функцию почек оценивалось на моделях крыс с метаболическим синдромом или сахарным диабетом (СД). Исследуемая комбинация обладала более выраженными нефропротективными и противовоспалительными свойствами, чем монотерапия АЗЛ или хлорталидоном [6, 7]. В большинстве исследований с применением АЗЛ/Х изучалось влияние препарата на офисное и суточное периферическое АД. Целью нашего исследования являлась сравнительная оценка влияния АЗЛ/Х (Эдарби Кло, Такеда, Япония) и фиксированной комбинации ирбесартана/гипотиазида (ИРБ/Г, Коапровель, Санофи, Франция) на офисное, суточное периферическое и центральное АД, суточные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ и ожирением при длительном лечении.

Материал и методы

В исследование включено 46 пациентов с АГ и ожирением в возрасте от 35 до 55 лет. АГ диагностировалась по данным офисного измерения АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), ожирение диагностировалось при повышении ИМТ >30 кг/м². Критерием исключения являлось наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), СД, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Большинство пациентов (43%) до включения в исследование находились на комбинированной антигипертензивной терапии, 25% — на монотерапии, 31% не принимали никаких препаратов. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Комбинированные

Таблица 1

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа АЗЛ/Х (n=23)	Группа ИРБ/Г (n=23)
Возраст (годы)	46,4±7,0	48,8±5,5
Пол	муж. 13 (56%) жен. 10 (44%)	муж. 12 (52%) жен. 11 (48%)
ОТ (см)	муж. 113,1±12,9 жен. 110,6±10,9	муж. 113,1±12,3 жен. 104,8±10,3
ОТ/ОБ	муж. 0,98±0,07 жен. 0,95±0,09	муж. 0,98±0,06 жен. 0,89±0,06
ОТ/рост	0,64±0,06	0,64±0,07
Степень АГ, n (%)	1 — 11 (48%) 2 — 12 (52%)	1 — 13 (57%) 2 — 10 (43%)
САД (мм рт.ст.)	152,4±12,5	152,5±10,6
ДАД (мм рт.ст.)	100,2±9,7	100,2±8,0
Дислипидемия, n (%)	15 (75%)	14 (70%)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,7±0,9	5,6±1,0
ЛПНП (ммоль/л)	3,6±0,8	3,4±0,7
Триглицериды (ммоль/л)	2,1±0,9	1,8±0,9
Микроальбуминурия, n, (%)	10 (43%)	8 (35%)
Креатинин (мкмоль/л)	86,1±16,4	84,9±12,3
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	94,8±13,0	95,5±9,9

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОБ — объем бедер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

препараты назначались по показаниям согласно инструкции по применению. Для сопоставимости исследуемых групп препараты назначались в строгой последовательности: первому включенному в исследование пациенту назначался оригинальный АЗЛ/Х, второму — оригинальный ИРБ/Г. Такая последовательность назначения двух фиксированных комбинаций сохранялась и в последующем.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. терапии проводилось комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование, включающее общий осмотр с антропометрическими измерениями, офисное измерение АД, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование с анализом центрального АД и основных показателей жесткости аорты.

Измерение АД. Офисное измерение АД проводилось при включении в исследование, через 1, 3 и 6 мес. терапии после 10-минутного отдыха в положении сидя с использованием автоматического тонометра Omron 5. Первое измерение из анализа исключалось, определялось среднее значение между 2-м и 3-м измерением. Между визитами пациенты проводили самоконтроль АД с помощью автоматического тонометра 2 раза в день (в утренние и вечерние часы) с последующим определением среднего значения между 2-м и 3-м измерением (первое из анализа исключалось), полученные данные записывались в дневник.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось при включении в исследование и через 6 мес. терапии с использованием системы BPLab. Анализировались следующие показатели: среднее суточное, дневное и ночное значение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), тип суточной кривой, дневная и ночная вариабельность САД и ДАД.

Анализ показателей жесткости аорты. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. антигипертензивной терапии проводился анализ жесткости аорты и центральной пульсовой волны в течение суток с использованием системы BPLab Vasotens. Оценивались следующие показатели: средние значения центрального САД, ДАД и ПАД, аортальный индекс аугментации (AI_{hao}), скорости пульсовой волны (СПВ).

Эхокардиография. ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате VIVID 7 фирмы “General Electric” (США) в соответствии с рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI). Определялись основные линейные и объемные показатели ЛЖ, его масса миокарда с последующей индексацией на площадь поверхности тела (иММЛЖ) или рост^{2,7} (иММЛЖр), рассчитывался индекс относительной толщины (ИОТ). Нарушение геометрии ЛЖ определялось по иММЛЖ и ИОТ. Также оценивались линейные и объемные размеры предсердий, функция правого желудочка.



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

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, оломесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оломесартан 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 степе-

ни (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/0519/0029

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. + 7 (495) 933 5511; факс + 7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2019 г. RU/EDA/0619/0032

Таблица 2

Динамика офисного АД на фоне терапии исследуемыми препаратами

Визит	Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Включение	152,4±12,5	100,2±9,7	152,5±10,6	100,2±8,0
Визит 2 (1 мес.)	129,9±15,0*	87,0±9,5*	131,3±15,2*	88,5±9,7*
Визит 3 (3 мес.)	129,7±14,6*	86,8±9,5*	134,9±13,9*	91,9±9,6*
Визит 4 (6 мес.)	122,9±8,8*	84,2±6,9*	133,4±12,3* [#]	91,9±7,8* [#]

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с визитом включения, [#] — $p < 0,05$ в сравнении с группой АЗЛ-Х.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Лабораторное обследование. Всем пациентам при включении в исследование проводился биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля, уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, электролитов. Для оценки безопасности исследуемых комбинированных препаратов уровень креатинина, мочевой кислоты и электролитов крови повторно определялся через 3 и 6 мес. антигипертензивной терапии.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензионного пакета программ “Stastica 10.0” (Statsoft, США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости $< 0,05$. Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. При множественных сравнениях применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

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

Данная статья является фрагментом организованного ее авторами наблюдательного проспективного обсервационного исследования PUZZLE (Prospective observational study of a Zilsartan/chlortalidone compared with irbesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with arterial hypertension and obesity in routine clinical practice). Это проспективное исследование, включая публикацию его предварительных результатов с вышеуказанной целью, задачами и дизайном, было одобрено международными экспертами и зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov под номером: NCT03006796.

Таблица 3

Количество пациентов, достигших целевого уровня АД в процессе лечения

Визит	Группа АЗЛ/Х (n=23)	Группа ИРБ/Г (n=23)
Визит 2 (1 мес.)	18 (78%)	15 (65%)
Визит 3 (3 мес.)	21 (91%)	18 (78%)
Визит 4 (6 мес.)	21 (91%)	19 (83%)

Результаты

В исследование были включены пациенты среднего возраста ($47,6 \pm 6,25$ лет) с АГ 1-2 степени и метаболически активной формой ожирения, что подтверждалось антропометрическими данными, наличием у пациентов метаболических нарушений, в частности, дислипидемии, которая была выявлена у большинства (75%) пациентов. Микроальбуминурия (МАУ) от 30 до 100 мг/дл отмечалась у 18 (39%) больных. При этом нарушений функции почек выявлено не было. При сравнении данных включенных в исследование пациентов достоверных различий между группой АЗЛ/Х и ИРБ/Г не отмечалось.

За все время наблюдения было выполнено 4 визита, на которых проводилось офисное измерение АД: визит включения, через 1, 3 и 6 мес. терапии (табл. 2). На фоне приема АЗЛ/Х и ИРБ/Г в течение месяца было выявлено достоверное снижение офисного САД и ДАД, в среднем, на 22,4 и 12,3 мм рт.ст., соответственно. Через 3 мес. в группе АЗЛ/Х АД стабилизировалось, тогда как в группе ИРБ/Г у части пациентов было выявлено повышение АД, что потребовало увеличения дозы препарата. К концу наблюдения (через 6 мес. терапии) на фоне приема АЗЛ/Х отмечалось достоверно более низкое АД, чем в группе ИРБ/Г (122,9 и 84,2 мм рт.ст. vs 133,4 и 91,9 мм рт.ст., соответственно).

За время наблюдения в группе АЗЛ/Х целевых значений офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли 21 (91%) пациентов, в группе ИРБ/Г — 19 (83%) пациентов (табл. 3). У большинства пациентов нормализация АД произошла в течение 1-го мес. терапии. В группе ИРБ/Г через 3 мес. терапии для достижения целевых уровней АД 7 пациентам (30%) потребовалась коррекция дозы препарата. Для сравнения,

Таблица 4

Динамика суточного мониторирования АД на фоне терапии исследуемыми препаратами

Показатели		Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ср. сут. САД		140,5±12,0	126,1±6,7*	139,4±11,5	128,7±7,4*
ср. сут. ДАД		98,1±10,8	78,7±6,5*	89,1±5,2	82,1±4,2*
ср. САД день		143,1±11,3	128,7±7,7*	143,6±10,2	134,6±8,4*
ср. ДАД день		93,7±10,2	82,6±9,1*	93,5±5,7	87,5±5,3*
ср. САД ночь		134,3±13,6	119,8±11,0*	123,8±12,9	114,2±7,9
ср. ДАД ночь		85,3±12,5	74,5±10,2*	76,7±6,8	70,1±5,7*
Тип	dipper	6 (26%)	14 (61%)*	10 (43%)	15 (66%)
	non-dipper	13 (57%)	8 (35%)	11 (48%)	7 (30%)
	over-dipper	1 (4%)	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)
	n.peak	3 (13%)	0	0	0
Вариабельность САД (день)		14,1±3,8	13,2±3,1	13,6±3,1	11,7±3,4
Вариабельность САД (ночь)		12,1±4,3	11,6±3,6	11,8±4,3	10,8±2,4
Вариабельность ДАД (день)		10,8±3,5	10,2±3,0	11,2±2,5	10,8±2,3
Вариабельность ДАД (ночь)		9,9±3,5	8,7±3,3	10,8±4,2	9,0±2,6

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

Динамика центрального АД и показателей жесткости аорты на фоне терапии исследуемыми комбинациями

Показатели		Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ср. сут. САДао (мм рт.ст.)		131,1±10,9	116,6±7,3*	129,9±11,3	118,0±6,4*
ср. сут. ДАДао (мм рт.ст.)		94,3±10,5	82,5±7,9*	92,9±5,1	84,4±4,3*
ср. САДао день (мм рт.ст.)		132,4±10,6	119,0±8,5*	134,2±10,7	123,1±7,2*
ср. ДАДао день (мм рт.ст.)		96,6±10,3	84,9±8,8*	97,7±5,7	89,8±5,5*
ср. САДао ночь (мм рт.ст.)		126,5±13,2	111,7±10,9*	118,6±12,6	106,6±8,2
ср. ДАДао ночь (мм рт.ст.)		87,9±12,8	76,7±10,2*	81,5±5,6	72,3±5,2*
ср. сут. Alxao (%)		26 (18-30)	16 (12-33)	28 (19-34)	14 (9-23)
ср. сут. СПВ (м/с)		10,4±1,0	10,3±1,1	9,9±1,1	9,8±1,4

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с визитом до лечения.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, Alx — индекс аугментации, СПВ — скорость пульсовой волны.

в группе АЗЛ/Х коррекция дозы препарата на визите 3 не проводилась.

При анализе данных суточного мониторирования АД (табл. 4) в обеих группах отмечалось достоверное снижение средних суточных, дневных и ночных значений САД и ДАД, в среднем на 13,5 и 11,2 мм рт.ст. для САД и ДАД в течение суток. При анализе суточных колебаний АД на фоне 6-месячной антигипертензивной терапии в обеих группах было выявлено увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД (dipper), однако на фоне приема АЗЛ/Х таких пациентов оказалось значительно больше, чем в группе ИРБ/Г (26% пациентов с типом dipper до лечения, 61% — после лечения). В обеих группах отмечалась тенденция к снижению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время, однако достоверных различий между группами выявлено не было.

На фоне 6-месячной комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение центрального суточного, дневного и ночного САД и ДАД, в среднем, на 13,2 и 10,2 мм рт.ст. для САД и ДАД за сутки (табл. 5). Один из показателей жесткости аорты (Alxao) также снизился в обеих группах, однако достоверного различия между группами не отмечено. Кроме того, в обеих группах не было выявлено существенного изменения суточной СПВ на фоне терапии, что, возможно, связано с особенностями определения данного показателя в системе Vasotens.

При включении в исследование всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела: диета с ограничением калорийности пищи до 1500 ккал/сут. у женщин и 1800 ккал/сут. у мужчин, регулярные физические нагрузки до 30 минут в день, изменение пищевого поведения (уменьшение раз-

Таблица 6

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии исследуемыми препаратами

Показатели		Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
иММЛЖ м		96,7±11,2	95,6±9,4	97,8±9,3	96,0±9,1
иММЛЖ ж		87,6±9,1	86,7±8,8	86,1±8,9	85,7±9,0
иММЛЖр м		47,5±5,1	43,2±4,8	41,9±5,4	46,1±4,3
иММЛЖр ж		43,7±5,3	40,7±5,4	38,2±4,9	39,4±5,3
Геометрия ЛЖ	Норма	6 (26%)	12 (53%)*	8 (35%)	11 (49%)
	КР	11 (49%)	7 (30%)	10 (43%)	7 (30%)
	КГ	4 (17%)	4 (17%)	3 (14%)	4 (17%)
	ЭГ	2 (8%)	0	2 (8%)	1 (4%)
иКДО (мл/м ²)		59,2±8,4	56,9±8,2	59,8±8,9	60,5±9,2
ФВ ЛЖ, %		63,7±5,7	64,4±4,4	62,7±4,2	61,3±4,9
иЛП (мл/м ²)		28,6±5,9	28,3±4,6	26,3±5,8	25,8±5,9
иПП (мл/м ²)		22,4±5,9	20,7±3,9	20,7±5,2	22,1±3,9
ПЖ баз.диаметр (см)		3,5±0,3	3,6±0,4	3,4±0,4	3,6±0,5
TAPSE		2,2±0,2	2,3±0,3	2,3±0,4	2,4±0,3

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с визитом до лечения.

Сокращения: иММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка (ж — у женщин, м — у мужчин), КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, иЛП — индексированный объем левого предсердия, иПП — индексированный объем правого предсердия, TAPSE — систолическая экскурсия трикуспидального кольца.

Таблица 7

Динамика уровня креатинина и СКФ на фоне терапии исследуемыми препаратами

Визит	Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
	Креатинин (мкмоль/л)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Креатинин (мкмоль/л)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
Включение	85,5±15,2	95,6±17,1	84,9±12,3	95,5±9,9
Визит 3 (3 мес.)	73,5±10,9	102,4±15,8	85,3±11,2	94,6±8,1
Визит 4 (6 мес.)	78,1±10,9	102,4±13,2	82,1±11,3	101,1±4,5

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии исследуемыми препаратами

Визит	Группа АЗЛ/Х (n=23)		Группа ИРБ/Г (n=23)	
	Мочевая кислота (ммоль/л)	Калий (ммоль/л)	Мочевая кислота (ммоль/л)	Калий (ммоль/л)
Включение	383,8±41,1	4,4±0,5	340,8±45,3	4,7±0,4
Визит 3 (3 мес.)	367,2±43,1	4,6±0,4	365,4±31,6	4,3±0,6
Визит 4 (6 мес.)	352,9±43,0	4,5±0,3	374,5±44,2	4,4±0,3

мера порций, ограничение потребления пищи в вечерние и ночные часы, регулярные частые приемы небольшого количества пищи). В обеих группах отмечалось снижение массы тела, в среднем на 7,2±2,8 кг. При анализе структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ в динамике (табл. 6) ММЛЖ индексировалась не только на площадь поверхности тела (ППТ), но и на рост^{2,7}.

На фоне антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалось незначительное снижение иММЛЖ. При анализе динамики иММЛЖр было

выявлено более выраженное снижение этого показателя в группе АЗЛ/Х, однако достоверных различий между группами не отмечалось. Также в группе АЗЛ/Х у большего количества пациентов произошла нормализация геометрии ЛЖ: 2 пациента из подтипа “эксцентрическая гипертрофия” и 4 пациента из подтипа “концентрическое ремоделирование” перешли в “норму”. В группе АЗЛ/Х количество пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ до и после лечения не изменилось, а в группе ИРБ/Г увеличилось на 1 пациента, что, возможно, связано с недо-

статочного продолжительным периодом наблюдения и прогрессированием АГ. В обеих группах на фоне терапии не было выявлено какой-либо значимой динамики объемных показателей ЛЖ, правого желудочка, предсердий.

Для оценки безопасности комбинированных препаратов, а также их нефропротективного действия были проанализированы лабораторные данные пациентов при включении в исследование, через 3 и 6 мес. терапии. За все время наблюдения в обеих группах отмечалась тенденция к снижению уровня креатинина и увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (табл. 7), более заметное на фоне приема АЗЛ/Х. В обеих группах на фоне терапии не было выявлено никаких значимых колебаний уровня мочевой кислоты и калия (табл. 8), что подтверждает безопасность применения исследуемых комбинаций у пациентов с АГ и ожирением.

Обсуждение

Важным условием успешного лечения АГ является контроль уровня АД. Большинству пациентов для достижения целевого уровня АД необходимо назначение как минимум двух антигипертензивных препаратов. В нашем исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности АЗЛ/Х и ИРБ/Г у больных с АГ и ожирением на фоне 6-месячной терапии. При анализе офисных измерений, а также данных суточного мониторирования АД выяснилось, что обе комбинации эффективно снижают периферическое и центральное АД, однако в группе АЗЛ/Х это снижение оказалось более стабильным и было достигнуто при приеме более низких доз препарата. Возможно, эффективность АЗЛ/Х у больных с ожирением объясняется дополнительными свойствами азилсартана: нефропротективным, противовоспалительным эффектом, а также способностью повышать чувствительность тканей к инсулину. В исследовании Kumar K, et al. участвовало 305 пациентов с АГ и СД 2 типа с избыточной массой тела (ИМТ $26,6 \pm 3,8$ кг/м²) [8]. 152 пациента

получали АЗЛ, остальные — телмисартан в течение 6 мес. В группе АЗЛ отмечалось более значимое снижение АД, а также уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), чем в группе телмисартана, что по мнению авторов связано с плейотропным эффектом препарата [9]. В нашем исследовании стабильное снижение АД на фоне приема АЗЛ/Х привело к более значимому уменьшению массы миокарда ЛЖ, улучшению его структурно-функционального состояния, чем в группе ИРБ/Г. Однако существенного изменения параметров аортальной жесткости выявлено не было. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании анализировалась суточная СПВ. Значительные колебания показателя в течение суток не позволили выявить динамику на фоне лечения. В нашем исследовании длительное применение АЗЛ/Х и ИРБ/Г не сопровождалось гиперурикемией и электролитными нарушениями. В группе АЗЛ/Х было выявлено более существенное снижение креатинина и увеличение СКФ. Также в этой группе у 6 (26%) пациентов отмечалось уменьшение или полное исчезновение МАУ, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте препарата. В группе ИРБ/Г таких пациентов было только 2 (8%).

Заключение

По данным исследований у пациентов с ожирением АГ контролируется хуже, чем у пациентов с нормальным весом. Комбинированная терапия, в частности, с использованием АРА и диуретика, может помочь в достижении целевых уровней АД. АЗЛ/Х и ИРБ/Г являются эффективными и безопасными препаратами для лечения АГ у пациентов с ожирением. Длительное лечение АЗЛ/Х позволяет достичь более стабильного снижения периферического и центрального АД, улучшения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, чем лечение ИРБ/Г.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке ООО “Такеда Фармасьютикалс”, спонсором исследования является Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН).

Литература/References

- Balanova Yu.A, Shalnova SA, Deev AD, et.al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russ. J. Cardiol. 2018;23(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал 2018;23(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study. J.Hum.Hypertens. 2016;30:40-5. doi:10.1038/jhh.2015.23.
- 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.
- Neutel JM, Cushman WC, Lloyd E, et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide. J. Clin. Hypertens. 2017;19:874-83. doi:10.1111/jch.13009.
- Bakris GL, Zhao L, Kupfer S, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/ chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide in chronic kidney disease. J. Clin. Hypertens. 2018;20:694-702. doi:10.1111/jch.13230.
- Jin C, O'Boyle S, Kleven DT, Pollock JS. Antihypertensive and anti-inflammatory actions of combined azilsartan and chlorthalidone in Dahl salt-sensitive rats on a high-fat, high-salt diet. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2014;41(8):579-88. doi:10.1111/1440-1681.12250.
- Hye Khan MA, Neckar J, Haines J. Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats. Am. J. Hypertens. 2014;27(8):1087-95. doi:10.1093/ajh/hpu016.
- Kumar K, Reddy P, Subrahmanyam B, et al. Efficacy of azilsartan and telmisartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. Adv. Obes. Weight Mang Control. 2018;8(5):274-7. doi:10.15406/aowmc.2018.08.00257.
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. Front Pharmacol. 2016;7:235-9. doi:10.3389/fphar.2016.00235.

Возможности экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I в диагностике острого коронарного синдрома

Кокорин В.А.¹, Гордеев И.Г.¹, Арефьев М.Н.², Гончарова А.Я.³, Яковцова А.А.³

Цель. Изучить диагностические характеристики экспресс-теста для одновременного качественного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), и сердечного тропонина I (сТн I) "КАРД-ИНФО 1+1" у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 168 пациентов, проходивших стационарное лечение с верифицированным диагнозом "ОКС", типичными ангинозными болями продолжительностью не менее 20 мин, возникшими в предшествующие 1-24 ч. В дополнение к рутинным диагностическим процедурам всем больным при поступлении проводилось определение концентрации сБСЖК и сТн I с помощью качественного иммунохроматографического экспресс-теста "КАРД-ИНФО 1+1" (ООО "КАРДИО-Плюс", Россия).

Результаты. Чувствительность экспресс-теста "КАРД-ИНФО 1+1" составила 88,1 %, специфичность — 89,8 %, диагностическая точность — 88,7 %. Показатели диагностической эффективности теста "КАРД-ИНФО 1+1" у пациентов с ОКСнСТ и ОКСбнСТ достоверно не различались ($p>0,05$). Чувствительность экспресс-теста достигала максимума в промежутке времени от 3 до 6 часов с момента возникновения болевого синдрома. По сравнению с определением вЧТн I, выполненным при поступлении в стационар, выявлена более высокая чувствительность теста "КАРД-ИНФО 1+1" у пациентов с ОКСнСТ (87,7% против 75,3%; $p=0,044$), в первые 1-3 ч с момента развития клинических проявлений (86,8% против 60,5%; $p=0,041$) и во всей выборке в целом (88,1% против 77,1%; $p=0,033$), при сопоставимой специфичности (89,8% и 93,2%, соответственно; $p=0,741$).

Заключение. Качественный иммунохроматографический экспресс-тест "КАРД-ИНФО 1+1" для одновременного определения содержания сБСЖК и сТн I обладает высокой эффективностью в диагностике различных форм ОКС. Наиболее высокие диагностические характеристики теста отмечались у пациентов в ранние сроки заболевания (первые 1-6 ч с момента появления болевого синдрома). Проведение теста "КАРД-ИНФО 1+1" позволило выявить на 12 случаев (11 %) ИМ больше по сравнению с первым определением вЧТн I. Дальнейшие исследования позволят уточнить место данной методики в современном алгоритме ведения больных ОКС и оценить возможности применения экспресс-теста в прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сердечные тропонины, экспресс-тест, мультимаркерный подход.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³Научно-исследовательский центр Альянса компетенций "Парк активных молекул", Обнинск, Россия.

Кокорин В.А.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542, Гордеев И.Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3233-4369, Арефьев М.Н. — зав. отделением анестезиологии и реанимации № 9, ORCID: 0000-0002-6675-5794, Гончарова А.Я. — к.б.н., директор, ORCID: 0000-0003-4214-0602, Яковцова А.А. — руководитель участка производства тестов, ORCID: 0000-0003-1231-5299.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
valentinkokorin@yahoo.com

вЧТн — высокочувствительные сердечные тропонины, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ЭКГ, ОКСбнСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ, сБСЖК — сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сТн — сердечные тропонины, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 23.06.2019

Рецензия получена 19.07.2019

Принята к публикации 21.07.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-22-27>

Rapid test for the qualitative simultaneous determination of cardiac fatty acid-binding protein and cardiac troponin I in the diagnosis of acute coronary syndrome

Kokorin V.A.¹, Gordeev I.G.¹, Arefyev M.N.², Goncharova A.Ya.³, Yakovtsova A.A.³

Aim. To study the diagnostic characteristics of the rapid test for qualitative simultaneous determination of cardiac fatty acid-binding protein (FABPs) and cardiac troponin I (cTnI) CARD-INFO 1+1 in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 168 patients undergoing inpatient treatment after ACS, with typical anginal pain lasting at least 20 minutes occurred in the previous 1-24 hours. In addition to routine diagnostic procedures, on admission, we determined FABPs and cTnI concentrations using the high-quality immunochromatographic rapid test CARD-INFO 1+1 (ООО CARDIO-Plus, Russia).

Results. The sensitivity of the CARD-INFO 1+1 rapid test was 88,1%, specificity — 89,8%, diagnostic accuracy — 88,7%. The indicators of the diagnostic effectiveness of CARD-INFO 1+1 test in patients with STE-ACS and NSTEMI-ACS did not significantly differ ($p>0,05$). The sensitivity of the rapid test reached a maximum in the period from 3 to 6 hours from the onset of pain. Compared with the determination of cTnI performed on admission to the hospital, a higher sensitivity of the CARD-INFO 1+1 test was revealed in patients with STE-ACS (87,7% vs 75,3%; $p=0,044$), in the first

1-3 hours after the beginning of clinical manifestations (86,8% vs 60,5%; $p=0,041$) and in the entire sample as a whole (88,1% vs 77,1%; $p=0,033$), with comparable specificity (89,8% and 93,2%, respectively; $p=0,741$).

Conclusion. Qualitative immunochromatographic CARD-INFO 1+1 rapid test for the simultaneous determination of the content of FABPs and cTnI is highly effective in the diagnosis of various forms of ACS. The highest diagnostic characteristics of the test were observed in patients in the early stages of the disease (the first 1-6 hours after the onset of pain). Carrying out the CARD-INFO 1+1 test revealed 12 MI cases more (11%) than the first determination of cTnI. Further studies will clarify the place of this technique in the modern algorithm for the management of patients with ACS and evaluate the possibility of using the rapid test in predicting the course of the disease.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):22–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-22-27>

Key words: acute coronary syndrome, cardiac fatty acid-binding protein, cardiac troponins, rapid test, multi-marker approach.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ³Alliance of Competences "Park of Active Molecules" Scientific Research Center, Obninsk, Russia.

Kokorin V.A. ORCID: 0000-0001-8614-6542, Gordeev I.G. ORCID: 0000-0002-3233-4369, Arefyev M.N. ORCID: 0000-0002-6675-5794, Goncharova A. Ya. ORCID: 0000-0003-4214-0602, Yakovtsova A.A. ORCID: 0000-0003-1231-5299.

Received: 23.06.2019 **Revision Received:** 19.07.2019 **Accepted:** 21.07.2019

Несмотря на значительные успехи в лечении и достигнутое снижение уровня смертности, показатели летальности от инфаркта миокарда (ИМ) в Российской Федерации по-прежнему остаются более высокими, чем в большинстве экономически развитых стран мира. По сведениям Росстата, в 2018г ИМ явился причиной смерти 54427 россиян [1, 2]. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения ИМ являются ключевыми факторами, позволяющими снизить госпитальную и отдаленную летальность, а также частоту развития инвалидизирующих осложнений.

В соответствии с современными рекомендациями, ведущими биомаркерами для диагностики повреждения миокарда, считаются сердечные тропонины (сТн), а для их определения предпочтительнее использовать высокочувствительные методы (вчТн) [3]. Несмотря на многочисленные достоинства, вчТн не лишены недостатков, в частности, их определение недостаточно информативно в первые часы после повреждения миокарда. Тесты на вчТн различных производителей имеют разные значения 99-й перцентили и диагностические уровни, а также алгоритмы оценки результатов, что затрудняет сравнение и стандартизацию полученных данных. Потребность в серийном определении вчТн, экономический аспект и отсутствие "прикроватных" экспресс-тестов ограничивают возможности их рутинного повсеместного применения. Ряд крупных исследований показал, что применение в клинической практике вчТн вместо тестов "обычной" чувствительности, увеличило частоту выявления ИМ и количество выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), но не привело к снижению летальности и случаев повторных ИМ [4, 5].

Одним из наиболее перспективных ранних маркеров повреждения миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК). Его основным преимуществом является быстрое поступление в системный кровоток при повреждении кардиомиоцитов, позволяющее выявлять повышение диагностических концентраций уже через 30-60 мин после появления клинической симптоматики [6]. Мнения специалистов в отношении роли и места определения сБСЖК в алгоритмах диагностики ИМ противоречивы.

В последние годы активно изучаются возможности "мультимаркерного подхода" с одновременным

определением нескольких маркеров повреждения миокарда. Среди его потенциальных преимуществ отмечается более быстрая и достоверная верификация диагноза, отсутствие необходимости серийного определения сТн, что может позволить уменьшить частоту и продолжительность госпитализаций, а, соответственно, и экономические затраты [7, 8].

Проведенные исследования показали, совместное определение сБСЖК и сТн позволяет более достоверно как подтверждать, так и исключать диагноз ИМ по сравнению с определением только сТн, а также комбинациями сТн с миоглобином и/или МВ-фракцией креатинфосфокиназы (МВ-КФК), особенно, в ранние (до 6 ч) сроки заболевания. Также изучена комбинация сБСЖК и сТн I с копептином [9, 10]. Менее однозначные результаты были получены в работах по сочетанному определению сБСЖК и вчТн [11-13].

Следует отметить, что в большинстве этих работ определение сБСЖК проводилось количественным методом, выполнение которого имеет ряд ограничений в условиях реальной клинической практики. В 2017г появилось первое сообщение о разработке экспресс-теста для совместного качественного иммунохроматографического определения сБСЖК и сТн I, а в 2018г подобный тест был создан и в нашей стране. Диагностический тест "КАРД-ИНФО 1+1" (ООО "КАРДИО-Плюс", Обнинск) обеспечивает выполнение одноэтапного экспресс-анализа для выявления сБСЖК и сТн I в капиллярной или венозной крови, а также ее сыворотке. Результаты пилотного изучения данного теста показали его хорошие диагностические показатели [14].

Целью нашей работы являлось изучение диагностических характеристик экспресс-теста для одновременного качественного определения содержания сБСЖК и сТн I "КАРД-ИНФО 1+1" у больных ОКС.

Материал и методы

Были скринированы 184 пациента, поступившие в отделение анестезиологии и реанимации с правильным диагнозом "ОКС", типичными ангинозными болями длительностью не менее 20 мин и сроками от их начала 1-24 ч. В исследование не включались больные, перенесшие инфаркт головного мозга, острую ишемию конечностей или других органов, тяжелые травмы, ожоги и кардиохирургические вмешательства в течение предшествующих 30 дней. У 16

(8,7 %) больных диагноз ОКС не был подтвержден, в связи с чем они были исключены из исследования. Таким образом, в окончательный анализ вошли 168 пациентов с верифицированным ОКС, в т.ч. 54 женщины (32,1%) и 114 мужчин (67,9%). Средний возраст больных составил 63 [54-72] года.

Анамнестические характеристики исследованных больных представлены в таблице 1.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда (2012г) [15]. Диагноз нестабильной стенокардии ставился при наличии клинических признаков ишемии миокарда и отсутствии гиперферментемии.

Биомаркером, применявшимся для постановки диагноза, служил вчТн I, который определялся серийно (при поступлении в стационар и спустя 3-6 ч), количественным методом с помощью анализатора Pathfast (Mitsubishi Chemical, Япония). Референсное значение, соответствовавшее 99% перцентилу, соответствовало концентрации 0,02 нг/мл. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось 157 (93,5%) больным, коронароангиография — 122 (72,6%). У 10 (6,0%) скончавшихся в ходе госпитализации пациентов диагноз ИМ был подтвержден на аутопсии.

В дополнение к рутинным диагностическим процедурам всем больным при поступлении проводили определение содержания сБСЖК и сТн I с помощью качественного иммунохроматографического экспресс-теста “КАРД-ИНФО 1+1” (ООО “КАРДИО-Плюс”, Россия), обладающего аналитическим порогом к сБСЖК — 7 нг/мл, сТн I — 1,2 нг/мл. Тест-полоска, находящаяся в пластиковой кассете, содержит моноклональные мышинные антитела к сБСЖК и сТн I. Один клон антител конъюгирован с красителем (коллоидным золотом), другой — нанесен в виде линий в тестовой зоне тест-полоски. При внесении образца крови с буферным раствором жидкость распространяется вдоль тест-полоски по принципу тонкослойной хроматографии. При наличии определяемых антигенов происходит их связывание с моноклональными антителами и образование специфического иммунного комплекса с появлением окрашиваемых линий в соответствующей каждому биомаркеру тестовой зоне. Тест считался положительным при появлении двух или трех розовых линий — одной или двух в тестовых зонах, показывающих наличие сБСЖК и/или сТн I, а также контрольной зоне. При появлении розовой линии только в контрольной зоне, тест расценивался как отрицательный. Постановка теста выполнялась непосредственно после взятия крови. Результат оценивался визуально через 20 мин после внесения образца крови независимым исследователем, не имевшим информации об анамнестических, ЭКГ и лабораторных данных больных.

Диагностическая эффективность теста “КАРД-ИНФО 1+1” и вчТн I теста оценивалась по показателям чувствительности (доля положительных результатов теста у пациентов с ИМ), специфичности (доля отрицательных результатов теста у пациентов без ИМ) и точности (доля истинно положительных и истинно отрицательных результатов среди общего количества результатов теста). Указанные показатели оценивались во всей выборке, а также в зависимости от типа изменений ЭКГ и времени от начала клинических проявлений до момента проведения теста. Также выполнялось сравнение диагностических характеристик экспресс-теста с результатами первого определения вчТн, проводившегося при поступлении в стационар. Для этого количественный показатель концентрации вчТн I переводился в бинарный в зависимости от того, достигал он уровня 99% перцентиля или нет.

Наблюдение за пациентами продолжалось до момента их выписки из стационара.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программ Microsoft Excel (2013г) и SPSS Statistics 22.0. При описании показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приводится количество наблюдений и доля (в процентах). Характер распределения признаков оценивался при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm m$, при отличном от нормального — в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$). При описании показателей диагностической эффективности тестов проводился расчет 95% доверительного интервала (ДИ) с помощью модифицированного метода Вальда. Для сравнения диагностических характеристик использовался критерий χ^2 по Пирсону. В случае малых выборок применялась поправка Йейтса или точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Результаты

Средняя продолжительность клинических проявлений на момент проведения теста составляла 4,0 [2,7-7,2] ч (в т.ч. от 1 до 3 ч — у 58 (34,5%) больных, от 3 до 6 ч — у 59 (35,1%) и >6 ч — у 51 (30,4%)). По результатам проведенного обследования диагноз “ИМ” был установлен в 109 (64,9%) случаях, “нестабильная стенокардия” — в 59 (35,1%). На ЭКГ в 84 (50,0%) случаях регистрировалась диагностически значимая элевация сегмента ST, в 41 (24,4%) —

Таблица 1

Анамнестическая характеристика исследованных пациентов

Характеристика	Количество больных	% от всего числа больных
Стенокардия напряжения	54	32,1
Постинфарктный кардиосклероз	49	29,2
Артериальная гипертензия	144	85,7
Хроническая сердечная недостаточность	25	14,9
Предшествующие чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование	36	21,4
Гиперхолестеринемия	39	23,2
Фибрилляция предсердий	29	17,3
Курение	61	36,3
Ожирение 1 степени	58	34,5
2 степени	9	5,4
3 степени	1	0,6
Сахарный диабет 2 типа	35	20,8
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	4	2,4
Перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки	21	12,5
Хронические бронхолегочные заболевания	12	7,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	32	19,0
Хронические заболевания почек	21	12,5
Анемия	7	4,2

Таблица 2

**Диагностическая эффективность теста “КАРД-ИНФО 1+1”
и каждого из маркеров в отдельности в зависимости от формы ОКС**

Диагностическая характеристика	Интерпретация теста	ОКснST	ОКсбпST	p
Чувствительность	Тестовая зона сБСЖК	86,4 (77,1-92,4)	85,7 (67,9-94,9)	0,823
	Тестовая зона сТн I	49,4 (38,8-60,1)	60,7 (42,4-76,5)	0,301
	Общая интерпретация теста	87,7 (78,6-93,3)	89,3 (72,0-97,1)	0,914
Специфичность	Тестовая зона сБСЖК	88,9 (54,3-99,9)	90,0 (78,2-96,1)	0,619
	Тестовая зона сТн I	88,9 (54,3-99,9)	94,0 (83,2-98,6)	0,874
	Общая интерпретация теста	88,9 (54,3-99,9)	90,0 (78,2-96,1)	0,619
Точность	Тестовая зона сБСЖК	86,7 (78,0-92,4)	88,5 (79,3-94,0)	0,907
	Тестовая зона сТн I	53,3 (43,1-63,3)	82,1 (72,0-89,1)	<0,001
	Общая интерпретация теста	87,8 (79,3-93,2)	89,7 (80,8-95,0)	0,876

Примечание: данные представлены в формате % (95% ДИ).

депрессия сегмента ST, в 35 (20,8%) — изменения отсутствовали или носили неспецифический характер, в 5 (3,0%) — регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) или искусственный ритм и в 3 (1,8%) случаях был впервые выявлен патологический зубец Q без отклонений сегмента ST.

Результат теста “КАРД-ИНФО 1+1” был расценен как положительный в 102 (60,7%) случаях (в том числе, положительная реакция теста на сБСЖК отмечалась у 100 (59,5%) больных, на сТн I — у 61 (36,3%), оба маркера дали положительную реакцию в 59 (35,1%) случаях), как отрицательный — у 66 (39,3%) больных. В 1 случае (0,6%) реакция отсутствовала, что потребовало проведения повторного тестирования.

Согласно установленным диагнозам, 96 (57,1%) результатов теста интерпретированы как истинно положительные, 6 (3,6%) — как ложноположительные, 53 (31,5%) — истинно отрицательные и 13 (7,7%) — ложноотрицательные. Таким образом, чувствительность теста с определением обоих маркеров составила 88,1% (95% ДИ: 80,5-93,0), специфичность — 89,8% (95% ДИ: 79,2-95,6), диагностическая точность — 88,7% (95% ДИ: 82,9-92,7).

Показатели диагностической эффективности каждого из биомаркеров, а также их совместного определения с помощью теста “КАРД-ИНФО 1+1”, в зависимости от предполагаемой формы ОКС и времени, прошедшего с начала болевого синдрома, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 3

Диагностическая эффективность теста “КАРД-ИНФО 1+1” и каждого из маркеров в отдельности в зависимости от времени, прошедшего с начала болевого синдрома

Диагностическая характеристика	Интерпретация теста	1-3 ч	3,1-6 ч	Более 6 ч
Чувствительность	Тестовая зона сБСЖК	84,2 (69,2-92,9)	92,3 (79,0-98,1)	81,3 (64,3-91,5)
	Тестовая зона сТн I	44,7 (30,1-60,3)	46,2 (31,6-61,4)	68,8 (51,3-82,2)
	Общая интерпретация теста	86,8 (72,2-94,7)	92,3 (79,0-98,1)	84,4 (67,2-94,7)
Специфичность	Тестовая зона сБСЖК	100,0 (81,0-100,0)	90,0 (68,7-98,4)	79,0 (56,1-92,1)
	Тестовая зона сТн I	100,0 (81,0-100,0)	100,0 (81,0-100,0)	79,0 (56,1-92,1)
	Общая интерпретация теста	100,0 (81,0-100,0)	90,0 (68,7-98,4)	79,0 (56,1-92,1)
Точность	Тестовая зона сБСЖК	89,7 (78,9-95,5)	91,5 (81,3-96,7)	80,4 (67,4-89,2)
	Тестовая зона сТн I	63,8 (50,9-75,0)	64,4 (51,6-75,4)	72,6 (59,0-83,0)
	Общая интерпретация теста	91,4 (81,0-96,7)	91,5 (81,3-96,7)	82,4 (69,5-90,7)

Примечание: данные представлены в формате % (95% ДИ).

Сокращения: сБСЖК — сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сТн I — сердечный тропонин I.

Таблица 4

Сравнение диагностических характеристик экспресс-теста “КАРД-ИНФО 1+1” и первого определения вчТн I

Характеристика	Чувствительность (n=109)		Специфичность (n=59)		Точность (n=168)	
	КАРД-ИНФО 1+1	вчТн I	КАРД-ИНФО 1+1	вчТн I	КАРД-ИНФО 1+1	вчТн I
ОКСнST	87,7* (78,6-93,3)	75,3 (64,9-83,5)	88,9 (54,3-99,9)	88,9 (54,3-99,9)	87,8* (79,3-93,2)	76,7 (66,9-84,3)
ОКСбпST	89,3 (72,0-97,1)	82,1 (63,9-92,6)	90,0 (78,2-96,1)	94,0 (83,2-98,6)	89,7 (80,8-95,0)	89,7 (80,8-95,0)
1-3 ч	86,8* (72,2-94,7)	60,5 (44,7-74,4)	100,0 (81,0-100)	95,0 (74,6-99,9)	89,7* (78,9-95,5)	72,4 (59,7-82,3)
3,1-6 ч	92,3 (79,0-98,1)	79,5 (64,2-89,5)	90,0 (68,7-98,4)	100,0 (81,0-100)	91,5 (81,3-96,7)	86,4 (75,2-93,2)
Более 6 ч	84,4 (67,2-94,7)	93,8 (78,8-99,3)	79,0 (56,1-92,1)	84,2 (61,6-95,3)	80,4 (67,4-89,2)	90,2 (78,6-96,2)
Вся выборка	88,1* (80,5-93,0)	77,1 (68,3-84,0)	89,8 (79,2-95,6)	93,2 (83,4-97,8)	88,7 (82,9-92,7)	82,7 (76,3-87,8)

Примечание: данные представлены в формате % (95% ДИ). * — $p < 0,05$.

Достоверных различий в показателях чувствительности, специфичности и диагностической точности теста “КАРД-ИНФО 1+1” у пациентов с ОКСнST и ОКСбпST не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении показателей, полученных для каждого из биомаркеров, используемых в экспресс-тесте, отмечена более высокая чувствительность сБСЖК перед сТн I при ОКСнST ($p < 0,001$) и аналогичная тенденция при ОКСбпST ($p = 0,071$), при сопоставимой специфичности ($p > 0,05$).

Чувствительность экспресс-теста “КАРД-ИНФО 1+1” достигала максимума во временном интервале 3-6 ч от начала болевого синдрома. Показатель специфичности имел тенденцию к снижению, что, по-видимому, связано с небольшими выборками больных без ИМ. Необходимо отметить достоверно большую чувствительность и диагностическую точность сБСЖК по сравнению с сТн I в интервалах 1-3 ч и от 3 до 6 ч ($p < 0,001$ для обоих показателей) с момента начала клинических проявлений до проведения тестирования, при отсутствии различий в специфичности ($p > 0,05$).

Из 6 случаев, расцененных как “ложноположительные”, положительная реакция на сБСЖК была отмечена во всех случаях, на сТн I — в 4 (66,7%).

Уровень вчТн I, определенного при поступлении в стационар одновременно с постановкой теста “КАРД-ИНФО 1+1”, превышал референсное значение в 88 случаях (52,4%). Чувствительность теста на вчТн I составила 77,1%. Результаты сравнения диагностической эффективности экспресс-теста и вчТн I представлены в таблице 4. Выявлена более высокая чувствительность теста “КАРД-ИНФО 1+1” по сравнению с вчТн I у больных ОКСнST (87,7% против 75,3%, $p = 0,044$), в первые 3 ч с момента развития клинических проявлений (86,8% против 60,5%, $p = 0,041$) и во всей выборке в целом (88,1% против 77,1%, $p = 0,033$). Отмечена большая диагностическая точность экспресс-теста, чем у вчТн I при ОКСнST ($p = 0,05$) и в сроки 1-3 ч с момента развития заболевания ($p = 0,034$). Показатели специфичности определения вчТн I и теста “КАРД-ИНФО 1+1” достоверно не различались (93,2% против 89,8%, $p = 0,741$).

Заключение

Таким образом, качественный иммунохроматографический экспресс-тест “КАРД-ИНФО 1+1” для одновременного определения содержания сБСЖК и сТн I обладает высокой эффективностью в диагно-

стике различных форм ОКС. Наиболее высокие диагностические характеристики теста отмечались у пациентов в ранние сроки заболевания (первые 1-6 ч с момента появления болевого синдрома). Проведение теста “КАРД-ИНФО 1+1” позволило выявить на 12 случаев (11% в абсолютном значении) ИМ больше, чем первое определение вчТн I (из них 8 — в первые 6 ч заболевания). Дальнейшие исследования

позволят уточнить место данной методики в современном алгоритме ведения больных ОКС и оценить возможности применения экспресс-теста в прогнозировании течения заболевания.

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

Литература/References

1. Disease Burden and Mortality Estimates (2000-2016). World Health Organization. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ (accessed 24 Aug 2019).
2. Data on mortality by the causes of death in Russian Federation during the period January-December 2018. Federal Service of Statistics. URL: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls (In Russ.) Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь-декабрь 2018 года. Госкомстат. http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
4. Odqvist M, Andersson PO, Tygesen H, et al. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2616-24. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.515.
5. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10151):919-28. doi:10.1016/S0140-6736(18)31923-8.
6. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem*. 1992;116:155-62. doi:10.1007/bf01270583.
7. Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, et al. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015;33(3):326-30. doi:10.1016/j.ajem.2014.11.012.
8. Body R, Dixon D, Burrows G, et al. Economic evaluation of a heart-type fatty acid binding protein based protocol for rapid chest pain assessment. 14th International Conference on Emergency Medicine. *Acad Emerg Med*. 2012;19(6):746-7. doi:10.1111/j.1553-2712.2012.01372.x.
9. McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2012;30(2):267-74. doi:10.1016/j.ajem.2010.11.022.
10. Jacobs LH, van Borren M, Gemen E, et al. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 5):550-61. doi:10.1177/0004563215578189.
11. Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC22-4. doi:10.7860/JCDR/2015/11006.5451.
12. Schoenenberger AW, Stallone F, Walz B, et al. Incremental value of heart-type fatty acid-binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(2):185-92. doi:10.1177/2048872615571256.
13. Liou K, Ho S, Ooi SY. Heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of myocardial infarction in the era of high-sensitivity troponin: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 3):370-81. doi:10.1177/0004563214553277.
14. Kokorin VA, Arefiev MN, Levchouk NN, et al. The first experience of clinical implementation of express-test for the qualitative simultaneous evaluation of cardiac protein, binding fatty acids, and cardiac troponin I in patients with suspected acute coronary syndrome. *Therapy*. 2019;1(27):36-42. (In Russ.) Кокорин В. А., Арефьев М. Н., Левчук Н. Н., и др. Первый опыт клинического применения экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I у больных с подозрением на острый коронарный синдром. *Терапия*. 2019;1(27):36-42. doi:10.18565/Терапия.2019;1[27]:36-42.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.

Гуманитарные компетенции врача (кардиолога)

Таратухин Е. О.

В статье раскрывается сущность работы с пациентом как социальным и психологическим субъектом, имеющим помимо соматической патологии переживания ситуации болезни. В качестве элементов отношений врач-пациент рассматриваются психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистой (и шире — неинфекционной) патологии, а также социальное благополучие как компонент позитивного здоровья. Работа с человеком требует от врача иных компетенций, нежели работа с патологией на биологическом уровне. Возможно, настало время выделить в клинической медицине “врачей-биомедиков” и “врачей-лечебников”, из которых первые не обязаны обладать гуманитарными компетенциями (не научены им). Поскольку неинфекционная патология в значительной мере имеет психосоматическую природу, а психические процессы наполнены переживанием социальной реальности, для работы с ними врач-клиницист должен обладать умениями из области наук о человеке, а шире — о культуре в целом. Это особенно важно ввиду феномена власти врача как представителя медицины и здравоохранения. Обсуждаются следующие компетенции: умения внутренней работы, ситуативного поиска и интерпретации, коммуникативная компетентность и этическая, развитие позитивного здоровья.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):28–32
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-28-32

Ключевые слова: психосоциальные факторы риска, здоровье, психосоматика, неинфекционные заболевания, пациентоориентированность, психокardiология, врачебная этика, непрерывное образование.

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Таратухин Е. О. — к.м.н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, Master of Arts, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

ФГОС ВО — Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования.

Рукопись получена 03.08.2019
Рецензия получена 12.08.2019
Принята к публикации 19.08.2019



Humanitarian competencies of a doctor (cardiologist)

Taratukhin E. O.

The article reveals the features of working with the patient as a social and psychological subject, who, in addition to somatic pathology, has an experience of the disease situation. Psychosocial risk factors for cardiovascular (and more generally non-infectious) pathology, as well as social well-being as a component of positive health, are considered as elements of a doctor-patient relationship. Work with a person requires from a doctor competency that differs from working with pathology at a biological level. Perhaps, the time has come to single out “biomedical doctors” and “medical doctors” in clinical medicine, of which the first ones are not required humanitarian competencies. Since non-infectious pathology largely includes psychosomatic features, and mental processes are filled with an experience of social reality, the clinician must have skills of human sciences to work with them. This is especially important in view of the physician's power as an ambassador of medicine and health. The following competencies are discussed: internal work skills, situational search and interpretation, communicative and ethical competence, development of positive health.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):28–32
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-28-32

Key words: psychosocial risk factors, health, psychosomatics, non-communicable diseases, patient orientation, psychocardiology, medical ethics, continuing education.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Received: 03.08.2019 **Revision Received:** 12.08.2019 **Accepted:** 19.08.2019

В образовательных стандартах высшего образования есть понятие общепрофессиональных и универсальных компетенций. Данный уровень компетенций объединяет знания и умения, свойственные вообще человеку с высшим образованием и врачу как специалисту, в частности.

Среди универсальных компетенций (в проекте ФГОС ВО с учётом профстандартов по специальности 31.05.01 — Врач-лечебник [1]), а также среди общекультурных, общепрофессиональных и профессиональных (в текущем ФГОС ВО 31.05.01 — Врач-лечебное дело [2]) следует выделить ряд относящихся к гуманитарному знанию (табл. 1). Кроме того, при

первичной специализированной аккредитации по кардиологии станция “Коммуникация” объективного структурированного клинического экзамена включает в себя ситуации “трудного” пациента” и “сообщения плохих новостей” [3].

Врач — представитель медицины. Медицина — учение, частная наука, практика, культурное явление, сформировавшееся в тысячелетиях противостояния человека природе. Её задача продлевать жизнь с максимальным качеством, сохранять и достигать полного здоровья — благополучия на физическом, психическом и социальном уровнях устройства человека [4]. Человек биосоциален

Таблица 1

Компетенции врача согласно Федеральным стандартам (адаптировано из [1, 2])

Уровень компетенции	Формулировка
Проект ФГОС ВО "3++" с учётом профстандартов	
Универсальные	способность анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
	определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы её совершенствования на основе самооценки и образования в течение всей жизни
	поддерживать должный уровень физической подготовленности
Действующий ФГОС ВО	
Общекультурные	способность использовать основы философских знаний для формирования мировоззренческой позиции
	способность нести социальную и этическую ответственность за принятые решения
	готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала
	готовность к работе в коллективе, толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
Общепрофессиональные	способность и готовность реализовать этические и деонтологические принципы
	способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок
Профессиональные	готовность к просветительской деятельности по устранению факторов риска и формированию навыков здорового образа жизни

Сокращение: ФГОС ВО — Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования.

по своей природе. Биологическое электричество создаёт условия для мышления и коммуникации, которые реализуются в форме символов, выражаемых, воспринимаемых и интерпретируемых людьми. Так создаётся культура — вторая природа или всё, что не природа.

Работа в рамках медицины требует учёта 1) биологической стороны человека, его физиологии и патологии; 2) социальной, культурной стороны (мировоззрения, личности, контактов); 3) тесной двусторонней взаимосвязи биологического и культурного.

Биопсихосоциальная природа человека, обозначенная в определении здоровья Всемирной организации здравоохранения, может без потери смысла быть сведена к биосоциальной. Психологический уровень в данном случае (не умаляя важности психологии) есть переходный уровень, дверь между биологическими материальными процессами тела и смысловой, символической реальностью общества, т.е. коммуникации [4]. Душа, *psyche* или *anima*, есть процессы одушевления тела, психические функции: мышление, интеллект, память, эмоции, настроение и т.д. Их наполнение так или иначе символическое, коммуникативное, а реализуются они благодаря биохимическим механизмам сокращения мышц, выделения нейромедиаторов, биологического электричества.

Медицина рубежа XX-XXI веков была сугубо биологична [5]. Это легко понять, ведь стремительное развитие естественных наук затмило медленный противоречивый рост понимания человеком самого себя через философию, культурологию, социологию, психологию и искусство. Тем не менее,

медицина как помощь *человеку* требует работы и с биологической, и с культурной его частями. В рамках клинических специальностей, вероятно, назрел момент дихотомии: или мы настойчиво развиваем у врача гуманитарные компетенции, или мы разделяем врачебную практику на два рода — предполагающую и не предполагающую наличие таких компетенций.

Консервативный путь, тот, по которому научно-педагогическое сообщество идёт сейчас, потребует обновления подходов к формированию гуманитарных компетенций у врачей (и одними из первых — у кардиологов, занятых оказанием помощи при патологии с явной психосоматической природой [6]). Другой путь — осознание невозможности охватить всю комплексность биосоциальных взаимосвязей, выделение специалистов-клиницистов, способных и не способных работать с личностью человека. Возможно, это признание поражения, но возможно — требование эволюции, новый, современный взгляд на медицинскую помощь. "Врач-лечебник" и "врач-биомедик", например, названия двух типов клиницистов по способам работы с пациентом. Первый предполагает наличие коммуникативных и социальных умений на высоком уровне (достаточном, чтобы "лечить словом"), второй — лишь действия в сфере фармакологии, хирургии, методов диагностики, физиотерапии с минимальной, формальной, коммуникацией.

Консервативный путь ощущается более комфортно. Если следовать по нему, встаёт вопрос, каковы компетенции врача-клинициста, способного работать с социальным Я пациента не менее

эффективно, чем с биологическими процессами его тела, с учётом тесной связи социального и биологического?

Взаимодействуя с больным человеком или с пациентом в рамках первичной профилактики, врач имеет дело как с “чистой” биологией, так и с символической реальностью этого человека. Введение фармакопрепарата, не говоря уже о хирургическом вмешательстве, есть не что иное, как действие на биологию пациента. Но и психологические процессы переживания (негативные и позитивные эмоции, настроение) есть биохимические состояния. Они сопряжены с осмыслением социальной жизни. Когнитивная наука исследует “воплощённое мышление” (embodied cognition) [7]. Существует множество доказательств влияния эмоций на развитие хронических заболеваний и на их обострение. Стресс — типичный пример биохимической реакции тела на осмысление социальной реальности: факторов стресса, например, изменений курса валюты, потери работы.

Биологическое реагирование хорошо изучено, оно довольно просто по своей сути. Гораздо сложнее процессы переживания — смысловые и символические процессы. Они сложны просто потому, что в отличие от биологических (естественно-научных) их для изучения невозможно генерализовать, сделать выборку и посчитать достоверность. Они сугубо индивидуальны, требуют умений интерпретации по законам гуманитарного знания. И хотя некоторые учёные-естественники не считают гуманитарное знание научным в принципе, дело не столько в обозначении его научным, сколько в его сути и практической значимости. Наука как таковая сама есть лишь один из способов познавать и менять мир [8]. Медицина же — учение более широкое, имеющее реальность жизни своим предметом, включая понятия неоощаемые (судьба, бог, душа и т.д.), но представляющие значение для больного и в итоге через переживание влияющие на его совладание с болезнью. Работая с человеком (живым, в сознании), нельзя не уметь понимать его, декодировать факторы, влияющие на его приверженность, на его отношение к ситуации болезни, на способность менять образ жизни, менять жизненный уклад в связи с медицинской ситуацией.

Отчасти исследование человека социального занимается психология. Эта наука имеет как строгие биологические направления (нейронаука), так и социальные (консультативная психология). Гуманитарные компетенции врача — это как минимум психологические компетенции. Но для эффективной работы их недостаточно. Более того, работа с личностью происходит при помощи другой личности, а врач-клиницист не может абстрагировать свою личность от личности больного — тогда он становится

“врачом-биомедиком” (см. выше). Поэтому ключевой гуманитарной компетенцией является навык и умение внутренней работы, построения осознанности, рефлексивность, конструктивная самокритика и способность меняться.

Самоидентификация человека — переживание его Я по отношению к категориям социальным. К примеру, фитнес как наращивание мышц представляет собой реализацию определённого образа телесности, который воспринимается в качестве эталона. И для одного мужчины целью окажется гипертрофия мышц как таковая, для другого — достижение “греческих” пропорций и рельефа. В том и другом случае процессы происходят на уровне соматическом и человек в итоге может стать пациентом кардиолога ввиду, например, артериальной гипертензии или кардиомиопатии. Ещё более простой пример — потребление алкоголя как социальная практика. Если самоидентификация человека требует признания в определённой социальной группе, он будет вынужден потреблять избыточное количество алкоголя в ситуации застолий, тостов, классического “ты меня уважаешь? — тогда пей”. Работая с таким пациентом, мало просто запретить пагубное действие, мало даже напугать последствиями (реакция может быть обратной, например, унынием, негативизмом), нужно уметь понять его мотивацию. Мотивация исходит из ценностей, ценность обуславливается соотношением образа своего Я с желаемым в обществе, а желаемое есть конструкт, основанный на целостном опыте человека.

Перечисленного уже достаточно для того, чтобы соматический врач сделал вывод о сложности, потенциальной бесконечности работы с человеком как личностью, социальным Я. Но не в сложности этого знания дело. Главной особенностью является *качественное отличие* такого знания. Оно негенерализуемо, неповторяемо, невоспроизводимо. Оно интерпретативно, а значит, требует инструментария для анализа: знаний истории и философии культуры, знаний психологии, умений коммуницировать с целью понять, а не только собрать данные. Для “врача-биомедика” боль как симптом — лишь “говорящая биология”, у которой есть некий процесс, проявляющийся жалобами на боль. Для врача-клинициста боль ещё и переживание пациента, его представления и страхи, проекция на свою жизнь, вопрос “за что?” или “всегда ли теперь так будет?”. При этом врачу совершенно не обязательно переживать боль вместе с больным; умение осознанного отношения позволяет быть вовлечённым, не переходя границы самого себя.

Важности качественной методологии в кардиологии была посвящена статья [6]. По сути, так происходит возвращение старой клинической школы

на новом витке развития медицины. Простые отсылки к полному сбору анамнеза, к правильному разговору с больным, к учёту личностных черт будут звучать сегодня консервативно-сентиментально, если не подкреплять их современными представлениями о биосоциальных взаимосвязях, способах понимать культурную часть пациента, а самому врачу — конструировать собственную социальную идентичность.

Традиционно “небиологической части” пациента посвящены специальности и области медицины с корнем “псих-” в своём названии: психиатрия, психосоматика, психокardiология. Хотя они номинально имеют дело с процессами психологического уровня, любое проявление таких процессов состоит в ощущаемых, воспринимаемых и интерпретируемых *символах*. Процессы биопсихологические до тех пор недоступны, пока не обретут выражение, став психосоциальными явлениями. Уже В.А. Гиляровский говорил “каждая эпоха имеет свою психиатрию” [9]. Экстраполируя эту мысль в психокardiологию, — наполнение стрессов, вредных привычек и нездорового образа жизни как сердечно-сосудистых факторов риска лежит в окружающей информационной среде. Значит, и распутывать этиопатогенетический клубок нужно сверху. Психосоматика, психокardiология если не переопределяются, то обретают иной уровень работы. На это можно посмотреть и ещё шире, поскольку вся неинфекционная патология так или иначе начинается с психосоциальных факторов риска.

К подобной работе врача, с элементами *качественной* методологии, прилежит пациентоориентированность. Её наиболее простые установки требуют от медицинских работников всегда позитивного настроя, эмпатии, уважения, конструктивной коммуникации, совместного принятия решений и терпеливого, терпимого информирования.

Наконец, принятие решений в этически сложных ситуациях требует от врача являться *этическим субъектом*, т.е. человеком, способным понимать каждую уникальную ситуацию и находить решение в ней. Особенно, если правовая база недостаточно детализирована.

Где найти ресурс осуществлять это — и формально, и по сути? Очевидно, дело в гуманитарных компетенциях. Гуманитарный — согласно словарному определению, относящийся к обществу, человеку и его культуре (в противоположность наукам о природе). Можно обозначить следующие компетенции:

1. Внутренней работы — умение рефлексировать о своих чувствах, своём отношении к другому чело-

веку (коллегам, пациентам, близким пациентов), к ситуации; находить причины своего отношения к ситуации, своих чувств, анализировать и рационализировать их; тенденция к выполнению постулата “врач, исцелись сам”.

2. Ситуативного поиска и интерпретации — умение задавать вопросы о скрытых смыслах и источниках того, что происходит — как локально, в ситуации оказания помощи, так и глобально; находить коды, при помощи которых происходит представление информации, её возможное искажение, подмена.

3. Коммуникативные — умение вести диалог с пациентами, их близкими, с коллегами конструктивно, без создания ситуаций непонимания, конфликта; осознавать свои собственные переживания и порождаемые коммуникацией смыслы; выражаться нужным для эффективной коммуникации образом, учитывая феномен власти врача как представителя медицины и здравоохранения [10].

4. Этические — умение выделять этическую составляющую ситуации, различать плохое и хорошее, правильное и неправильное в ситуации; получать дополнительную информацию, необходимую для принятия этически нагруженных решений.

5. Развития позитивного здоровья — понимание устройства здоровья (благополучия) человека на социо-культурном уровне; умение интерпретировать социо-культурные детерминанты неблагополучия и находить пути их разрешения (следует добавить, что в рассмотренных стандартах и проектах стандартов образования уровней специалитета и ординатуры не обнаружены компетенции, связанные со здоровьем как междисциплинарным понятием согласно ВОЗ).

Развитие гуманитарных компетенций у студентов и у врачей в послевузовском и непрерывном образовании возможно при надлежащей “настройке” дисциплин гуманитарного и психологического блока. Наиболее важной является сущностная составляющая — формирование способа мыслить аналитически, использовать разные точки зрения для осмысления одного и того же явления. В современную эпоху избытка информации ключевым умением является сохранение своей самоидентификации автономной, независимой от внешних информационных влияний насколько возможно. Для врача как одного из важнейших действующих лиц в жизни других людей это особенно актуально.

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

Литература/References

1. Project of the Educational standard of higher education: clinical medicine. (In Russ.) Проект ФГОС ВО 3++ "Лечебное дело". http://fgosvo.ru/uploadfiles/ProjFGOSVO3++/Spec3++/310501_C_3plus_12102017.pdf (обращение 2 августа 2019).
2. Educational standard of higher education: clinical medicine. (In Russ.) Действующий ФГОС ВО "Лечебное дело". <http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgosvospec/310501.pdf> (обращение 2 августа 2019).
3. A list of Objectified structured clinical examination for Cardiology certification. (In Russ.) Перечень станций объективного структурированного клинического экзамена по специальности Кардиология при первичной специализированной аккредитации специалистов. https://fmza.ru/upload/medialibrary/e9c/perechen-stantsii-oske_kardiologiya_soglas_red.pdf (обращение 2 августа 2019).
4. Taratukhin EO. Risk factors hierarchy. Russ J Cardiol, 2017;9(149):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. Российский кардиологический журнал, 2017;9(149):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.
5. Dreyfus HL. Medicine as combining natural and human science. J Med Philos. 2011;36(4):335-41. doi:10.1093/jmp/jhr027.
6. Taratukhin EO. Qualitative research in cardiology — to be virtuous or fail. Russ J Cardiol. 2016;4(132), Engl.:195-7. (In Russ.) Таратухин Е.О. Качественные исследования в кардиологии: виртуозно или никак. Российский кардиологический журнал. 2016;4(132), Engl.:195-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-eng-195-197.
7. Shapiro L, Stolz S. Embodied cognition and its significance for education. Theory and Research in Education. 2019;17(1):19-39. doi:10.1177/1477878518822149.
8. Dobrokhoto AL. Morphology of the Culture: introduction to the problem field. In Dobrokhoto AL "Selected works", Moscow: Publishing house Territoriya budushchego, 2008, pp.7-72. (In Russ.) Доброхотов А.Л. Морфология культуры: введение в проблематику. В Доброхотов А.Л. "Избранное", М.: Издательский дом "Территория будущего", 2008, стр.7-72.
9. Gilyarovskiy VA. A study on hallucinations. Moscow, BINOM, 2003. 240p. (In Russ.) Гиляровский В.А. Учение о галлюцинациях. Москва: БИНОМ, 2003. 240 с.
10. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol. 2014;19(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;19(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.

Деадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов

Артеменков А. А.

В статье рассматривается взаимосвязь деадаптации и старения кровеносных сосудов. В работе показано, что эволюционно возникшее вертикальное положение тела человека создало дополнительную нагрузку на систему кровообращения, а образ жизни современного человека является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высказано мнение о том, что нарушение нервной регуляции сосудистого тонуса является основным этиопатогенетическим механизмом развития морфофункциональных изменений в кровеносных сосудах и их старения. Обсуждается положение о том, что в основе ангиопатических сосудистых реакций у человека лежит формирование в коре головного мозга "деадаптирующего контура", состоящего из матрицы вовлеченных в деадаптивный процесс нейронов моторных, сенсорных и ассоциативных областей коры. Данная гипотеза основывается на том, что любые раздражения, поступающие в кору головного мозга с периферии (температурные, болевые и другие), вызывают корково-сосудистые рефлекторные реакции, изменяющие их тоническую активность. На основе данного принципа в дальнейшем строится модель сосудистого старения, в основе которой лежит деадаптивное повреждение всех слоев сосудистой стенки (интимы, меди и адвентиции). Высказывается мнение о необходимости ранней диагностики и профилактики сосудистых расстройств для сохранения здоровья человека. В заключение делается вывод о том, что если возраст человека действительно определяется возрастом его сосудов, то для достижения активного долголетия необходимо нормализовать взаимоотношение в системе адаптация-деадаптация-среда обитания. Также указывается на необходимость детального изучения феномена гипертрофии и кальци-

фикации кровеносных сосудов, поскольку при старении всегда выявляется утолщение сосудистой стенки и повышение ее жесткости.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):33–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-33-40>

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, деадаптация, тонус сосудов, старение сосудов, морфофункциональные изменения, профилактика старения сосудов

Конфликт интересов: не заявлен.

Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия.

Артеменков А. А. — к.б.н., доцент, член-корреспондент РАЕН, Факультет биологии и здоровья человека, ORCID: 0000-0001-7919-3690.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): basis@live.ru

КС — кровеносные сосуды, CCC — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 26.06.2019

Рецензия получена 06.07.2019

Принята к публикации 12.07.2019



Maladaptive neuropathological syndrome of blood vessel aging

Artemenkov A. A.

This article discusses the relationship between maladaptation and blood vessel aging. The work shows that upright posture created an additional load on the circulatory system, and the lifestyle of a modern human is an additional risk factor of cardiovascular diseases. It has been suggested that a disorder of the nervous regulation of vascular tone is the main etiopathogenetic mechanism of morphofunctional changes in blood vessels and their aging. We discussed the statute that vascular reactions in humans is based on the formation of a maladaptive circuit in the cerebral cortex, consisting of a matrix of motor, sensory and associative cortical neurons involved in the maladaptive process. This hypothesis is based on the fact that any irritations entering the cerebral cortex from the periphery (thermal, pain, and others) cause cortical-vascular reflex reactions that change their tonic activity. Based on this principle, a model of vascular aging is further constructed, which is based on the maladaptive damage to all layers of the vascular wall (intima, media and adventitia). The opinion is expressed about the need for early diagnosis and prevention of vascular disorders to maintain human health. In conclusion, it is concluded that if the age of a person is really determined by the age of his blood vessels, then in order to achieve active longevity it is necessary to

normalize the relationship in the adaptation-maladaptation-environment. Detailed study of hypertrophy and calcification of blood vessels is needed, since aging always reveals vascular wall thickening and stiffness increase.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):33–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-33-40>

Key words: cardiovascular diseases, maladaptation, vascular tone, vascular aging, morphofunctional changes, prevention of vascular aging.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia.

Artemenkov A. A. ORCID: 0000-0001-7919-3690.

Received: 26.06.2019 **Revision Received:** 06.07.2019 **Accepted:** 12.07.2019

Существует представление, что одной из основных причин роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неуклонное старение населения. Старению подвержены и кровеносные сосуды (КС) тела человека. Именно возрастные изменения сосудов являются важным фактором риска возникновения и развития ССЗ. Развивающиеся с возрастом морфофункциональные изменения в сосудистой стенке способствуют началу и прогрессированию ССЗ. Природа возникновения ССЗ

сложна и до сих пор недостаточно понятна, так как механизмы старения КС достаточно сложны и многообразны, но с каждым годом сосудистая биология и медицина выявляет новые факты, позволяющие глубже понять молекулярные механизмы повреждения сосудистой стенки и на этой основе предупредить или минимизировать раннее старение сосудов.

Кардиология придает большое значение созданию новых концепций и патофизиологических моделей для лучшего понимания сердечно-сосудистых рисков,

ранней диагностики, лечения, снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Многие исследования сейчас направлены на поиск этиологических факторов, ускоряющих процессы старения КС. Немаловажную роль в нарушении системного и периферического кровообращения играют механизмы регуляции тонуса сосудов, которые легко могут быть нарушены в повседневной жизни людей. Не секрет, что с каждым годом растет количество различного рода дезадаптирующих факторов внешней среды, которые нарушают нейрогуморальную регуляцию тонуса сосудистой стенки и таким образом запускают молекулярные механизмы старения КС [1]. Развивающийся при этом у человека нейрпатологический синдром старения КС, с одной стороны, обусловлен нарушением регуляции сосудистого тонуса, а с другой стороны — повреждением всех слоев сосудистой стенки (адвентиции, меди и интимы) вследствие возникновения морфологических изменений.

Цель настоящего обзора — познакомить читателя с основными механизмами возникновения и развития дезадаптивного нейрпатологического синдрома старения КС у человека.

Дезадаптивные расстройства сосудистого тонуса при старении

Дезадаптация, являясь общим предпатологическим (переходным) состоянием организма, запускает многочисленные механизмы, ведущие к деградации биологических систем, развитию морфофункциональных изменений в органах и системах, в том числе и в КС [2]. В настоящее время считается, что основными механизмами сосудистого старения, связанными с адаптационным процессом, являются окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, апоптоз эндотелиальных клеток, нарушение функции эндотелиальных прогениторных клеток, возрастная дисрегуляция сосудистой системы [3].

Для выявления дисрегуляторных расстройств микроциркуляции и сосудистого тонуса может быть применена окклюзионная проба, которая выявляет снижение резерва капиллярного кровотока, изменение реактивности микрососудов и нарастание застойных явлений в микроциркуляторном русле [4]. Биохимическим компонентом оценки тонического состояния сосудистой стенки может быть выявление активности Rho-киназы в гладких мышцах и эндотелии сосудов, которая участвует в регуляции тонуса сосудов как в норме, так и при сосудистых расстройствах [5]. В то же время известно, что фермент аргиназа способствует микрососудистой эндотелиальной дисфункции при ожирении у человека. Однако ее влияние существенно уменьшается с возрастом из-за более высокого уровня сосудистого окислительного

стресса. Таким образом, не исключено, что ожирение сопровождается ускоренным ремоделированием микрососудов, степень которого связана с количеством аргиназы в стенке сосудов [6]. Но нельзя не учитывать и тот факт, что в группе молодых пациентов с жесткими сосудами, по сравнению с лицами с эластичными сосудами, выявлен более высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [7].

Стоит отметить еще один интересный факт, связанный с поддержанием тонуса сосудов, а именно влияние эндотелиального гомеостаза цинка (Zn) на этот процесс. Пути влияния Zn как биогенного элемента и оксида азота (NO) в организме человека тесно связаны между собой. Лабильный химический элемент Zn может опосредовать важные функции NO, включая сосудистую цитопротекцию и вазодилатацию [8].

Несколько по-иному обстоит дело с регуляцией сосудистого тонуса при старении у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нежели без таковой. Анализ литературы показывает, что у больных с артериальной гипертензией отмечаются выраженные расстройства микроциркуляции, связанные с изменением сосудистого тонуса и реологических свойств крови. Это, в свою очередь, определяет величину общего периферического сосудистого сопротивления [9]. Также выяснено, что повышение жесткости сосудов эластического типа у молодых пациентов ассоциируется с повышением систолического артериального давления, а в сосудах мышечного типа — с повышением диастолического артериального давления [10]. Жесткость артерий увеличивается с возрастом и повышает риск возникновения ССЗ. Однако функциональные нарушения эластических свойств стенок сонной артерии могут возникать еще до формирования в них структурных изменений и могут быть обнаружены ультразвуковой визуализацией еще до появления симптомов ССЗ [11].

Жесткость сосудов, определяемая по скорости распространения пульсовой волны в сонной и бедренной артериях, сейчас используется для прогнозирования сердечно-сосудистого риска и оценки нарушения сосудистого тонуса [12].

Вместе с тем, в настоящее время выяснено, что тяжесть вегетативной сердечно-сосудистой дисфункции при ортостатическом стрессе среди пациентов не зависит от устойчивости к гипоксии [13]. Нарушение сосудистых сигнальных процессов (например, снижение биодоступности оксида азота) обычно называют эндотелиальной дисфункцией, которая является признанным фактором риска ССЗ у пациентов [14].

У пожилых людей эндотелиальная дисфункция возникает как измененная эндотелиальная способность регулировать гемостаз, тонус сосудов и прони-

цаемость клеток. Эти изменения усиливают прокоагулянтный статус, развивающийся при старении, и подчеркивают ключевую роль эндотелия в развитии тромбоза при старении [15]. Не исключены гендерные различия по таким значениям гемодинамики, как жесткость сосудов, модуль упругости и скорость распространения пульсовой волны. Это может дать общие представления о стратегии лечения с точки зрения разработки лекарственной терапии для разных полов [16].

Существует мнение о том, что гемодинамический ответ сердечно-сосудистой системы значительно изменяется при здоровом старении и зависит от уровня напряжения кислорода в артериальной крови [17]. Таким образом, следует признать, что старение ухудшает эндотелиальную функцию как в мозговых артериях, так и в паренхиматозных артериолах, главным образом посредством воздействия на эндотелиальную регуляцию тонуса сосудов, зависящую от оксида азота [18]. Эндотелиальное старение связано с нарушением функции почечной артерии, которое частично характеризуется артериальной жесткостью и сниженной сосудорасширяющей способностью из-за чрезмерного образования активных форм кислорода, в итоге — так называемой эндотелиальной дисфункции [19, 20].

Нейрофизиологические взаимосвязи

Для объяснения процессов измененной регуляции сердечно-сосудистой системы предлагается ввести следующее понятие. Своеобразная матрица нервных сетей в коре головного мозга и подкорковых образованиях образует “дезадаптирующий контур”. В такой патодинамический комплекс входят нейроны моторной, сенсорной и ассоциативных зон коры, так как они оказывают сильное (констрикторное и дилаторное) влияние на просвет сосудов. Вспомогательную роль в этом процессе выполняют нейроны лобной и теменных долей. Деадаптирующий патодинамический контур по нисходящим путям влияет непосредственно на прессорную и депрессорную части гипоталамуса и эти же отделы нижележащего сосудодвигательного центра продолговатого мозга, вызывая изменение работы нейронов спинального сосудодвигательного центра и КС.

Тем не менее, можно заключить, что в структурах центральной нервной системы формируется нейропатологический комплекс дезадаптивных расстройств сосудистого тонуса, проявляющийся у человека в определенных жизненных ситуациях и при старении. Распад дезадаптирующего контура, состоящего из вовлеченных в дезадаптивный процесс гиперактивных нейронов и нервных центров, под влиянием лечебно-реабилитационных мероприятий, фармакотерапии приводит к нормализации состояния, исчезновению патологических корково-сосудистых реакций, нормализации арте-

риального давления, исчезновению психологических, физических и функциональных проявлений дезадаптации.

Деадаптивное повреждение сосудистой стенки при старении

Длительно возникающие дезадаптивные расстройства сосудистого тонуса с течением времени приводят к морфологическим изменениям в сосудах и нарушению их функции. В работе [21] показано, что старение КС сопровождается нарушением состояния и функции ее трех основных оболочек: интимы, меди и адвентиции. С возрастом каждый из этих клеточных слоев претерпевает сложные изменения, приводящие в общей сложности к двум последствиям — утолщению сосудистой стенки и повышению ее жесткости. Эти две составляющие патогенеза создают неблагоприятную основу для сосудистого старения и клинических проявлений ССЗ [22].

В научной литературе обсуждается вопрос о том, что ускоренное старение КС связано с их кальцификацией, что непосредственно влияет на высшие психические функции человека. Так, например, кальцификация сонной артерии имеет значительную корреляцию с когнитивными нарушениями, а внутричерепная кальцификация сосудов связана с обширными изменениями белого вещества головного мозга и является причиной выраженных психоневрологических симптомов [23-25]. Тем не менее, имеются данные о том, что биологический возраст артерий (жесткость и эластичность) взаимосвязан с факторами риска атеротромбоза. Преждевременное старение сосудов ассоциировано не только с нарушением процесса утилизации глюкозы клетками организма, но и с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию [26].

Следует обратить внимание и на то, что увеличение жесткости артерий в настоящее время считают связующим звеном между сахарным диабетом и высоким риском ССЗ. Инсулинорезистентность является важным фактором в формировании процессов сосудистого старения [27, 28]. Старение КС интенсивно происходит в менопаузальный период, который часто характеризуется эндотелиальной дисфункцией и артериальной жесткостью, что является основным фактором риска ССЗ. Эндотелиальная функция сосудов при этом прогрессивно снижается, а ускорение старения сосудов может быть связано с потерей сосудорасширяющего, антиоксидантного, противовоспалительного и антипролиферативного действия эстрадиола на стенку сосуда [29]. У лиц с ожирением показано, что нарушения дыхания во сне могут являться фактором риска раннего старения сосудов [30]. Не исключено, что у больных с артериальной гипертензией в совокупности с избыточной массой

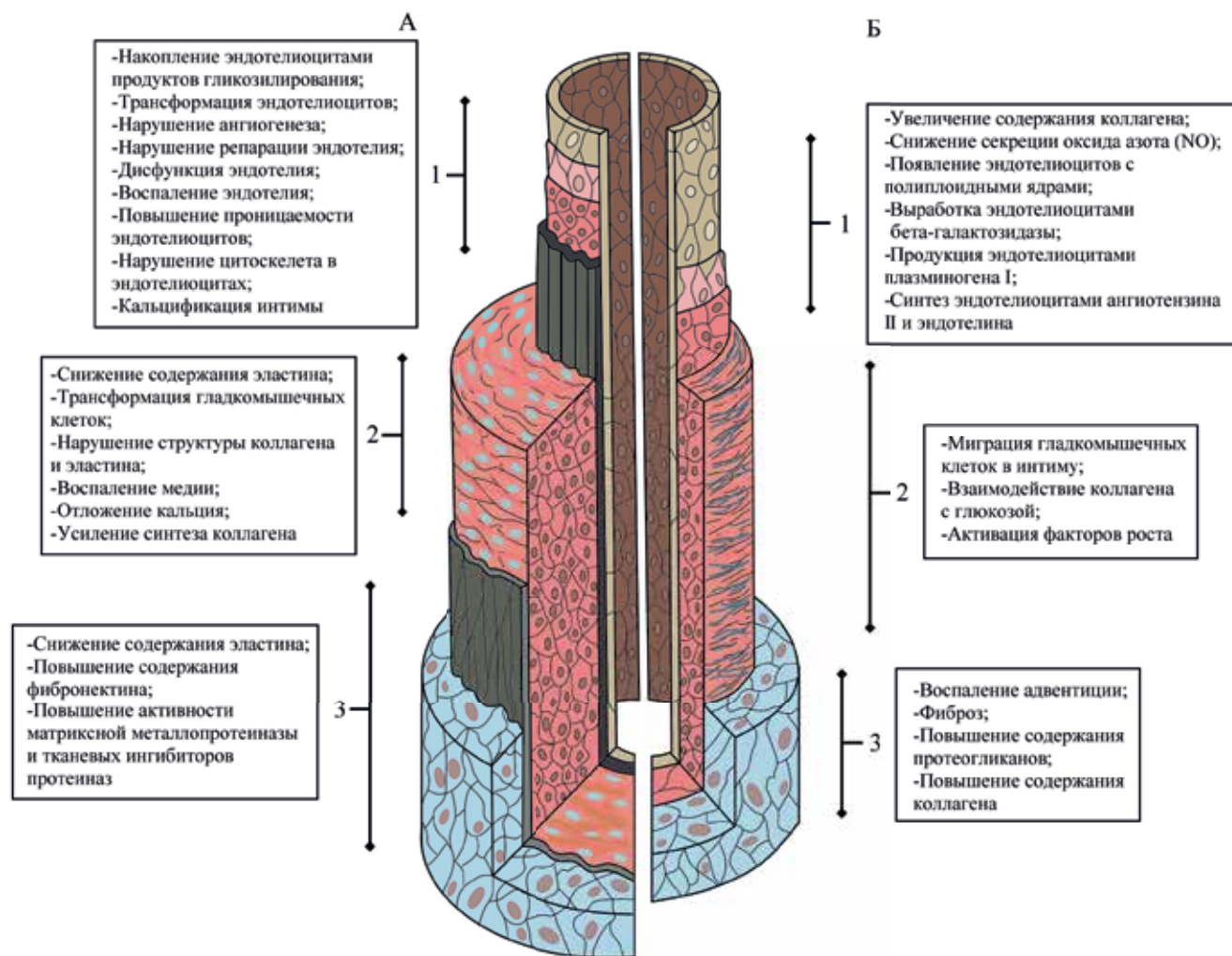


Рис. 1. Основные патогенетические механизмы старения сосудистой стенки: А – артерия. Б – вена. 1 — внутренняя оболочка (интима); 2 — средняя оболочка (медиа); 3 — наружная оболочка (адвентиция).

тела и ожирением нарастание церебральных и гемодинамических нарушений сопровождается тревожно-депрессивными расстройствами [31]. Вместе с тем, наличие такого дополнительного фактора риска, как курение, приводит к возникновению и прогрессированию изменений в стенке артерий даже у практически здоровых людей [32]. Курение также может оказывать негативное влияние на старение сосудов в группе пациентов после лучевой терапии, перенесших рак [33].

Итак, ремоделирование сосудов при старении организма представляет собой процесс адаптации, включающий структурно-функциональные преобразования сосудистой стенки, которые возникают при заболеваниях, травмах, и приводят в конечном итоге к поражению органов-мишеней [34]. Наличие артериальной гипертонии у пациентов вызывает ремоделирование сосудов всех типов уже в зрелом периоде жизни, увеличивая при этом интегральный биологический возраст больного [35]. При старении

и развитии гипертонии эндотелий, сосудистая стенка и адвентиция претерпевают функциональные и структурные изменения. Эндотелиальная функция КС в этом случае нарушена, а сосудистая стенка утолщена. Внеклеточный матрикс адвентиции подвергается ремоделированию с повышенным отложением коллагена, уменьшением содержания эластина и увеличением числа воспалительных клеток. Эти процессы способствуют сосудистому фиброзу и увеличению жесткости сосудов [36].

Изучение объема артериальных и венозных сосудов коркового и мозгового вещества почек позволило выявить морфологические изменения при старении, которые характеризуются как нефросклероз [37]. Отметим, что среди признаков сосудистого старения все чаще рассматривают процесс активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основного источника хронического воспаления и окислительного стресса [38]. Не без основания можно говорить о том, что предшественник семейства эффек-

торных молекул микро-РНК miR-34a связан с сосудистой кальцификацией и ее стимуляцией. Это, в свою очередь, включает вызванную старением трансдифференцировку клеток гладких мышц сосудов, ингибируя при этом пролиферацию клеток и, таким образом, приводя к минерализации артериальной стенки [39]. Следовательно, клетки гладких мышц сосудов играют решающую роль в старении сосудов и образовании аневризмы восходящей грудной аорты. Возникновение аневризмы характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки, приводящей к трансмуральной миграции белков плазмы, которые могут взаимодействовать с клетками гладких мышц сосудов и компонентами внеклеточного матрикса [40].

Результатом патологических процессов в сосудах является увеличение скорости распространения пульсовой волны [41]. Резюмируя имеющиеся данные по проблеме старения КС заметим, что дезадаптация организма играет немаловажную роль в повреждении всех слоев сосудистой стенки. Являясь общебиологическим системным процессом [42], она неминуемо приводит к дисрегуляторным расстройствам сосудистого тонуса, стойкому расширению или сужению КС, и уже на этой почве возникают многочисленные метаболические нарушения в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках и клетках адвентиции (рис. 1).

Таким образом, при старении КС дисрегуляторные нарушения являются первичными, а затем уже возникают изменения в сосудистой стенке, поскольку вегетативно-сосудистые расстройства могут наблюдаться на ранних этапах постнатального онтогенеза (детей, подростков и лиц юношеского возраста). На более поздних этапах онтогенетического развития (у лиц зрелого, старческого и пожилого возраста) уже возникают необратимые структурные изменения в сосудистой стенке, все больше нарушающие ее работу.

Диагностика, профилактика и коррекция сосудистых расстройств

На основе метода сфигмографии с определением расчетного сосудистого возраста можно проводить скрининговое обследование населения для раннего выявления изменений сосудистой стенки [43].

В рамках концепции “сосудистого возраста” анализируется возможность использования показателей скорости распространения пульсовой волны и центрального аортального давления как маркеров жесткости магистральных артерий эластического типа в зависимости от хронологического возраста [44]. В зависимости от возраста и пола при необходимости можно выявлять продольные движения комплекса интима-медиа общей сонной артерии человека [45]. Так же обосновывается применение транспиналь-

ной микрополяризации для лечения нарушений функционирования мозговых систем, связанных с регуляцией сосудистого тонуса [46]. Доказана возможность использования в качестве кардиоваскулярных маркеров старения таких показателей, как гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка. В связи с этим обоснована необходимость оценки темпа старения сосудов с целью выявления пациентов молодого возраста с высоким риском развития инфаркта миокарда [47].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что электромагнитное излучение миллиметрового диапазона проявляет вазопротекторные свойства. Регулируя экспозицию облучения культуры клеток эндотелия сосудов, можно активировать экспрессию сигнальных молекул, нарушение синтеза которых лежит в основе эндотелиальной дисфункции при старении [48]. Результаты других исследований показали, что мультипотентные мезенхимные стромальные клетки жировой ткани способны стимулировать ангиогенез [49]. Также имеется мнение о том, что медиаторы симпатической нервной системы (адреналин и норадреналин) защищают клетки сосудов от повреждающего действия диоксида азота, образующегося при гипоксии, ишемии, воспалительных и других патологических процессах [50].

Кроме того, установлено, что на поздних этапах постнатального онтогенеза немаловажную роль играет фармакотерапия сосудистых заболеваний. Приводятся данные о положительном воздействии на сосудистую стенку ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве геропротекторов [51]. Показана вазопротективная активность индапамида [52]. Между тем, установление особенностей микроциркуляторных нарушений у больных в восстановительном периоде после ишемического инсульта позволяет рекомендовать препараты, улучшающие приток артериальной крови к тканям, снижающие сосудистый спазм, а также массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, лечебную физкультуру [53]. Добавление мелатонина к традиционной терапии метаболического синдрома пациентам с нарушениями сна позволяет улучшить функцию эндотелиальных клеток, снизить жесткость сосудов и нормализовать артериальное давление [54]. Показано также, что комбинированная антигипертензивная терапия антагонистом кальция и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента увеличивает расчетный сосудистый возраст пациентов в среднем на девять лет [55, 56]. Для защиты эндотелия исследуются растительные средства, богатые полифенолами [57, 58].

В нашей работе показано, что включение в реабилитационный комплекс аэробной тренировки, силовой гимнастики и дарсонвализации головы обеспечили приближение частоты сердечных сокращений и артериального давления к уровню показателей здо-

ровых лиц. Известно, что при этом снижается уровень напряжения механизмов адаптации, происходит ослабление симпатических влияний на сердце и сосуды и нормализация тонуса сосудов [59]. Эти данные подтверждаются исследованиями, в которых указывается на улучшение мозгового кровообращения и когнитивных функций под влиянием физических упражнений аэробного характера [60].

Таким образом, можно констатировать, что “сосудистый возраст” является новым показателем здоровья и в конечном итоге — интегральным показателем повреждения внутренних органов (сердца, мозга и почек). А артериальная жесткость сосудистой стенки является наиболее часто используемой мерой старения КС. Известно, что с течением времени наблюдается неуклонное повышение артериальной жесткости со средней скоростью движения крови от 0,2 до 0,7 м/с. Следовательно, артериальная жесткость очень важна для оценки старения сосудов [61].

Заключение

Вывод, который можно сделать, обобщив представленные данные: здоровье человека определяется возрастом его сосудов. К такому мнению в настоящее время приходят специалисты, занимающихся проблемой старения и долголетия. Сегодня на первый план выступают профилактические мероприятия, направленные на предупреждение преждевременного старения КС. Для сохранения активного долголетия человека нужны здоровые сосуды. Однако мы все больше убеждаемся в том, что биосоциальная

природа человека, успехи цивилизации, питание и образ жизни современного человека оказывают негативное воздействие на КС. Сохранить здоровые сосуды и продлить жизнь человека — задача геронтологии и профилактической медицины в будущем.

Одним из направлений такой работы является нормализация взаимоотношений в системе адаптация-дезадаптация-среда обитания. Действительно, в современном мире растет количество стрессовых ситуаций и пограничных состояний психической дезадаптации, а как мы знаем, любое нервно-психическое расстройство непременно сказывается на состоянии тонуса КС. Именно дезадаптивные расстройства нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса являются первопричиной морфологических изменений в сосудистой стенке. Следует подчеркнуть, что явным признаком старения сосудов является утолщение сосудистой стенки и повышение ее жесткости. Истинная гипертрофия КС и их кальцификация развивается вследствие нарушения нейрогуморальной регуляции функций, а уж затем при потере регулирующих влияний на сосуды происходит нарушение метаболизма, их кальцификация, развитие атеросклероза и прогрессивное нарушение функции. В любом случае, как представляется, феномен компенсаторной гипертрофии КС, сопряженной с кальцификацией, должен быть тщательно изучен.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Artemenkov AA. Disadaptive violations of the regulation of functions during aging. *Advances in gerontology*. 2018;31(5):696-706. (In Russ.) Артеменков А.А. Дезадаптивные нарушения регуляции функций при старении. *Успехи геронтологии*. 2018;31(5):696-706.
- Voronina TA. The role of oxidative stress and antioxidants in maladaptation of various origins. *Pharmacy and pharmacology*. 2015;3(5s):8-17. (In Russ.) Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5s):8-17.
- Drapkina OM, Mandzhieva BA. Vascular age. Mechanisms of aging of the vascular wall. *Methods for assessing vascular age. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(5):74-82. (In Russ.) Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(5):74-82. doi:10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
- Suffev RI. Functional tests in the diagnosis of microcirculation disorders and evaluation of the regulatory mechanisms of vascular tone in bronchial asthma. *New science: current state and ways of development*. 2016;6:3:58-62. (In Russ.) Суфиева Р.И. Функциональные пробы в диагностике расстройств микроциркуляции и оценке регуляторных механизмов сосудистого тонуса при бронхиальной астме. *Новая наука: современное состояние и пути развития*. 2016;6:3:58-62.
- Tarasova OS, Gaynullina DK. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal and vascular disorders. *Hypertension*. 2017;23(5):383-94. (In Russ.) Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):383-94. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394.
- Masi S, Colucci R, Duranti E, et al. Aging Modulates the Influence of Arginase on Endothelial Dysfunction in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2474-83. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311074.
- Gomyranova NV, Metelskaya VA, Tkacheva ON, et al. Study of the relationship of arterial stiffness indicators with biochemical factors of atherothrombosis of streets of different ages. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14 (3):65-9. (In Russ.) Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н. и др. Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза улиц разного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):65-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-65-69.
- Zalewski PD, Beltrame JF, Wawer AA, et al. Roles for endothelial zinc homeostasis in vascular physiology and coronary artery disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;10:1-15. doi:10.1080/10408398.2018.1495614.
- Kozlovsky VI, Seroukhov OP. Disorders of microcirculation in patients with arterial hypertension. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2008;7(1):5-11. (In Russ.) Козловский В.И., Сероухов О.П. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2008;7(1):5-11.
- Milyagin VA, Leksina YuN, Milyagina IV. Definition of early remodeling (aging) of blood vessels. *Archive of internal medicine*. 2012;2(4):46-50. (In Russ.) Милиагин В.А., Лексина Ю.Н., Милиагина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов. *Архив внутренней медицины*. 2012;2(4):46-50.
- Rosenberg AJ, Lane-Cordova AD, Wee SO, et al. Healthy aging and carotid performance: strain measures and β -stiffness index. *Hypertens Res*. 2018;41(9):748-55. doi:10.1038/s41440-018-0065-x.
- Fortier C, Desjardins MP, Agharazii M. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure. *Pulse (Basel)*. 2018;5(1-4):117-24. doi:10.1159/000480092.
- Huang SC, Liu KC, Wong AMK, et al. Cardiovascular Autonomic Response to Orthostatic Stress Under Hypoxia in Patients with Spinal Cord Injury. *High Alt Med Biol*. 2018;19(2):201-7. doi:10.1089/ham.2017.0154.
- Khaddaj MR, Mathew JC, Kendrick DJ, et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):458-70. doi:10.1080/10408363.2017.1394267.
- Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev*. 2017;164:91-9. doi:10.1016/j.mad.2017.04.011.

16. Li JK. Arterial Wall Properties in Men and Women: Hemodynamic Analysis and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:291-306. doi:10.1007/978-3-319-77932-4-19.
17. West KL, Zuppicchini MD, Turner MP, et al. BOLD hemodynamic response function changes significantly with healthy aging. *Neuroimage*. 2018;188:198-207. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.012.
18. De Silva TM, Modrick ML, Dabertrand F, et al. Changes in Cerebral Arteries and Parenchymal Arterioles With Aging: Role of Rho Kinase 2 and Impact of Genetic Background. *Hypertension*. 2018;71(5):921-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865.
19. Meyer MR, Rosemann T, Barton M, et al. GPER Mediates Functional Endothelial Aging in Renal Arteries. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):188-93. doi:10.1159/000478732.
20. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005.
21. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular aging: the main features and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):93-100. (In Russ.) Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93-100.
22. Ostroumova OD, Kochetkov AI. Vascular age in patients with arterial hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2016;3:165. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2016;3:165.
23. Bartstra JW, de Jong PA, Spiering W. Accelerated peripheral vascular aging in pseudoxanthoma elasticum — proof of concept for arterial calcification-induced cardiovascular disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(3):1062-4. doi:10.18632/aging.101821.
24. Chu Z, Cheng L, Tong Q. Carotid artery calcification score and its association with cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2019;14:167-77. doi:10.2147/CIA.S192586.
25. Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2019;39(1):39-46. doi:10.1111/neup.12518.
26. Gomyranova NV, Metelskaya VA, Tkacheva ON, et al. Biochemical markers of atherogenic disorders in the system of lipoproteins: connection with the biological aging of blood vessels. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2014;4(17):14-9. (In Russ.) Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н. и др. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим старением сосудов. Атеросклероз и дислипидемия. 2014;4(17):14-9.
27. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Akasheva DU. The role of insulin resistance and its correction in the processes of vascular aging. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(2):163-70. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. Роль инсулинорезистентности и ее коррекции в процессах сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):163-70.
28. Medvedev DA, Efimova VP, Safarova AF, Kobaleva JD. Stiffness of the arterial wall as an early marker of cardiovascular complications and modern possibilities of slowing the early aging of blood vessels in diabetes mellitus. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(4):79-81. (In Russ.) Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалева Ж.Д. Жесткость артериальной стенки как ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений и современные возможности замедления раннего старения сосудов при сахарном диабете. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(4):79-81.
29. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(6):1881-7. doi:10.1152/japplphysiol.00117.2018.
30. Borodovskaya TO. Effect of obstructive sleep apnea associated with obesity on early vascular aging. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2018;4(29):8-14. (In Russ.) Бородавская Т.О. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением, на раннее сосудистое старение. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018;4(29):8-14.
31. Medvedeva SO, Kolbasnikov SV. Features of emotional and hemodynamic disorders in patients with arterial hypertension and obesity. *Medical alphabet*. 2016;14(277):38-40. (In Russ.) Медведева С.О., Колбасников С.В. Особенности эмоциональных и гемодинамических расстройств у больных артериальной гипертензией с ожирением. Медицинский алфавит. 2016;14(277):38-40.
32. Ulubieva EA, Avtandilov AG, Gabitova NK, Cheldiev KV. Morphofunctional changes in arteries depending on age and smoking in men and women. *Bulletin of new medical technologies. Electronic journal*. 2017;4(136):50. (In Russ.) Улубиева Е.А., Автандилов А.Г., Габитова Н.Х., Чельдиев К.В. Морфофункциональные изменения артерий в зависимости от возраста и курения у мужчин и женщин. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2017;4(136):50.
33. Zaletel LZ, Popit M, Zaletel M. Is Carotid Stiffness a Possible Surrogate for Stroke in Long-term Survivors of Childhood Cancer after Neck Radiotherapy? *Radiol Oncol*. 2018;52(2):136-42. doi:10.2478/raon-2018-0006.
34. Plekhanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mechanisms of remodeling of arteries after their damage. *Cardiology*. 2015;55(7):63-77. (In Russ.) Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. Кардиология. 2015;55(7):63-77.
35. Golovanova ED, Milyagin VA, Milyagina IV, et al. Effect of arterial hypertension on age-dependent remodeling of elastic, muscular and mixed vessels. *Clinical gerontology*. 2007;13(6):10-6. (In Russ.) Голованова Е.Д., Мильягин В.А., Мильягина И.В. и др. Влияние артериальной гипертензии на возрастзависимое ремоделирование сосудов эластического, мышечного и смешанного типа. Клиническая геронтология. 2007;13(6):10-6.
36. Harvey A, Augusto C, Montezano AC, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
37. Asfaediayrov FR, Kafarov ES, Trizno MN. Changes in the volume of arterial and venous vessels of the cortical and medulla of the kidney during aging. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2009;5(1):15-6. (In Russ.) Асфæдияров Ф.Р., Кафаров Э.С., Тризно М.Н. Изменение объема артериальных и венозных сосудов коркового и мозгового вещества почки в процессе старения. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5(1):15-6.
38. Pykhina VS, Strazhesko ID, Agoltsov MV, Tkacheva ON. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular aging: their interaction during vascular aging. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(3):312-6. (In Russ.) Пыхина В.С., Стражеско И.Д., Агольцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(3):312-6.
39. Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Downregulating SIRT1 (Sirtuin 1) and Axl (AXL Receptor Tyrosine Kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2079-90. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311298.
40. Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):578-89. doi:10.1093/cvr/cvy006.
41. Chernyak SV, Nechesova TA, Liventseva MM, et al. Early vascular aging syndrome: a scientific hypothesis, or a new strategy of organ protection. *Medical business*. 2014;4(38):45-8. (In Russ.) Черняк С.В., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М. и др. синдром раннего старения сосудов: научная гипотеза, или новая стратегия органопroteкции. Лечебное дело. 2014;4(38):45-8.
42. Artemenkov AA. General biological approaches to the systemic organization of borderline states of mental maladjustment. *Scientific Review. Medical sciences*. 2017;5:10-6. (In Russ.) Артеменков А.А. Общепсихологические подходы к системной организации пограничных состояний психической дезадаптации. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;5:10-6.
43. Gaysenok OV, Medvedev PA, Trifonova SS. The use of the CAVI index in clinical practice: the calculated vascular age as a tool for making decisions about additional examination of patients with cardiovascular diseases. *Cardiology*. 2015;55(7):51-6. (In Russ.) Гайсенюк О.В., Медведев П.А., Трифонова С.С. и др. Применение индекса CAVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2015;55(7):51-6.
44. Sinkevich DA, Protasov KV. The concept of "vascular age" as a new approach to the assessment of cardiovascular risk. *Siberian Medical Journal*. 2011;105(6):9-13. (In Russ.) Синкевич Д.А., Протасов К.В. Концепция "сосудистого возраста" как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал. 2011;105(6):9-13.
45. Cinthio M, Albinsson J, Erlöv T, et al. Longitudinal Movement of the Common Carotid Artery Wall: New Information on Cardiovascular Aging. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(11):2283-95. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.001.
46. Sirbiladze GK, Suslova GA, Pinchuk DY, Sirbiladze TK. The possibility of using transspinal microproliferation for the correction of cerebral blood circulation. *Pediatrician*. 8(6):50-5. (In Russ.) Сирбиладзе Г.К., Суслова Г.А., Пинчук Д.Ю., Сирбиладзе Т.К. Возможность применения транспинальной микрополяризации для коррекции церебрального кровообращения. Педиатр. 8(6):50-5.
47. Nazarenko GI, Anokhin VN, Kuznetsov EA, et al. Cardiovascular markers of aging, their importance in ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;10(4):47-52. (In Russ.) Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. и др. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2005;10(4):47-52.
48. Molodtsova ID, Medvedev DS, Linkova NS. The influence of electromagnetic radiation of the millimeter range on the expression of signaling molecules in cell culture of the vascular endothelium during aging. *Clinical gerontology*. 2015;21(1-2):33-7. (In Russ.) Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Линькова Н.С. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток сосудистого эндотелия при старении. Клиническая геронтология. 2015;21(1-2):33-7.
49. Efimenko DY, Dzhoysashvili NA, Kalinina NI, et al. Changes in the angiogenic properties of MMSC adipose tissue with age in patients with coronary heart disease. *Cell transplantation and tissue engineering*. 2012;7(4):73-82. (In Russ.) Ефименко Д.Ю., Джюшвили Н.А., Калинина Н.И. и др. Изменение ангиогенных свойств ММСЖ жировой ткани с возрастом у больных ишемической болезнью сердца. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012;7(4):73-82.

50. Reutov VP, Chertok VM, Shvaley VN. The sympathetic division of the autonomic nervous system of the blood vessels of the brain and the mediators norepinephrine and adrenaline protect endothelium and intimal cells from the damaging effects of nitrogen dioxide (NO₂) formed in places of bifurcation of the vessels in violation of the cycles of nitric oxide and superoxide anion radical. Eurasian Scientific Review. 2016;1(6):36-42. (In Russ.) Реутов В.П., Черток В.М., Швалева В.Н. и др. Симпатический отдел вегетативной нервной системы сосудов крови мозга и медиаторы норадреналин и адреналин защищают эндотелий и клетки интимы от повреждающего воздействия диоксида азота (NO₂), образующегося в местах бифуркации сосудов при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. Евразийское научное обозрение. 2016;1(6):36-42.
51. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and vascular aging. Cardiology. 2013;53(7):78-84. (In Russ.) Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и старение сосудов. Кардиология. 2013;53(7):78-84.
52. Podzolkov VI, Bragina AE. The strategy of using indapamide retard in the prevention of vascular early aging syndrome. Cardiology. 2015;55(11):106-12. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е. Стратегия использования индапамида ретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов. Кардиология. 2015;55(11):106-12.
53. Vorobyova NV, Dyakonova EN, Makerova VV, Tychkova NV. Features of microcirculatory disorders in patients in the early and late recovery periods of ischemic stroke. Kuban Scientific Medical Herald. 2018;25(1):67-72. (In Russ.) Воробьева Н.В., Дьяконова Е.Н., Макерова В.В., Тычкова Н.В. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(1):67-72.
54. Nedogoda, SV, Smirnova, VO, Barykina, IN, et al. Effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular rigidity in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial hypertension. 2017;23(2):150-9. (In Russ.) Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н., и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150-9. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159.
55. Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? Atmosphere. Cardiology news. 2016;3:2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? Атмосфера. Новости кардиологии. 2016;3:2-10
56. Nedogoda SV, Palashkin RV, Ledyayeva AA, et al. Prevention of early vascular aging in obesity during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Dr. Roux 2016;11(128):5-9. (In Russ.) Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледяева А.А., и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доктор Ру. 2016;11(128):5-9.
57. Monsalve B, Concha-Meyer A, Palomo I, et al. Mechanisms of Endothelial Protection by Natural Bioactive Compounds from Fruit and Vegetables. An Acad Bras Cienc. 2017;89(1 Suppl0):615-33. doi:10.1590/0001-3765201720160509.
58. Kim SG, Kim JR, Choi HC. Quercetin-Induced AMP-Activated Protein Kinase Activation Attenuates Vasoconstriction Through LKB1-AMPK Signaling Pathway. J Med Food. 2018;21(2):146-53. doi:10.1089/jmf.2017.4052.
59. Artemenkov A.A. Heart screening and correction of hypertensive neurocirculatory dystonia in adolescents. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2018;1:41-8. (In Russ.) Артеменков А.А. Скрининг сердца и коррекция нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу у лиц юношеского возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;1:41-8. doi:10.23648/UMBJ.2018.29.11358.
60. Barnes JN, Corkery AT. Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain? Brain Plast. 2018;4(1):65-79. doi:10.3233/BPL-180075.
61. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. Clin Chem. 2019;65(1):108-18. doi:10.1373/clinchem.2018.287623.

Позднее обращение за помощью при остром коронарном синдроме — взгляд на причины с точки зрения нарративной медицины

Шайдюк О. Ю.¹, Кудинова М. А.², Таратухин Е. О.¹, Сапунов И. В.¹, Замятин К. А.¹

В статье предлагаются причины промедления с обращением за медицинской помощью больных острым коронарным синдромом с точки зрения индивидуализации работы. Для анализа применён подход нарративной медицины, т.е. способа осмысливать медицинские ситуации методами гуманитарных наук, а точнее — понимать ситуацию заболевания как события жизни пациента, его биографического нарратива. Данные категории важны как с позиции этики и пациентоориентированности, так и с позиции повышения показателей здравоохранения через адресное обучение населения в рамках первичной профилактики. Показан ряд установок, которые ведут к промедлению с обращением за помощью: ригидность мышления, нежелание причинять беспокойство, атипичность проявлений, недоверие медицине и неизвестность медицинского процесса. В целом, включение ситуации болезни в биографический процесс происходит через отрицание болезни, через недоверие медицине и/или здравоохранению, через простое промедление (прокрастинацию). В качестве решения этих проблем предлагается оценка общего информационного фона, в который погружены пациенты как участники социума, с формированием адресного обучения в зависимости от социальной категории.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):41–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-41-43>

Ключевые слова: приверженность, пациентоориентированность, картина болезни, психосоматика, социокультурные факторы, инфаркт миокарда, организация здравоохранения.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ²ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия.

Шайдюк О.Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8308-6302, Кудинова М.А. — к.м.н., зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-3223-8457, Таратухин Е.О.* — к.м.н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0003-2925-0102, Сапунов И.В. — студент научного кружка кафедры ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0002-9268-458X, Замятин К.А. — студент научного кружка кафедры ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0001-6271-228X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 15.08.2019

Рецензия получена 22.08.2019

Принята к публикации 29.08.2019



Delayed help-seeking in acute coronary syndrome — view of a problem in terms of narrative medicine

Shaydyuk O. Yu.¹, Kudinova M. A.², Taratukhin E. O.¹, Sapunov I. V.¹, Zamyatin K. A.¹

The article suggests the reasons for the delayed help-seeking in patients with acute coronary syndrome in terms of individualization of work. For analysis, the approach of narrative medicine was used, that is, a way to conceptualize medical situations using the methods of the humanities, or rather, to understand the disease as an event in the patient's life — his biographical narrative. These categories are important both from the standpoint of ethics and patient orientation, and from the standpoint of health improving through education of the population. A number of attitudes are shown that lead to delay in help-seeking: rigidity of thinking, unwillingness to cause discomfort, atypical manifestations, distrust of medicine and the unknown medical process. In general, the inclusion of a disease in the biographical process occurs through denial of the disease, distrust of medicine and/or healthcare, procrastination. As a solution of these problems, an assessment of the general informational background of patients as society participants and education depending on the social category, is proposed.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):41–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-41-43>

Key words: compliance, patient orientation, clinical performance, psychosomatics, sociocultural factors, myocardial infarction, healthcare organization.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Russian National Research Medical University, Moscow; ²O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russia.

Shaydyuk O. Yu. ORCID: 0000-0001-8308-6302, Kudinova M. A. ORCID: 0000-0002-3223-8457, Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102, Sapunov I. V. ORCID: 0000-0002-9268-458X, Zamyatin K. A. ORCID: 0000-0001-6271-228X.

Received: 15.08.2019 **Revision Received:** 22.08.2019 **Accepted:** 29.08.2019

В недавно опубликованной статье Концевой А. В. и др. (2019) рассмотрена проблема недостаточно раннего обращения за медицинской помощью при развитии острого коронарного синдрома [1]. Указано, что средний показатель времени от начала симптомов до звонка в скорую помощь составляет порядка 2 часов, практически не изменившись за прошедшие десятилетия. Большая работа проводится по анализу

причин такой задержки, поскольку потенциал сокращения времени приезда бригады скорой помощи для улучшения исходов уже исчерпан. Одной из главных возможных стратегий указывается обучение населения — знание и настороженность относительно симптомов серьёзного сердечно-сосудистого события. Безусловно, это важная часть работы. Её можно проводить на двух уровнях: простое информирование

и создание осознанного отношения, понимания. Для второго варианта требуется более глубокое понимание процессов личности, переживания заболевания, картины заболевания, чтобы сформулировать более эффективные способы информирования.

Нарративная медицина — разновидность включения представлений и способов анализа, принятых в гуманитарных науках (культурологии, социологии, антропологии, психологии и др.), для понимания проблем небиологического (небиомедицинского) характера [2]. Нарратив — последовательное повествование (от англ. *narrate* — рассказывать). Принимая во внимание, что человек является биосоциальным существом, важно научиться учитывать “социальную” часть человека, т.е. мир его личности, символического взаимодействия, коммуникации. Это реализуется при помощи психологических количественных методов и методов качественного анализа, например, глубинного и/или полуструктурированного интервью. Кроме того, взгляд социальных наук позволяет декодировать процессы, происходящие в социальной среде, чтобы предложить своё объяснение проблемам, в итоге становящимся частью медицинской практики и показателей здравоохранения.

В проведённом нами ранее исследовании [3] у больных инфарктом миокарда, в форме глубинного полуструктурированного интервью, был обнаружен ряд установок, мешавших вовремя обратиться за помощью. В частности, задержка до вызова скорой помощи колебалась от 2 часов до 2 недель, включая обнаружение изменений на электрокардиограмме при обращении в поликлинику по другому поводу. Причинами назывались следующие: “невозможность представить” развитие у себя инфаркта в силу молодого возраста и общего хорошего самочувствия, занятий спортом; представление об общем ухудшении здоровья в силу старшего возраста, а не заболевания; “недоверие здравоохранению”, боязнь очередей в поликлиниках. Эти и другие подобные установки могут быть обнаружены в ходе беседы с пациентом — при исследовании либо в практике, т.е. при сборе анамнеза, обсуждении лечения. Но только лишь осведомлённость о них даёт довольно мало в отношении влияния на них. Далее мы предлагаем результаты более глубокого, нарративного анализа установок, связанных с промедлением при возникновении симптомов заболевания, по данным литературы и по собственным данным.

Материал и методы описаны в ранее вышедшей статье [3]. Выделенные варианты установок, смысловых интенциональных конструктов, которые в итоге вели к позднему обращению за помощью, показаны далее.

Ригидность мышления. Сложность переключения своей жизни со “здоровой” на “больную”. В отличие от заболеваний, обычно развивающихся исподволь,

острый коронарный синдром — событие внезапное. У одного из пациентов наутро планировался вылет, когда ночью начались боли за грудиной. Он не хотел “сеять панику”, боялся отмены поездки. Важность символического наполнения культурных практик может быть выше болезненной симптоматики. Так, пациенту, у которого в итоге развился разрыв миокарда, скорая помощь была вызвана лишь после полуночи: семья праздновала Новый год, хотя болевой синдром развился за полтора часа до полуночи. “А вдруг пройдёт” — установка, которая имеет место, если симптомы не усиливаются, и тем более, если уменьшаются. Отношение ценностей: например, ценность потерянного отпуска сравнивается с другой ценностью — и если оказывается, что на чаше весов жизнь, здоровье, решение будет принято в пользу обращения за помощью (“Если бы знать...”). Но до установления диагноза этих данных нет, а значит, решения основаны на самочувствии и на известной информации. Болезнь может восприниматься как нечто вторгающееся в жизнь, и ригидность мышления не позволяет переключиться на новое событие как имеющее более высокую ценность (хотя и негативную), чем текущие мероприятия. Формирование ясного представления о вариантах развития острого коронарного синдрома, о важности времени, позволит пациентам более адекватно принимать решения.

Нежелание причинять беспокойство. Деликатность, нежелание привлекать внимание, причинять беспокойство близким, а равно лишний раз вызывать скорую помощь, для некоторых пациентов оказываются причиной промедления. При этом принимается во внимание позиция пациента в семье: если это “глава семьи”, добытчик, его здоровье может представляться более важным, чем зависимого (и особенно, престарелого) члена семьи, в собственном представлении.

Атипичные проявления. Не всегда острый коронарный синдром принимает формы, указывающие на патологию сердца. Стереотип инфаркта миокарда как “сердечного приступа” может снизить внимание к симптоматике, если заболевание проявляется, например, общей слабостью. Если “болит сердце”, ситуация воспринимается как более важная.

Недоверие медицине. Данная установка связана с ощущением опасности по отношению к событиям, которые происходят с пациентом, когда он попадает в клинику. Так, одна больная 70 лет категорически отказывалась от госпитализации при установленном диагнозе инфаркта миокарда без подъёма ST, вынудив скорую помощь трижды совершить выезды к ней, а затем на протяжении недели — участковому терапевту ежедневно посещать её. Свой отказ от госпитализации она объясняла тем, что доверяет только “знакомым врачам”. Если не удаётся “договориться” о месте госпитализации, она предпочитает оставаться

дома при удовлетворительном самочувствии. Данная установка, конечно, вызывает осуждение, но при анализе понятно, что причина — сформированная у больной в результате жизни и социальных взаимодействий картина здравоохранения, представление о фигуре врача. Формирование благоприятного отношения к врачам и системе здравоохранения — серьёзная задача, решаемая и в самой системе, и на уровне создания её информационного образа.

Неизвестность медицинского процесса. Отдельно от недоверия медицине стоит непонимание (и боязнь) тех событий, что будут происходить в случае обращения за помощью. Хирургическое вмешательство, болезненные процедуры, риски и побочные эффекты — компоненты картины заболевания в случае контакта с врачами и лечебным учреждением.

Можно найти и другие варианты установок, например, относительно гендерных стереотипов: “мужчина должен терпеть боль” оказывается фактором промедления при наличии болевого синдрома. Но в целом представляется, что принципиальными вариантами включения нарратива болезни в нарратив жизни больного являются отрицание болезни, недоверие медицине и прокрастинация как таковая ввиду ригидности смены посылов. Событие заболевания нарушает течение жизни пациента, т.е. его биографический нарратив. В случае отрицания болезни пациент по разным причинам не допускает принятия факта или подозрения; в этом процессе могут играть роль как простое невежество, так и трансцендентальные категории судьбы, бога. В случае недоверия медицине важное место занимает собственно представление о медицине как социальном институте, свой опыт взаимодействия, опыт знакомых и информация из разных источников. Прокрастинация, промедление, связанная с психологическим феноменом “разрыв посыл-действие” (intention-behavior gap) [4], более сложный мотивационно-интенциональный феномен, в составе которого необходимость “критической массы” мотива, которая может подвигнуть наконец совершить действие: вызвать медицинских работников. Чем сильнее

симптоматика, чем она понятнее или (пугающе) непонятна, тем легче закрывается этот разрыв. Кроме того, ценность отказа от запланированного течения жизни (выход на работу, поездка в отпуск, празднование и т.д.) сопоставляется с предполагаемыми рисками, которые рассчитываются исходя из интерпретации ощущений (симптомов) и “медицинских” познаний. Даже достоверно установленный диагноз инфаркта миокарда может оказаться недостаточно сильным мотивом отказаться от планов в пользу госпитализации, если нет выраженных симптомов и нет знания о том, какие риски это заболевание несёт.

Полагая пациента активным участником социума, вовлечённым в информационный обмен, объяснить наличие перечисленных установок достаточно просто. Они являются воспринятым, пережитым и усвоенным материалом, который предлагается пациенту из Интернета, средств массовой информации, от знакомых и близких, из книг, кино и других источников. Итоговая картина медицины и здравоохранения уникальна для каждого, хотя и содержит некие черты общие для территории, возрастной группы (поколения), гендера, класса, рода занятий, дохода, семейного положения. Соответственно, при планировании социологических исследований с целью уточнить адресность санитарного просвещения, важно учитывать целевую группу с её свойствами: то, в чём состоит информационная повестка выделенной группы. Более того, проводя информирование в рамках первичной профилактики, скрининга, диспансеризации, врачу было бы желательно дифференцировать способы информирования. В этом ему могут помочь заранее выверенные и опубликованные материалы, как в популярной форме раскрывающие саму проблему острого коронарного синдрома, так и предвосхищающие те установки, что в момент события затруднят обращение пациента за помощью.

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

Литература/References

1. Kontsevaya AV, Kononets EN, Goryachkin EA. Delayed help-seeking for emergency medical care of patients with acute coronary syndrome/myocardial infarction: review of studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):132-9. (In Russ.) Концевая А.В., Кононец Е.Н., Горячкин Е.А. Задержка обращения пациентов с острым коронарным синдромом/инфарктом миокарда за скорой медицинской помощью: обзор исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):132-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-132-139.
2. Abettan C. From method to hermeneutics: which epistemological framework for narrative medicine? *Theor Med Bioeth*. 2017;38(3):179-93. doi:10.1007/s11017-017-9408-x.
3. Taratukhin EO, Kudanova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдук О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент работы с больными инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
4. Williamson TM, Rouleau CR, Aggarwal SG, et al. Bridging the intention-behavior gap for cardiac rehabilitation participation: the role of perceived barriers. *Disabil Rehabil*. 2018 Nov 20;1-8. doi:10.1080/09638288.2018.1524519.

Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов

Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Евразийская ассоциация терапевтов, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российская ассоциация эндокринологов, Национальная Лига Кардиологической Генетики.

Президиум Совета экспертов:

Арутюнов Г. П. (Москва), Бойцов С. А. (Москва), Воевода М. И. (Новосибирск), Драпкина О. М. (Москва), Кухарчук В. В. (Москва), Мартынов А. И. (Москва), Шестакова М. В. (Москва), Гуревич В. С. (Санкт-Петербург), Сергиенко И. В. (Москва).

Комитет совета экспертов:

Алиева А. С. (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Бубнова М. Г. (Москва), Галявич А. С. (Казань), Гордеев И. Г. (Москва), Ежов М. В. (Москва), Карпов Ю. А. (Москва), Константинов В. О. (Санкт-Петербург), Недогода С. В. (Волгоград), Нифонтов Е. М. (Санкт-Петербург), Орлова Я. А. (Москва), Панов А. В. (Санкт-Петербург), Сайганов С. А. (Санкт-Петербург), Скибицкий В. В. (Краснодар), Тарловская Е. И. (Нижний Новгород), Уразгильдеева С. А. (Санкт-Петербург), Халимов Ю. Ш. (Санкт-Петербург).

В заключении совета экспертов приводится тактика ведения пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ). Демонстрируется, что ГТГ является распространенным состоянием у пациентов с избыточным весом и является важным компонентом остаточного риска. ГТГ создает дополнительные условия для прогрессирования атеросклероза, поэтому уровень триглицеридов (ТГ) рекомендуется измерить у пациентов с высоким, очень высоким и экстремально высоким уровнем риска. Показанием к назначению препаратов, снижающих концентрацию ТГ, является его уровень $>2,3$ ммоль/л. Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и ГТГ. Для коррекции ГТГ применяется фенофибрат, а в случае его непереносимости или при недостижении целевого уровня ТГ — омега-3 этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут. У пациентов с ГТГ при уровне ТГ $>5,6$ ммоль/л препаратом выбора является фенофибрат.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, фенофибрат, омега-3 ПНЖК, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Алиева А. С. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии ПФ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Ахмеджанов Н. М. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-3417-0895, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научного направления, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3233-4369, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза НКиОЦ "Кардиология", ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Мин-

здрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Карпов Ю. А. — профессор, д.м.н., руководитель отдела ангиологии, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Константинов В. О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-0805-1593, Кухарчук В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-7028-362X, Мартынов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, первый вице-президент РНМОТ, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Нифонтов Е. М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной кардиологии ИССЗ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Панов А. В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: нет, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ректор, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7319-2734, Сергиенко И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-7750-7358, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. НКиОЦ "Кардиология", ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Халимов Ю. Ш. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии, ФГОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7755-7275, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Директор Института диабета, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-5057-127X.

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

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОХС —

общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ЦУ — целевой уровень, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.08.2019
Рецензия получена 21.08.2019
Принята к публикации 29.08.2019



Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion

Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Eurasian Association of Therapists, Russian National Atherosclerosis Society, Russian Association of Endocrinologists, National League of Cardiac Genetics

The Presidium of the Expert Council: Arutyunov G. P. (Moscow), Boytsov S. A. (Moscow), Voevoda M. I. (Novosibirsk), Drapkina O. M. (Moscow), Kukharchuk V. V. (Moscow), Martynov A. I. (Moscow), Shestakova M. V. (Moscow), Gurevich V. S. (St. Petersburg), Sergienko I. V. (Moscow).

Expert Council Committee: Alieva A. S. (St. Petersburg), Akhmedzhanov N. M. (Moscow), Bubnova M. G. (Moscow), Galyavich A. S. (Kazan), Gordeev I. G. (Moscow), Yezhov M. V. (Moscow), Karpov Yu. A. (Moscow), Konstantinov V. O. (St. Petersburg), Nedogoda S. V. (Volgograd), Nifontov E. M. (St. Petersburg), Orlova Y. A. (Moscow), Panov A. V. (St. Petersburg), Saiganov S. A. (St. Petersburg), Skibitsky V. V. (Krasnodar), Tarlovskaya E. I. (Nizhny Novgorod), Urazgildeeva S. A. (St. Petersburg), Khalimov Yu. Sh. (St. Petersburg).

In opinion the Expert council provides management tactics for patients with hypertriglyceridemia (HTG). It is demonstrated that HTG is a common condition in overweight patients and is an important component of residual risk. HTG creates additional conditions for the progression of atherosclerosis, so the level of triglycerides (TG) is recommended to be measured in patients with a high, very high and extremely high risk level. An indication for the appointment of drugs that reduce the concentration of TG is its level of more than 2,3 mmol/L. Statins are the agents of choice to reduce the risk of cardiovascular disease in high-risk patients with hypercholesterolemia and HTG. Fenofibrate is used to correct HTG, and in case of intolerance to it or when the target level of TG is not reached, omega-3 ethers of polyunsaturated fatty acids in a dose of 2-4 g/day are recommended. In patients with HTG with a TG level >5,6 mmol/L, fenofibrate is the agent of choice.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>

Key words: hypertriglyceridemia, fenofibrate, omega-3 PUFAs, cardiovascular disease, residual risk of cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Alieva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Arutyunov G.P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Akhmedzhanov N.M. ORCID: 0000-0003-3417-0895, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Bubnova M.G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Gordeev I.G. ORCID: 0000-0002-3233-4369, Gurevich V.S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Yezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Konstantinov V.O. ORCID: 0000-0003-0805-1593, Kukharchuk V.V. ORCID: 0000-0002-7028-362X, Martynov A.I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nifontov E.M. no, Orlova Y.A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Panov A.V. no, Saiganov S.A. ORCID: 0000-0001-7319-2734, Sergienko I.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Skibitsky V.V. ORCID: 0000-0002-7750-7358, Tarlovskaya E.I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Urazgildeeva S.A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275, Shestakova M.V. ORCID: 0000-0002-5057-127X.

Received: 14.08.2019 **Revision Received:** 21.08.2019 **Accepted:** 29.08.2019

15 февраля 2019г в г. Санкт-Петербург было проведено экспертное совещание на тему “Место фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в терапии атерогенной смешанной дислипидемии”, целями которого явилось обсуждение и выработка совместной экспертной позиции по проблемам дислипидемии, резидуального риска и подходах к терапии.

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По подсчетам ВОЗ, к 2030г от ССЗ ежегодно будут умирать около 23,6 млн

человек [1]. Ежегодная общая частота случаев смерти населения составляет, по разным данным, 1,2-2,4%, при этом частота случаев смерти от ССЗ — 0,6-1,4%, частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — от 0,6% (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2-8]. У больных очень высокого риска ежегодная частота случаев смерти увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий частота находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [9].

По данным исследования SWEDHEART с 1995 по 2009гг после внедрения новых лечебных методик, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), двойная антиагрегантная терапия, назначение препаратов из группы статинов и ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), произошло существенное снижение ежегодной смертности при ИМ с 25% до 15%. Однако в течение последних 6-8 лет уровень смертности вышел на плато и остается неизменным [10]. В связи с этим остается актуальным поиск дополнительных возможностей по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования атеросклероза.

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

В последнее время становится очевидно, что даже при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), у пациентов сохраняются остаточный риск ССО. Немаловажными причинами остаточного риска являются высокий уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) в плазме крови.

Так, по данным крупнейшего эпидемиологического исследования Framingham Study, уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития ССО [11]. Например, даже при достижении целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [12].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС-ЛНП ($<2,1$ ммоль/л) [13]. Показано, что у пациентов с ТГ $>2,3$ ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП $<0,8$ ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [13, 14].

Научные сообщества по-разному определяют понятие гипертриглицеридемии (ГТГ) и выраженной ГТГ. Несмотря на наличие эпидемиологических данных о росте сердечно-сосудистого риска при повышении уровня ТГ $>1,7$ ммоль/л, тем не менее, существующие клинические исследования лекарственной терапии подтверждают ее эффективность при применении у пациентов с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л. По данным NCEP АТР III нормальное значение ТГ определяется уровнем менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ — от 2,3 до 5,6 ммоль/л включительно, выраженная ГТГ — $>5,6$ ммоль/л [15]. Российские и Европейские рекомендации 2016г рекомендуют начинать медикаментозную терапию при уровне ТГ $>2,3$ ммоль/л у пациентов высокого риска [16, 17]. Ввиду этого, мы считаем целесообразным инициировать медикаментозное лечение пациентов при уровне $>2,3$ ммоль/л с целевым уровнем достижения ТГ $<1,7$ ммоль/л. Уровень ТГ в диапазоне 1,7-2,3 ммоль/л требует немедикаментозной коррекции.

Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпро-

дукция липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени). При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [18].

Современный практикующий врач должен иметь представление о том, что вторичная ГТГ **встречается значительно чаще первичной** и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. В данном случае характерным проявлением дислипидемии является, наравне с высоким уровнем ЛНП, высокий уровень ТГ и ЛОНП, а также низкий уровень ЛВП. Такое состояние принято называть **смешанной или комбинированной дислипидемией** [14]. Смешанная дислипидемия является чрезвычайно распространенным состоянием, и её значимость обычно недооценена практикующими врачами. По данным исследования NHANES такая ситуация отмечается у 62% кардиологических больных [19]. Среди 22 063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС-ЛВП наблюдался у 38,8% и 26%, соответственно [20]. Другими причинами для повышения уровня ТГ могут быть хронические заболевания почек, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, применение препаратов для лечения ВИЧ и кортикостероидов [21].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при ГТГ, является перепроизводство в печени частиц ЛОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛОНП в ЛНП и одновременно с этим перенос эфиров ХС из ЛНП в ЛОНП. Появляется **дополнительный путь атерогенеза**: ЛОНП, потерявшие часть ТГ в обмен на ХС, становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность (способность проникать в стенку сосуда) [22].

Кроме того, у пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией повышено содержание малых плотных липопротеинов низкой плотности (мЛНП), которые еще легче проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров, более подвержены перекисному окислению, чаще задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия, за счет увеличения синтеза тромбксана повышают активность тромбоцитов, не связываются с рецепторами печени и, следовательно, медленнее выводятся из кровотока, приводя к ускорению атерогенеза [22, 23].

В связи с этим, у пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска несёт не-ЛВП холестерин, рассчитываемый по формуле: не-ЛВП ХС =

Таблица 1

Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба [адаптировано из 15, 30, 31, 33-35]

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
	активирует работу клеточных PPAR α рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	селективно ингибирует абсорбцию холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике
Снижение концентрации ХС ЛНП [15]	5-20%	18-55%	15-30%
Снижение уровня триглицеридов [15]	20-50%	7-30%	не изменяет
Увеличение уровня ЛВП [15]	10-20%	5-15%	3-5%
Увеличение размеров частиц ЛНП [28, 29]	50%	нет	нет

ОХС — ЛВП [24]. По данным некоторых исследований, показатель не-ЛВП ХС имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ЛНП у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [25]. Международные рекомендации предлагают рассматривать не-ЛВП ХС в качестве вторичной цели после достижения ЦУ ЛНП [15, 26].

Достаточно долгое время, несмотря на наличие большого количества эпидемиологических данных о вкладе высокого уровня ТГ в атеросклеротический процесс, не существовало убедительных доказательств, что при уменьшении ТГ происходит снижение частоты сердечно-сосудистых событий. Точку в вопросе о роли ТГ в атерогенезе поставили исследования ACCORD-LIPID (субанализ данных пациентов с повышенным уровнем ТГ) и исследование REDUCE-IT, результаты которых будут рассмотрены ниже [27, 28].

Подходы к терапии ГТГ и атерогенной смешанной дислипидемии

ЛНП являются наиболее атерогенными частицами плазмы, вследствие чего лечение пациента с дислипидемией должно начинаться с препаратов, направленных на снижение именно этого показателя — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Препаратами второго ряда, предназначенными для достижения целевых значений ЛНП, являются ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб).

При выявлении повышенного уровня ТГ >5,6 ммоль/л, рекомендовано начать терапию фенофибратом. При уровне ТГ 2,3-5,6 ммоль/л к терапии статинами следует подключить линию препаратов, направленных на снижение ТГ: фибраты (производные фиброевой кислоты) и этиловые эфиры омега-3 ПНЖК.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α). Данные рецепторы расположены в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α рецепторов заключается в регуляции метабо-

лизма липидов и липопротеинов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [17, 29].

Фенофибрат увеличивает синтез АпоА1, АпоА2, активность липопротеинлипаз и, снижает синтез АпоС III, АпоВ100 и концентрацию мЛНП. Соответственно, это ведёт к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения хиломикронов в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, мЛНП на 50%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться в среднем до 50% [30-32].

В таблице 1 приводятся механизмы действия и сравнительная эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба по влиянию на липидный профиль [15, 30, 33-35].

Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [30-32].

Важными являются клинические исследования, доказывающие влияние терапии фенофибратом на суррогатные и твёрдые конечные точки. Одно из первых исследований этой категории — исследование DAIS, по результатам которого было доказано положительное влияние терапии микронизированным фенофибратом в дозе 200 мг/сут. на размер атеросклеротической бляшки [36]. Результаты исследований ACCORD и FIELD оказались ещё более значимыми [27, 37].

Первым крупнейшим исследованием у больных с СД 2 типа было исследование FIELD [37, 38]. Целью этого рандомизированного клинического исследования было оценить влияние приёма фенофибрата на смертность от ССЗ у больных СД 2 типа (n=9 795). Критериями включения были: наличие в анамнезе СД 2 типа, возраст 50-75 лет, уровень общего холестерина (ОХС) от 3,0 до 6,5 ммоль/л, соотношение уровней ОХС/ХС ЛВП ≥ 4 или уровень ТГ от 1,0

Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией

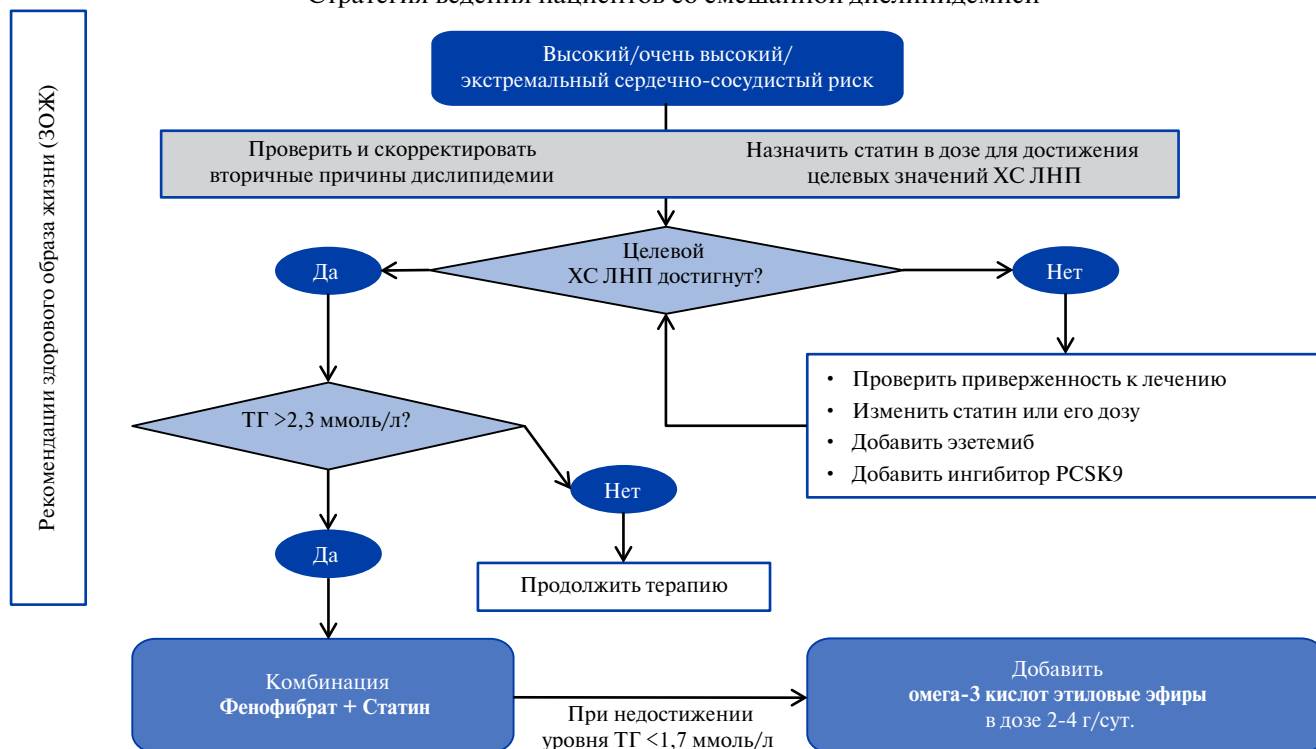


Рис. 1. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией.

до 5,0 ммоль/л. Первичная конечная точка — инфаркт миокарда (ИМ) или смерть от ССО. Пациенты были рандомизированы в группы терапии фенофибратом 200 мг или плацебо, длительность наблюдения составила в среднем 5 лет. В группе фенофибрата по сравнению с плацебо количество случаев ИМ и сердечно-сосудистой смерти было снижено на 11%, хотя различие было статистически недостоверно ($P=0,16$). Однако, в группе фенофибрата частота развития нефатального ИМ достоверно снизилась на 24% ($p=0,01$), количество случаев реваскуляризации на 21% ($p=0,035$), также были значимо меньше случаи ССО ($p=0,003$). При этом частота случаев общей смертности, некоронарной смертности и инсультов значимо не менялась. Следует отметить, что исследуемым пациентам разрешалось применять статины, и к концу исследования наблюдалась диспропорция в количестве пациентов, которые их получили (17% в группе плацебо и 8% в группе фенофибрата, $p<0,0001$). По мнению авторов, данный факт мог “размыть” результат в основной группе исследования [37, 38].

В последующее исследование ACCORD Lipid были включены 5518 больных с СД 2 типа. В отличие от предыдущего исследования, в этой программе все пациенты принимали симвастатин в дозе 20-40 мг/сут. и были рандомизированы в группу терапии

фенофибратом 160 мг/сут. или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 лет. Первичная конечная точка — первое ССО (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Вторичная конечная точка — разница в исходах на фоне различных схем терапии, общая смертность, микрососудистые осложнения, качество жизни, соотношение “эффективность-стоимость”. Первичной конечной точки достигли: 2,4% пациентов/год в группе плацебо и 2,2% пациентов/год в группе фенофибрата (отношение рисков (ОР) 0,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,79-1,08), $p=0,32$). Сердечно-сосудистая смертность составила 0,72% в год в группе фенофибрата и 0,83% в год в группе плацебо ($p=0,26$). Общая смертность 1,47% в год в группе фенофибрата и 1,61% в год в группе плацебо ($p=0,33$) [27]. Основным результатом исследования было то, что терапия фенофибратом привела снижению макрососудистых событий (риска ССЗ) в группе пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией ($\text{ТГ} \geq 2,3$ ммоль/л и $\text{ХС ЛВП} \leq 0,9$ ммоль/л) на 31%. При этом комбинированная терапия фенофибратом с симвастатином хорошо переносилась. Следовательно, в исследовании ACCORD сердечно-сосудистый риск оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с ГТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП. Результаты ACCORD Lipid

Схема терапии гипертриглицеридемии

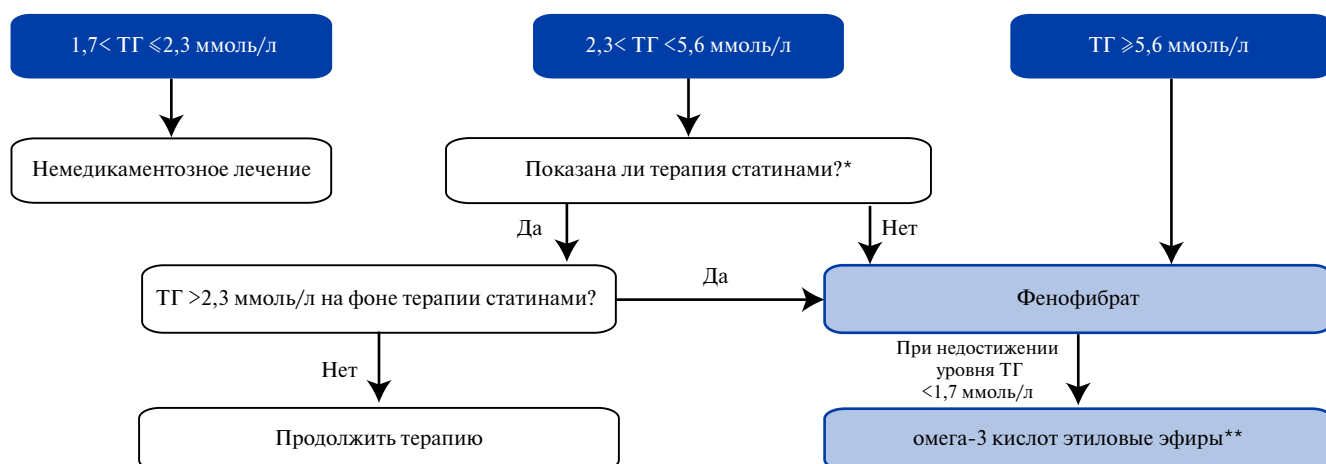


Рис. 2. Схема терапии гипертриглицеридемии [адаптировано из 36-39].

Примечание: * — с учетом клинического фенотипа пациента (наличие ГХС), ** — омега-3 полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза.

Рекомендации Совета экспертов по лекарственной терапии ГТГ

При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут.
Лекарственную терапию начинать у пациентов с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л
Статины являются препаратами первой линии терапии для снижения риска ССЗ у пациентов высокого риска с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией
У пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска с уровнем триглицеридов >2,3 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, к терапии следует добавить фенофибрат
При уровне ТГ ≥5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата
В случае непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

поддержали современные рекомендации по лечению липидных нарушений: дополнительно назначать препараты из группы фибратов пациенту, принимающему монотерапию статинами, при уровне ТГ >2,3 ммоль/л.

В рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016г и Национального общества по изучению атеросклероза 2017г приводятся следующие немедикаментозные методы снижения ТГ: снизить избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)), уменьшить потребление алкоголя (пациентам с ГТГ следует пол-

ностью воздержаться от приема алкоголя), увеличить регулярную физическую активность (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), снизить потребление углеводов, соли (до 5 г/день), увеличить потребление омега3-ПНЖК, снизить потребление моно- и дисахаридов, трансжиров (<1% от общего потребления) и насыщенных жиров (<10% от общего потребления), заменить насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными [16, 17]. Стратегия ведения пациентов со смешанной дислипидемией представлена ниже (рис. 1)

На основании выработанной совместной позиции, Совет экспертов предлагает уточнить медикаментозные методы снижения уровня ТГ, представленные в рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена ESC/EAS 2016г и НОА 2017г, а именно: возможность назначения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2-4 г/сут. при отсутствии эффекта немедикаментозной терапии при уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л, а также при непереносимости фенофибрата или при недостижении целевого уровня ТГ <1,7 ммоль/л, целесообразность добавления фенофибрата к терапии статинами у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска, уточнить, определить фенофибрат как препарат первой линии при уровне ТГ ≥5,6 ммоль/л (табл. 2).

Препаратами 2-ой линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 (Омакор). Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8 тыс. пациентов, доказавшее влияние омега-3 ПНЖК на твёрдые конечные точки [31]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ ≥2,3 ммоль/л и <5,6 ммоль/л, достигнутый

целевой уровень ЛНП $>1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая кислота 4 г/сут.) в сравнении с плацебо.

Таким образом, схему лечения ГТГ можно представить следующим образом (см. рис. 2).

Комбинированная терапия смешанной дислипидемии статинами и фенофибратом давно вошла в клиническую практику и рекомендована международными и российскими ассоциациями [16, 17]. В клинических исследованиях эффективность фенофибрата оценивалась в комбинации с симвастатином [27], розувастатином [40, 41], аторвастатином [40] и правастатином [42, 43]. Использование комбинации фенофибрата и статинов позволило в 5 раз чаще достигать ЦУ ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ТГ по сравнению с монотерапией статинами в средних дозах [44].

Ввиду целесообразности использования комбинированной терапии, особого внимания заслуживают данные по безопасности совместного применения статинов и фенофибрата. Фенофибрат является единственным препаратом данной группы, который можно комбинировать со статинами. Фенофибрат, в отличие от статинов, метаболизируется под действием уридинглюкуронилтрансферазы (UGT), без участия цитохромов и пути их метаболизма не пересекаются. Ввиду этого, совместное использование фенофибрата с различными статинами не приводит к повышению их плазменной концентрации и площади под кривой концентрация-время (C_{max} и AUC) [29]. Известно, что комбинированная терапия не приводит к риску возникновения миозита или рабдомиолиза в сравнении с монотерапией статинами [27, 29]. В исследовании ACCORD-Lipid использование комбинации симвастатина и фенофибрата в течение 4,7 лет не проводило к увеличению риска миозита или рабдомиолиза по сравнению с симвастатином [27]. По данным службы фармаконадзора FDA, частота развития рабдомиолиза при применении комбинации статин-фибрат составляет 0,58 на 1 млн пациентов. В клинических исследованиях у 3-4% пациентов возможно повышение уровня печеночных ферментов выше трех норм [29].

Следует отметить, что комбинированная терапия фенофибратом и различными статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) используется в течение достаточно длительного периода времени, и соотношение «риск-польза» применения этой комбинации безусловно является позитивным для пациентов с ГТГ [14, 29].

Заключение

При уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л к лечению следует добавить фенофибрат или омега-3 кислот этиловые эфиры 90. ГТГ наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью, СД 2 типа, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем. ГТГ существенно дополняет механизмы, влияющие на атерогенез, которые не могут быть в полной мере устранены с помощью статинов и эзетимиба. Совету экспертов представляется целесообразным повышение осведомленности практикующих врачей о роли ГТГ в патогенезе атеросклероза, важности оценки уровня ТГ у пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском в рутинной практике врачей первичного звена (врачи общей практики, кардиологи, терапевты, эндокринологи) и о возможных вариантах терапии. Последние данные об уровне ТГ в качестве независимого фактора риска ССЗ наряду с ЛНП и ОХ могут способствовать дальнейшему изучению методов коррекции ГТГ. Фенофибрат является основным препаратом в стратегии снижения уровня ТГ в дополнение к терапии статинами у пациентов с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л. Препаратами 2-ой линии для снижения уровня ТГ являются омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г.

Заключение. Стратегия ведения пациентов с ГТГ

— У пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным риском развития ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений требуется измерить уровень ТГ натощак;

— Необходимо рассмотреть возможные причины ГТГ и оценить общий сердечно-сосудистый риск;

— Достичь целевых значений уровня ЛНП в соответствии с категорией риска; для снижения ЛНП предназначены статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9;

— Достичь целевого уровня ТГ $<1,7$ ммоль/л; уменьшение уровня ТГ является важной составляющей снижения сердечно-сосудистого риска;

— При уровне ТГ 1,7-2,3 ммоль/л следует проводить немедикаментозную терапию;

— При уровне ТГ $>2,3$ ммоль/л необходимо назначить фенофибрат для их коррекции;

— При уровне ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л фенофибрат является препаратом выбора для предупреждения развития панкреатита;

— В случае непереносимости фенофибрата или недостижении целевого уровня ТГ $<1,7$ ммоль/л целесообразно использовать омега-3 кислот этиловые эфиры 90 в дозе 2-4 г/сут.

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

Литература/References

- WHO newsletter. Cardiovascular diseases [cited by Apr 20, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):810-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.020.
- Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1161-70. doi:10.1016/S0735-1097(03)00951-3.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):849-57. doi:10.1016/S0140-6736(04)16980-8.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2831-40. doi:10.1093/eurheartj/ehs289.
- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euroheart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332(7536):262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
- Taylor J. SWEDEHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind. *Eur Heart J*. 2009;30:2165-73.
- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992;70(19):3H-9H. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-G.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10. doi:10.1056/NEJMoa064278.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):757-63. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*. 2015;19:1-12. doi:10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
- Grundey SM, Becker D, Clark LT, et al. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
- Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis, Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22 (In Russ.). Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений метаболизма липидов для профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2013;2(8):655-66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J*. 2008;156(1):112-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.005.
- Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
- Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007;176(8):1113-20. doi:10.1503/cmaj.060963.
- Aguiar C. Atherogenic dyslipidaemia: the importance of its management in high risk patients. *Clin Invest Arterioscl*. 2017;29(Supl 2):2-8.
- Reaven GM, Chen YDL, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in an individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
- Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33. doi:10.1001/jama.294.3.326.
- International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidaemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):29-60.
- The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89-94. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.
- Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42(1):39-64. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
- Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121-53. doi:10.2165/00003495-200767010-00013.
- Fehler MD, Caslake M, Foxton J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:395. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<395::AID-DMRR65>3.0.CO;2-N.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Mark L, Dani G, Fazekas O, et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1541-8. doi:10.1185/030079907X199817.
- DAIS investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10. doi:10.1016/S0140-6736(00)04209-4.
- THE FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- Wierzbicki AS. FIELD of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):442-9. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00882.x.
- AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
- Ballantyne CM, Jones PH, Kelly MT, et al. Long-term efficacy of adding fenofibric acid to moderate-dose statin therapy in patients with persistent elevated triglycerides. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:59-67. doi:10.1007/s10557-011-6280-1.
- Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc*. 2010;10(3):175-86. doi:10.2165/11533430-000000000-00000.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787-92. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.005.
- Farnier M, Steinmetz A, Retterstol K, et al. Fixed-dose combination fenofibrate/ pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33(1):1-12. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.006.
- Jones PH, Cusi K, Davidson MH, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low- or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(2):73-84. doi:10.2165/10061630-000000000-00000.

Этико-медицинская и конституционно-правовая точки зрения на значение госпитализации пациента с неотложной сердечно-сосудистой патологией

Нестеров С. С.^{1,2}, Таратухин Е. О.¹, Часовских Г. А.^{1,2}

В статье рассматриваются конституционно-правовая, этический и медицинский аспекты госпитализации пациентов при жизнеугрожающем сердечно-сосудистом событии. Само по себе медицинское состояние является сложным биологическим событием со множеством непредсказуемых аспектов собственного течения, а при медицинском вмешательстве — ещё и с учётом нежелательных явлений и реакций. Врач как центральный субъект оказания помощи сталкивается с трудностями четырёх категорий: правовыми, организационными, медико-биологическими и этическими. Оказание медицинской помощи регламентируется статьёй 41 Конституции Российской Федерации и ведомственными актами системы здравоохранения. Реализацией данного права фактически занимается врач, включённый в систему здравоохранения. В статье на примере вынесенного приговора по факту осложнённого течения острого коронарного синдрома показана многосложность медицинской ситуации, затрагиваются вопросы ответственности врача.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):52–56
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-52-56

Ключевые слова: медицинская этика, пациентоориентированность, неотложная помощь, правовые аспекты здравоохранения, юридическая ответственность, психосоциальные факторы риска, судебная практика, Конституция РФ, Конституционный суд РФ.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия.

Нестеров С. С. — магистр права, преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, аспирант, ORCID: 0000-0002-7457-4213, Таратухин Е. О.* — к.м.н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, Master of Arts, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, ORCID: 0000-0003-2925-0102, Часовских Г. А. — преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, магистр философии, аспирант, ORCID: 0000-0001-5405-2875.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 27.07.2019
Рецензия получена 12.08.2019
Принята к публикации 19.08.2019



Constitutional guarantee of the right to health and the practice of medical care: legal positions of the judicial authorities in cases related to cardiovascular pathology

Nesterov S. S.^{1,2}, Taratukhin E. O.¹, Chasovskiykh G. A.^{1,2}

The article discusses a number of situations related medical and constitutional aspects of cardiovascular medical care. The ability to prevent the negative consequences caused by diseases is not only a task of medicine as a scientific and practical field, but also a task of the Constitution of the Russian Federation. Article 41 of the Constitution of the Russian Federation establishes the protection of human life and health as one of the main tasks of the state. Medical and civil aspects of the methods for preventing diseases and its consequences are shown. An integrated approach to the analysis of this problem contributes not only to the systematization of knowledge and experience in this field, but also helps to implement the definition of health of the World Health Organization.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):52–56
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-52-56

Key words: pulmonary embolism, stroke, medical ethics, patient orientation, judicial practice, Constitution of the Russian Federation, Supreme Court of the Russian Federation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia.

Nesterov S. S. ORCID: 0000-0002-7457-4213, Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102, Chasovskiykh G. A. ORCID: 0000-0001-5405-2875.

Received: 29.07.2019 Revision Received: 12.08.2019 Accepted: 19.08.2019

Врач — представитель медицины и представитель здравоохранения. Эти две категории следует разделять. Медицина — древняя культурная практика и частная наука, познающая мир определённым образом, чтобы затем влиять на него с определённой целью. Цель медицины — продление жизни человека с максимальным качеством. Это этическая сторона медицины, её суть. В отличие от медицины как таковой, здравоохранение — институт правовой. Здравоохранение исполняет задачи медицины, а также

задачи государства в области медицинских категорий. Важность института здравоохранения подтверждается, в частности, положениями статьи 41 Конституции Российской Федерации, гарантирующей право каждому на охрану здоровья и медицинскую помощь, а также статьёй 25 Всеобщей декларации прав человека, устанавливающей право каждого человека на медицинский уход и необходимое социальное обслуживание, необходимое для поддержания здоровья и благосостояния его самого и его семьи [1].

Таким образом, Российская Федерация, как главный субъект правоотношений, одной из своих приоритетных целей ставит исполнение задач медицины: сохранять и продлевать жизнь с максимальным качеством у всех граждан.

Правовая регламентация задач здравоохранения

Реализация задач здравоохранения ставит медицину в позицию регламентации и жёсткого контроля, то есть делает медицину частью правовой системы. Это подтверждается как соответствующей регламентацией со стороны федерального законодательства, так и принятыми отраслевыми нормативно-правовыми актами Правительства Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации и иными актами ведомств. Основопологающим нормативно-правовым актом в данной сфере является Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”, который устанавливает, что государство признает охрану здоровья граждан как одно из важнейших условий физического и психического развития. Медицинские организации обязаны признавать и соблюдать права граждан в сфере охраны здоровья.

Соответственно, отрасли права — конституционное, гражданское, административное, уголовное, а также принятые акты нормотворчества, становятся частью медицинского процесса, который по своей сути представляет собой процесс правоотношений врача (шире — медработника) и пациента (шире — и его представителей). Соотношение ответственности за качество реализации целей и специфики предмета медицины — включающего множество априори неучитываемых факторов, — ведёт к тому, что государственные гарантии сталкиваются со сложностями своего воплощения. Их осложняет также ресурсоёмкость современного здравоохранения: включение в процесс актуальных научных средств и знаний. Фактически медицина балансирует между предсказуемостью и непредсказуемостью, и такой баланс должен быть контролируемым и регламентируемым со стороны государства.

Всё вышесказанное в совокупности говорит о том, что правовая основа деятельности специалиста в анализируемой сфере выступает и в качестве меры защиты репутации врача, и как правовой инструмент, посредством обращения к которому врач может ощутить как собственную свободу и независимость, значимость принимаемого решения, так и ответственность за свою работу [2].

Позиция судебной системы по вопросам здравоохранения

О значимости человеческой жизни говорят как внутригосударственные, так и международные органы власти. В своем постановлении от 6 ноября

2014 года № 27-П Конституционный Суд Российской Федерации отметил, что, когда речь идет о смерти человека, не ставится под сомнение реальность страданий членов его семьи. Кроме того, “Это тем более существенно в ситуации, когда супруг или близкий родственник имеет подозрение, что к гибели его близкого человека привела несвоевременно или некачественно оказанная учреждением здравоохранения медицинская помощь”*. Европейский суд по правам человека в постановлении от 27 июня 2006г по делу “Быжиковский против Польши” подчеркнул, что возможные ошибки, допущенные в ходе оказания медицинской помощи и приобретенные в результате рассмотрения таких дел, должны немедленно обобщаться и доводиться до сведения медицинских работников для того, чтобы не допустить повторения подобных ошибок и повысить безопасность пациентов [3].

Существенную роль при квалификации деяния выполняют и постановления Пленума Верховного Суда Российской Федерации как одной из главных судебных инстанций. В частности, в постановлении Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 20 декабря 1994г № 10 “Некоторые вопросы применения законодательства о компенсации морального вреда” степень нравственных или физических страданий оценивается судом с учетом фактических обстоятельств причинения вреда, индивидуальных особенностей потерпевшего и других конкретных обстоятельств, свидетельствующих о тяжести перенесенных им страданий. Важнейшая роль в данном вопросе отведена Постановлению Правительства Российской Федерации от 17 августа 2007г № 522 “Об утверждении Правил определения степени тяжести вреда здоровью по признаку опасности для жизни человека”, устанавливающим критерии определения причинно-следственной связи между повреждениями, причинившими вред здоровью/смерть пациента и действиями врачей.

Клинико-правовой пример

В качестве частного случая, иллюстрации этико-правовых отношений в процессе реализации гарантий прав человека, предусмотренных статьей 41 Конституции Российской Федерации, с врачом как субъектом медицины и субъектом правовой системы — основным активным элементом и главным ответственным лицом (и в дальнейшем — возможным ответчиком), мы приводим пример из практики оказания помощи при сердечно-сосудистой патологии, а именно тяжё-

* Постановление Конституционного Суда РФ от 30.11.2016 № 27-П “По делу о проверке конституционности пункта 1 части 8 статьи 14 Федерального закона “О страховых взносах в Пенсионный фонд Российской Федерации, Фонд социального страхования Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования” и статьи 227 Налогового кодекса Российской Федерации в связи с запросом Кировского областного суда”. СПС “КонсультантПлюс”, локальная версия (дата обращения 22.07.2019).

лом сердечно-сосудистом событии — остром нарушении мозгового кровообращения.

Пример основан на материалах приговора Московского районного суда одного из областных центров РФ, апелляционном постановлении областного суда. Особенность этого дела в том, что “в результате некачественного оказания медицинских услуг, выражавшегося в ненадлежащем исполнении должностным лицом своих обязанностей вследствие недобросовестного отношения к службе”, пациент скончался.

Мужчина N. был госпитализирован в кардиодиспансер областного центра в связи с развившимся острым коронарным синдромом. Ему было введено тромболитическое средство, затем выполнена коронароангиография и затем — малоинвазивное вмешательство, после которых его состояние стабилизировалось. К вечеру, однако, у пациента появилась симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения. Поскольку в лечебном учреждении не было неврологической службы и необходимого диагностического оборудования, пациент по договорённости был переведён в областную больницу. Но когда пациента доставили и он был осмотрен неврологом, нейрохирургом, ему выполнили компьютерную томографию, в госпитализации было отказано. На момент исследований его неврологический статус был стабилен, показаний для нейрохирургического вмешательства не было. Ввиду регистрации пациента в одном из районов областного центра, было рекомендовано для дальнейшего лечения транспортировать его в городскую больницу. В частности, решение было аргументировано отсутствием койко-мест в областной больнице. В процессе транспортировки ухудшился неврологический статус пациента и несмотря на лечение в городской больнице он скончался.

В данном случае переплетены правовые, организационные, медико-биологические и этические аспекты.

С правовой и организационной точек зрения, во главу угла ставятся такие вопросы, как наличие причинно-следственной связи между соответствующими действиями врача и смертью пациента. Для юридической квалификации деяния значимы как действия врача (объективно необоснованная транспортировка больного), так и бездействие (неоказание необходимой медицинской, реанимационной помощи). То есть важно понимать, была ли оказана медицинская помощь в соответствии с нормами законодательства: верно, своевременно и в полном объеме.

С медико-биологической точки зрения, важно принимать во внимание наличие достаточного уровня квалификации врача, его опыт работы по оказанию медицинской помощи в сфере реанимации и интенсивной терапии лицам с расстройством жизненно-важных органов до стабилизации их деятельности.

Кроме того, соответствующие медицинские организации должны быть обеспечены необходимым количеством врачей, оборудованием и лекарственными средствами. При этом врач должен принять такие меры воздействия, которые не приведут к утяжелению заболевания, равно как и развитию его осложнений в том или ином виде. Понятны объективные сложности клинической диагностики состояния и выбора тактики ведения. Они обусловлены сложностью патологических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистого осложнения. Так, развитие тромботического и тромбоэмболического эпизода в артериальной системе зависит от баланса про- и антикоагулянтных систем [4], а дальнейшее течение ишемического события в том или ином бассейне может быть усугублено как в случае действий врача, так и в случае бездействия. При этом, действия основываются на полученной диагностической информации, которая может быть недостаточна по целому ряду причин — как сугубо медицинских, так организационных или проблем профессионализма.

С этической точки зрения, основополагающим вопросом является принятие решения об оказании медицинской помощи в строгом соответствии с существующими нормативами или же принятие решения об отказе в оказании медицинской помощи. В подобной ситуации перед врачом ставятся вопросы: имеет ли он право на оказание медицинской помощи пациенту, если при этом отсутствуют свободные койко-места в центре оказания медицинской помощи; уполномочен ли он госпитализировать пациента в случае отсутствия необходимых юридических документов, если существует вероятность (даже низкая) смерти такого пациента? Вправе ли врач принимать решение о транспортировке больного, если это тем или иным образом увеличит срок от начала развития осложнения до оказания специализированной медицинской помощи? На все эти достаточно спорные, но в то же время важные вопросы в праве и в медицине нет однозначного ответа, а трактуемые этически действия при неблагоприятном течении заболевания могут поставить вопрос о причинении вреда здоровью. При наличии определенных сомнений врач вынужден принимать решение в соответствии со своими представлениями о профессиональном долге, однако же в случае наличия сомнений в том или ином исходе ситуации стороны правоотношений в каждом конкретном случае вправе обратиться в суд.

Нельзя не отметить и аспекты коммуникации врачей с близкими пациента, врачей и других медработников друг с другом. По материалам дела, в свидетельских показаниях подчёркиваются высказывания наподобие “жалуйтесь хоть Президенту”, “а со мной договаривались?”, “слишком много документов придётся оформлять”, услышанные близкими пациента.

Имеют значение и комментарии одними медработниками действий других. В процессе маршрутизации пациента, при возникновении сложностей с оказанием помощи, зачастую именно коммуникация оказывается тем фактором, который формирует в сознании близких пациента (особенно, в случае развития осложнений или летального исхода) картину оказания помощи [5]. В итоге именно неконструктивная коммуникация может стать пусковым фактором судебного иска.

В рассматриваемом деле ответственный врач-реаниматолог отказала пациенту в оказании медицинской помощи, поскольку он имел регистрацию в ином субъекте федерации, в медицинском центре отсутствовало свободное койко-место, а необходимый специалист (врач-нейрохирург) находился в другой медицинской организации. Было принято решение о транспортировке пациента, что привело к ухудшению его состояния, в результате чего по прошествии времени тот скончался. В ходе судебного заседания было установлено, что лечащий врач имел возможность оказать медицинскую помощь в конкретном медицинском учреждении (без транспортировки пациента), однако к выполнению своих служебных обязанностей анестезиолог-реаниматолог отнеслась небрежно, что и привело к смерти пациента. Суд признал лечащего врача виновной в причинении смерти по неосторожности и вынес меру уголовного наказания.

Все сказанное, разумеется, не говорит о том, что правовая позиция по конкретному кейсу универсальна, ультимативна и не подлежит корректировке. Обращаясь к вышеуказанному примеру, стоит отметить, что сторона-ответчик воспользовалась своим правом на обжалование судебного решения с целью вынесения оправдательного приговора (правда, безуспешно: апелляционные инстанции оставили вердикт суда первой инстанции без изменения, заявленные требования — без удовлетворения).

Этический анализ

Этический анализ может оказаться полезным инструментом в разрешении таких спорных вопросов. Для подкрепления врачебной интуиции возможно применение ряда этических алгоритмов, не отвлекаясь теоретических, а вполне прикладных. Совокупность действий в этой и любой подобной ситуации можно представить себе уравнением, где замещением переменных можно получить результаты от условной “1” (100%), в случае, когда пациент полностью выздоравливает, к “0”, представляющему летальный исход. Промежуточные результаты могут быть своего рода оценкой благополучия и здоровья пациента. От врача требуется максимизировать результат уравнения в имеющихся условиях. Одними из главных переменных уравнения будут условия

определенности/неопределенности и риска. Очевидно, что условия неопределенности влекут увеличение оценки риска и исключают возможность установления врача на однозначно оптимистичный сценарий как отправную точку выбора лучшего решения. Максимально возможная минимизация риска в условиях неопределенности — одна из приоритетных задач лечащего врача.

В приведенной ситуации не-госпитализации пациента с последующим иском мы имеем совпадение целого ряда ошибок в ситуации принятия решения врачом. Во-первых, ситуация, по всей видимости, была ошибочно воспринята как ясная и определенная. Во-вторых, налицо недооценка рисков: сердечно-сосудистая патология априори имеет повышенную опасность для жизни пациента. Это требует от врача перепроверять собственные убеждения в том, что пациенту ничего не угрожает, а не надеяться на благополучный сценарий.

В данном контексте можно видеть, что *деонтологический императив* заботы о жизни пациента — врачебный долг, вполне сочетается с аналитическим подходом к оценке ситуации. Понимание ребенком простых моральных функций возникает раньше рационального мышления, что говорит в пользу возможности предустановленного понимания моральных концептов, а значит и более оперативной их воспроизводимости и согласования, нежели при рациональном рассуждении. Другими словами, этические решения принимаются интуитивно, но могут быть и результатом анализа.

Пытаться перевести трудные этические решения на язык математики в случае острой патологии конечно, необязательно. Но если закрепить ключевые пункты, заранее правильно их сформулировать и дополнить качественной рационализацией, можно значительно уменьшить число повлекших смерть пациента неверных этических решений и стратегий взаимодействия с ним. Подобное предположение закрепляется тем, что летальные исходы и осложнения всё-таки являются не результатом злого умысла, а следствием особенностей поведения психически здоровых и скорее всего рациональных врачей, сделавших в силу разных причин неверные акценты в оценке ситуации.

Таким образом, несмотря на безусловную необходимость понимания правовых аспектов медицины, в случае экстренных ситуаций грамотно выстроенное чувство быстрого анализа ситуации может выступать эффективным и даже самостоятельным предохранителем от опасных решений.

Заключение

“Причинение смерти по неосторожности” представляет собой наихудший вариант разрешения ситу-

ации при оказании медицинской помощи и с медицинской, и с юридической, и с этической точки зрения. По этой причине необходимо не только учитывать существующие юридические нормативы регламентации оказания медицинской помощи, но и личностные представления о долге, чести, совести, правильном и неправильном [6]. Они могут оказаться в сложном противоречии. О важности оказания медицинской помощи и ценности человеческой

жизни говорится не только в федеральном и региональном законодательстве, но и напрямую в Конституции Российской Федерации. А это лишь подтверждает ключевую ценность для общества тех решений, которые каждый день принимаются врачом.

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

Литература/References

1. Vitruk NV. Constitutional judgement. Judicial-constitutional law and process. 2010;3:436-40. (In Russ.) Витрук Н.В. Конституционное правосудие. Судебно-конституционное право и процесс. 2010;3:436-40.
2. Evseev AP. Psychology of the constitutional legal process: monograph. 2013;172-3. (In Russ.) Евсеев А.П. Психология конституционного судопроизводства: Монография. 2013; 172-3. ISBN 978-966-2740-30-1
3. Krapivkina OA. About personalized character of modern judicial discourse. Messenger of Irkutsk state linguistic university. 2010;4:27-34. (In Russ.) Крапивкина О.А. О персонализированном характере современного юридического дискурса. Вестник Иркутского государственного лингвистического университета. 2010;4:27-34.
4. Buy MZ, Levedeva AYU, Gordeev IG, et al. Heart rate variability and hemostatic parameters in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2013;18(5):6-11. (In Russ.) Буй М.З., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. и соавт. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2013;18(5):6-11. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-6-11
5. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol. 2014;19(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход к работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;19(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
6. Pokrovsky IA. The main problems of civil law. 2003; 96 p. (In Russ.) Покровский И.А. Основные проблемы гражданского права. 2003; 96 с. ISBN 5-89398-015-8.

Конституционная гарантия права на здоровье и практика медицинской помощи: правовые позиции органов судебной власти по делам, связанным с сердечно-сосудистой патологией

Нестеров С. С.^{1,2}, Таратухин Е. О.¹

В статье рассматривается ряд ситуаций, связанных с оказанием помощи при заболеваниях системы кровообращения, в медицинском и конституционно-правовом аспекте. Умение предупреждать негативные последствия в результате заболеваний — задача не только медицины как научно-практической области, но и задача Конституции Российской Федерации, статья 41 которой устанавливает охрану жизни и здоровья человека в качестве одной из главных задач государства. Показаны медицинские и гражданско-правовые аспекты способов предупреждения заболеваний и последствий их развития. Комплексный подход к анализу данной проблемы способствует не только систематизации знаний и опыта работы в данной сфере деятельности, но помогает претворению в жизнь определения здоровья Всемирной организации здравоохранения.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):57–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-57-60>

Ключевые слова: лёгочная эмболия, инсульт, врачебная этика, пациентоориентированность, судебная практика, Конституция РФ, Верховный суд РФ.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия.

Нестеров С. С. — магистр права, преподаватель кафедры биозтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, аспирант, ORCID: 0000-0002-7457-4213, Таратухин Е. О.* — к.м.н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, Master of Arts, зав. кафедрой биозтики и международного медицинского права ЮНЕСКО, ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 cardio03@list.ru

Рукопись получена 29.07.2019

Рецензия получена 12.08.2019

Принята к публикации 19.08.2019



Constitutional and ethical medical points of view on the importance of hospitalization of a patient with emergency cardiovascular pathology

Nesterov S. S.^{1,2}, Taratukhin E. O.¹

The article discusses the constitutional, ethical and medical aspects of hospitalization of patients with a life-threatening cardiovascular event. In itself, a medical condition is a complex biological event with many unpredictable aspects of its own course and adverse events and reactions in case of medical intervention. A doctor, as the central subject of medical care, faces four categories of difficulties: law, organizational, biomedical and ethical. Medical care is regulated by both article 41 of the Constitution of the Russian Federation and departmental acts of the health care system. Actually, doctor as a part of the healthcare system implement this right. The article provides an example of delivered judgment regarding complicated course of acute coronary syndrome. It shows the complexity of the medical situation, that regards the issues of doctor's legal liability.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):57–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-57-60>

Key words: medical ethics, patient orientation, emergency care, legal aspects of healthcare, legal liability* psychosocial risk factors, judicial practice, Constitution of the Russian Federation, Constitutional Court of the Russian Federation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia.

Nesterov S. S. ORCID: 0000-0002-7457-4213, Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Received: 27.07.2019 **Revision Received:** 12.08.2019 **Accepted:** 19.08.2019

Сердечно-сосудистые заболевания, будучи главной причиной смертности в мире, развиваются как правило без выраженной клинической картины, медленно, исподволь, и нередко их дебютом становится острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда или тромбоэмболия лёгочной артерии, не говоря уже о внезапной сердечной смерти. От системы здравоохранения требуется способность влиять на такого рода патологию (так называемые неинфекционные болезни) или хотя бы на тяжёлые её осложнения. Тем не менее, и первичная профилактика, и лечение, и вторичная профилактика могут проводиться недостаточно эффективно.

В целях предотвращения негативного развития событий со стороны законодателя было принято множество нормативных актов в сфере здравоохранения, подлежащих немедленному исполнению. Такое положение вещей главным образом связано с тем, что Конституция Российской Федерации (РФ), а именно — статья 41, напрямую закрепляет одним из своих приоритетов охрану жизни и здоровья человека, улучшение качества его существования [1]. В то же время, в части правовой регламентации остается множество вопросов, вытекающих из конкретных юридических фактов в данной сфере. Зачастую ответы на такого рода вопросы формируются в судебной практике, в ходе рассмотрения кон-

кретных дел. Одной из особенностей рассмотрения дел, связанных с оказанием помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, является отсутствие медицинских познаний у представителей судебного сообщества (из этого вытекает и недостаток опыта рассмотрения такого рода дел). Такое положение вещей зачастую приводит к тому, что заинтересованные стороны по делу вынуждены обращаться в вышестоящие судебные инстанции, вплоть до Верховного Суда РФ, а в случае, если имеется сомнение в соответствии той или иной применяемой нормы закона статье 41 Конституции РФ (либо иному конституционно-правовому предписанию), соответствующая сторона имеет право обратиться в Конституционный Суд РФ (пройдя при этом все ступени национальной судебной защиты: суд первой инстанции, апелляция, кассация, надзор, и, если имеет место, по новым либо вновь открывшимся обстоятельствам). Важно понимать, что суды разных инстанций могут прийти к совершенно противоположным выводам по одной и той же проблеме, и тогда возникшую правовую коллизию вынужден будет разрешить Верховный Суд РФ [2].

Судебная практика

В определении № 69-КГ18-22 от 25 февраля 2019г Верховный Суд РФ во главу угла поставил задачу разобраться в том, что потерпевшему по данному делу был поставлен неверный диагноз, вследствие чего суды разных инстанций вынесли вступающие в противоречие друг с другом решения (данные взяты из открытых источников).

Пострадавший обратился в 2017г в Мегинскую районную больницу № 1 Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, где ему был поставлен диагноз: острый бронхит с бронхообструкцией средней степени тяжести. Спустя несколько часов, в тот же день он скончался. В медицинском свидетельстве о смерти в качестве причины смерти была установлена легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце. Согласно карте разбора летального случая в профильном отделении данной больницы смерть данного пациента наступила в результате массивной тромбоэмболии, установлены также дефекты оказания медицинской помощи пациенту (несвоевременное обследование, неадекватное лечение), сделан вывод о том, что недостаточность обследования обусловлена недостаточным клиническим опытом молодого врача. В ходе работы экспертной комиссии по данному делу было установлено, что пациенту не было выполнено рентгеновское исследование органов грудной клетки, скудно собран анамнез; не выявлены признаки тромбофлебита, не проведены рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография [3]. В результате работы экспертной

комиссии по профилям “кардиология”, “сердечно-сосудистая хирургия”, “терапия”, “анестезиология-реаниматология” был сделан вывод о том, что смерть пациента была условно предотвратима.

В ходе изучения материалов судебно-медицинской экспертизы суд первой инстанции пришел к выводу, что данному пациенту медицинская помощь была оказана несвоевременно и некачественно, имелись недостатки ведения медицинской документации, в медицинской карте отсутствовали данные о том, какие ему были введены медицинские препараты; причиной смерти явился тромбофлебит глубоких вен левой нижней конечности с отрывом тромба от стенки вены и развитием тромбоэмболии легочной артерии, развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Дополнительно судом первой инстанции было установлено, что пострадавший на момент клинической смерти лежал на полу, что причинило его супруге нравственные страдания. В итоге суд первой инстанции вынес решение в пользу супруги данного пациента и обязал медицинское учреждение выплатить штраф.

Данное решение было обжаловано в апелляционном порядке. Суд апелляционной инстанции отменил решение суда первой инстанции, мотивировав тем, что отсутствует причинно-следственная связь между действиями медицинских работников данного медицинского учреждения и последствиями в виде смерти пациента, которая наступила в результате отека легких, массивности тромбоэмболов. Суд апелляционной инстанции также посчитал, что суд первой инстанции вышел за пределы своих полномочий, то есть разрешил требование, которое истцом (женой пациента) не было заявлено. Впоследствии рассмотрение данного дела перешло в Судебную коллегия по гражданским делам Верховного Суда РФ. Верховный суд посчитал, что выводы суда апелляционной инстанции были основаны на неправильном толковании и применении норм права, а также были сделаны с существенным нарушением процессуальных норм. В своем определении Верховный Суд напрямую сослался на нарушение нормы статьи 41 Конституции РФ со стороны медицинского учреждения, а решение об отказе в удовлетворении требований истицы о компенсации морального вреда было вынесено без учета нормативных положений Федерального закона от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”.

Поскольку представители рассматриваемого медицинского учреждения не явились на судебное заседание в Верховном Суде, не были опровергнуты выводы суда первой инстанции и судебно-медицинской экспертизы; кроме того, было отмечено, что данные выводы не были опровергнуты и судом апелляционной инстанции. Верховный Суд оставил в силе

решение суда первой инстанции и отменил решение суда апелляционной инстанции по данному делу*. Таким образом, при соединении медицинских и правовых, в том числе, процессуальных, аспектов суды разных инстанций выносили противоположные решения.

Важно иметь в виду, что в своих определениях, постановлениях, решениях суд вправе конкретизировать те или иные вопросы (понятия), вытекающие из существа судебного разбирательства (при этом нужно отметить, что единственным органом, наделенным правом выносить позицию по делам о толковании, является Конституционный Суд). Так, в частности, любопытен случай, рассмотренный Верховным судом Российской Федерации 21 марта 2017г по делу № 18-КГ17-27**. В ходе рассмотрения данного дела было установлено, что истец и страховая компания в 2015г заключили договор страхования от несчастных случаев. Через три месяца у истца развился ишемический инсульт и ему в итоге была установлена I группа инвалидности. Страховая компания отказалась от выплат, мотивировав тем, что инвалидность ему была установлена в результате общего заболевания, а такое событие не является страховым случаем. В результате рассмотрения материалов дела Верховный Суд пришел к выводу, что инсульт — это заболевание, вызванное внешними факторами, происходящее внезапно, непредвиденно и помимо воли больного, а потому такое заболевание является страховым случаем. Кроме того, судом было отмечено, что, в силу положения пункта 44 постановления Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 28 июня 2012г № 17 “О рассмотрении судами гражданских дел по спорам о защите прав потребителей” суд исходит из предположения об отсутствии у потребителя (пациента) специальных знаний о свойствах и характеристиках оказываемой услуги (в противном случае могут иметь место “неправильные медицинские манипуляции”).

Необходимо учесть, что отдельные варианты нарушения мозгового кровообращения могут иметь тяжёлые последствия не только для физического состояния человека, но и влиять на его правовой статус. Так, в 2017г в Заводской районный суд г. Орла обратилась истица N. о признании гражданско-правовых сделок ее сестры M., недействительными, а саму M. признать недееспособной. Заявленные требования были мотивированы тем, что в период 24.06.2014г по 04.08.2014г M. тяжело болела, проходила лечение по поводу геморрагического инсульта, внутримозгового кровоизлияния в левое полушарие

головного мозга, с прорывом крови в желудочки. Сразу после проведения медицинских процедур и выписки из медучреждения M. заключила несколько гражданско-правовых сделок. В результате проведенной экспертизы был установлен диагноз M.: “геморрагический инсульт; рецидивирующее внутримозговое кровоизлияние в левое полушарие головного мозга с прорывом в желудочки; субдуральное кровоизлияние в левом полушарии головного мозга; ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз”. В ходе проведенных исследований медицинскими экспертами было установлено, что вследствие такой болезни у M. наступило органическое расстройство личности, снижение интеллекта; стали наблюдаться отклонения в поведении, неопрятность в одежде, быту. Все эти факторы в совокупности привели к выводу о том, что на момент заключения гражданско-правовых сделок M. обладала столь значительным расстройством психики, что лишало ее способности понимать значение своих действий и руководить ими. Кроме того, представителями судебно-медицинской экспертизы было отмечено, что M. совершила гражданско-правовую сделку уже через 2 недели после выписки из больницы, в то время как последствия в психике вследствие такого заболевания сохраняются в острый период перенесенного инсульта не менее шести месяцев, при полноценной реабилитации. Таким образом, заявленные требования суд удовлетворил***.

Данная ситуация иллюстрирует важнейшее положение для медицины, зафиксированное косвенно в определении здоровья Всемирной организации здравоохранения, — о биопсихосоциальном устройстве человека. Биологические события — заболевания тела имеют последствия для социального человека. Развитие данного факта выражается и в правовой сфере: изменении правового статуса человека ввиду появления той или иной патологии. И важно понимать, что ключевым фактором для принятия правовых решений становятся формулировки врачей — экспертов в медицинской (медико-биологической) части ситуации. Междисциплинарность работы с пациентом, уже хорошо понятная в свете пациентоориентированности, в свете психосоциальных факторов риска, распространяется и в правовую сферу [4]. Первый приведённый пример, в начале статьи, также указывает на данное соотношение: “нравственные страдания” близких больного, которые были вызваны процессом оказания помощи фактически в медико-биологической области (реанимация), становятся элементом решения суда.

* Официальный сайт Верховного суда Российской Федерации. URL: http://www.vsr.ru/stor_pdf.php?id=1748488

** Определение Верховного суда Российской Федерации от 21 марта 2017 года по делу № 18-КГ17-27. Справочная система “КонсультантПлюс”, локальная версия (дата обращения 21.07.2019).

*** Решение Заводского районного суда г. Орла от 8 июня 2017 г. по делу № 2-321/2017. Справочная система “КонсультантПлюс”, локальная версия (дата обращения 21.07.2019).

Заключение

В итоге можно сделать вывод о том, что вопрос регулирования качества жизни и здоровья граждан является одним из наиболее важных не только для законодателя, но и для органов судебной власти. В особенности это касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, что подтверждается как количеством рассмотренных по данному вопросу дел, так и регулярными ситуациями рассмотрения в каждой судебной инстанции. Существенная нагрузка судов по данной категории дел свидетельствует о наличии разногласий между сторонами (как правило, пациен-

том и медицинским учреждением), не урегулированных по общему правилу, а кроме того, о неоднозначности трактовки оказанной помощи в той или иной области медицины. Неоднозначность медико-биологических процессов, клинических ситуаций, с одной стороны, и принципиальная однозначность, необходимая в правовой системе, вступают в сложные отношения, требующие внимания и врачей, и юристов.

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

Литература/References

1. Vitruk NV. Constitutional judgement. Judicial-constitutional law and process. 2010;3:436-40. (In Russ.) Витрук Н.В. Конституционное правосудие. Судебно-конституционное право и процесс. 2010;3:436-40.
2. Vereschagin A. The individual opinions in Russian courts. Comparative constitutional review. 2006;4(57):165-75. (In Russ.) Верещагин А. Особые мнения в российских судах. Сравнительное конституционное обозрение. 2006;4(57):165-75.
3. Bokarev IN, Lusov VA, Kirienko AI, et al. Venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. Russ J Cardiol. 2011;16(4):5-12. (In Russ.) Бокарев И.Н., Люсов В.А., Кириенко А.И. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий. Российский кардиологический журнал. 2011;16(4):5-12.
4. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol. 2014;19(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход к работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;19(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.

Феохромоцитома в сочетании с нейрофиброматозом 1 типа: описание клинического случая

Енисеева Е. С.^{1,2}, Протасов К. В.¹, Власюк Т. П.³, Токарева Т. П.³, Белых Д. В.⁴

Представлен клинический случай феохромоцитомы в сочетании с нейрофиброматозом 1-го типа у мужчины, поступившего в кардиологическое отделение с клиникой острого коронарного синдрома на фоне гипертонического криза. Криз осложнялся ишемией миокарда, миелоидной лейкомоидной реакцией, гипергликемией и острым почечным повреждением. Феохромоцитома верифицирована при исследовании метаболитов катехоламинов в крови и гистологически. Проведена хирургическая адреналэктомия.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):61–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-61-63>

Ключевые слова: феохромоцитома, нейрофиброматоз 1 типа, гипертонический криз.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ²ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск; ³ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая боль-

ница, Иркутск; ⁴ГБУЗ Иркутское областное патологоанатомическое бюро, Иркутск, Россия.

Енисеева Е. С. — к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-9069-3570, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Власюк Т. П. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-5047-1893, Токарева Т. П. — врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ORCID: 0000-0001-9307-6378, Белых Д. В. — врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-2473-2121.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОКС — острый коронарный синдром, NF1 — нейрофиброматоз 1-го типа.

Рукопись получена 23.03.2019

Рецензия получена 15.05.2019

Принята к публикации 25.05.2019



Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: a clinical case

Eniseeva E. S.^{1,2}, Protasov K. V.¹, Vlasjuk T. P.³, Tokareva T. P.³, Belykh D. V.⁴

A clinical case of pheochromocytoma in combination with neurofibromatosis type 1 is presented in a man admitted to the cardiology department with acute coronary syndrome on the background of hypertensive crisis. The crisis was complicated by myocardial ischemia, myeloid leukemoid reaction, hyperglycemia and acute renal damage. Pheochromocytoma was verified by blood metabolites of catecholamines test and histological method. Surgical adrenalectomy was performed.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):61–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-61-63>

Key words: pheochromocytoma, neurofibromatosis type 1, hypertensive crisis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk; ⁴Irkutsk Regional Pathoanatomical Bureau, Irkutsk, Russia.

Eniseeva E. S. ORCID: 0000-0002-9069-3570, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Vlasjuk T. P. ORCID: 0000-0002-5047-1893, Tokareva T. P. ORCID: 0000-0001-9307-6378, Belykh D. V. ORCID: 0000-0002-2473-2121.

Received: 23.03.2019 **Revision Received:** 15.05.2019 **Accepted:** 25.05.2019

Феохромоцитома — опухоль мозгового вещества надпочечников, продуцирующая катехоламины. Ежегодно выявляется 3–6 новых случаев заболевания на 1 млн населения. Распространенность среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 0,5–2%. До 30–40% феохромоцитом могут иметь генетическую причину развития. К наследственной относится феохромоцитома, ассоциированная с нейрофиброматозом 1-го типа (NF1) [1]. NF1 представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, кожными проявлениями которого являются множественные пигментированные пятна цвета «кофе с молоком» и нейрофибромы. Генетический дефект при NF1 локализуется в 17-й хромосоме (17q11.2). Ген кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста. Встречаемость 1 на 3 тыс. детей. Феохромоцитома диагностируется у 0,1–5,5% пациентов

с NF1, однако при сочетании NF1 с АГ частота возрастает до 20–56% [2, 3].

Мы представляем случай феохромоцитомы и NF1 у больного с гипертоническими кризами и подозрением на острый коронарный синдром (ОКС).

Пациент П., 62 лет, в марте 2018г поступил в кардиологическое отделение Иркутской областной клинической больницы с жалобами на интенсивную боль за грудиной, дрожь в теле, потливость, головную боль, повышение артериального давления (АД) с диагнозом ОКС. В течение 6 лет беспокоят гипертонические кризы с подъемом АД до 220/120 мм рт.ст. 1 раз в 1–2 месяца. Не обследовался, постоянно гипотензивные препараты не принимал. Больной отмечает пятна на коже с детства, опухолевые разрастания на коже с молодого возраста, однако диагноз NF1 ранее не выставлялся.



Рис. 1. Множественные нейрофибромы кожи у пациента П.



Рис. 2. Электрокардиограмма пациента П. в 12 отведениях.



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости пациента П.

Примечание: аксиальный срез. Стрелками указана опухоль левого надпочечника.

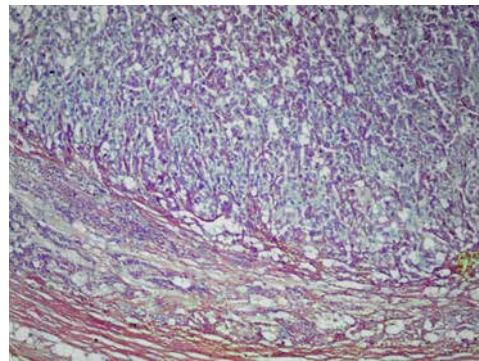


Рис. 4. Микрофотография фрагмента опухоли надпочечника.

Примечание: окраска гематоксилин-эозин, x40.

При поступлении состояние тяжелое. Частота сердечных сокращений 92 в мин, АД 164/100 мм рт.ст. Кожные покровы влажные. На коже туловища — нейрофибромы (рис. 1). На ЭКГ нижнепредсердный ритм, элевация сегмента ST в отведениях III, aVF, депрессия ST в V₂-V₄ (рис. 2). Проведена экстренная коронароангиография. Патологии коронарного русла не выявлено. Тропонин Т при поступлении 0,12 мг/л, через сутки — 0,024 мг/л (0,01-0,17).

По данным эхокардиографии клапаны не изменены. Расчетное давление в правом желудочке 30 мм рт.ст. Размеры полостей сердца не увеличены. Фракция выброса левого желудочка 64%, межжелудочковая перегородка, задняя стенка левого желудочка не утолщены. Зоны гипо- и акинеза не выявлены. Тип наполнения левого желудочка ригидный.

В общем анализе крови на вторые сутки от поступления выявлен лейкоцитоз $29,2 \times 10^9$, нейтрофилов 90%. Через двое суток количество лейкоцитов снизилось до $7,9 \times 10^9$. При поступлении гликемия натощак составила 18,8 ммоль/л, через сутки — 3,8 ммоль/л без лечения. В день поступления уровень креатинина крови был 320 мкмоль/л, на 6-е сутки снизился до 100 мкмоль/л. Диурез не снижался.

Сочетание кожных признаков NF1 и осложненного гипертонического криза с транзиторным нейтрофильным лейкоцитозом и гипергликемией позволило предположить феохромоцитому.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости (рис. 3). В теле левого надпочечника выявлено неоднородное образование (гиподенсивное в центральных отделах 8 Ед.Н. и гиперденсивное по периферии 31 Ед.Н.) округлой формы размерами 37х38 мм, интенсивно

накапливающее контраст по периферии (до 72 Ед.Н.) с сохранением аваскулярных центральных отделов. Заключение: Объемное образование левого надпочечника (феохромоцитома?).

Показатели секреции метаболитов катехоламинов: метанефрин >900,00 пг/мл (≤ 120 пг/мл), норметанефрин 370,6 пг/мл (≤ 200 пг/мл). Содержание альдостерона, кортизола, адренокортикотропного гормона в крови, активность ренина плазмы в норме.

В мае 2018г пациенту выполнена левосторонняя адреналэктомия лапаротомным доступом. Протокол патолого-анатомического исследования операцион-

ного материала: надпочечник 32 г 8,0х4,5х4,0 см с четко отграниченной опухолью диаметром 4,0 см. Гистологически ткань надпочечника с узловой гиперплазией коркового вещества, опухоль построена из округлых, вытянутых и полигональных клеток с зернистой цитоплазмой, с формированием солидных, трабекулярных и альвеолярных структур, с обильной сетью сосудов синусоидного типа, с фокусами кровоизлияний, участками склероза, окружена капсулой. Заключение: Феохромоцитома надпочечника (рис. 4).

Клиническая картина феохромоцитомы разнообразна. Наличие кризов у больного с кожными проявлениями NF1 максимально повышает вероятность заболевания [1-3]. При феохромоцитоме возможны различные варианты поражения миокарда: прямое повреждение катехоламинами, ишемия и инфаркт 2 типа вследствие спазма коронарных артерий и повышения потребности в кислороде на фоне тахикардии и гипертонии, кардиомиопатия такоцубо [2, 4, 5]. Отсутствие патологии коронарных артерий при коронароангиографии позволило исключить ишемиче-

скую болезнь сердца. Отсутствие нарушений локальной сократимости на эхокардиографии противоречит кардиомиопатии такоцубо. Инфаркт миокарда 2 типа исключен по результатам исследования тропонина. Выраженный нейтрофильный лейкоцитоз при поступлении потребовал обсуждения инфекционного процесса, однако быстрое снижение лейкоцитов в динамике позволило связать его с феохромоцитомой [5]. Острое почечное повреждение, вероятно, было обусловлено выраженной вазоконстрикцией и ишемией почечной паренхимы на фоне гиперкатехоламинемии. Наши данные подтверждаются описанием единичных случаев острой почечной недостаточности, связанных с феохромоцитомой [6].

Таким образом, данный случай демонстрирует позднюю диагностику феохромоцитомы, несмотря на наличие кожных проявлений NF1 и гипертонических кризов.

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

Литература/References

1. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498.
2. Boulkina LS, Newton CA, Drake III AJ, et al. Acute myocardial infarction attributable to adrenergic crises in patient with pheochromocytoma and neurofibromatosis. *Endocr Pract.* 2007;13:269-73. doi:10.4158/EP.13.3.269.
3. Petrovska J, Kitanovska BG, Bogdanovska S, et al. Pheochromocytoma and Neurofibromatosis Type 1 in a Patient with Hypertension. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3(4):713-6. doi:10.3889/oamjms.2015.130.
4. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *JACC.* 2016;67(20):2364-74. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.543.
5. Mitsis A, Hadjilouka C, Skarpari M, et al. An unusual case of pheochromocytoma mimicking both acute coronary syndrome and central nervous system infection. Case report and literature review. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58:372-7. doi:10.1016/j.hjc.2016.12.008.
6. Yan-Sheng Jin, Mao-Xiao Fan Pheochromocytoma Characterizing Both Fever and Acute Renal Failure. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(5):617-8. doi:10.4103/0366-6999.200543.

Выбор блокатора P2Y₁₂ у больных инфарктом миокарда, получивших тромболитическую терапию. По итогам годового наблюдения за больными в исследовании TREAT

Аверков О. В.^{1,2}, Вечорко В. И.^{1,2}

Двойная антитромбоцитарная терапия, призванная улучшить клинические результаты тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, до недавнего времени состояла из ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. У этой категории больных тикагрелор, широко используемый при остром коронарном синдроме как более эффективный чем клопидогрел препарат, не имел серьезных доказательств эффективности и безопасности. Исследование TREAT, обсуждаемое в данной статье, реализовано для устранения этого пробела в доказательной базе тикагрелора. Итоги наблюдения в течение 12 мес. после рандомизации к приему тикагрелора или клопидогрела больных, получивших тромболитик, показали, что геморрагическая безопасность тикагрелора на уровне крупных кровотечений сопоставима с таковой у клопидогрела. Результаты исследования TREAT, вместе с ранее полученными результатами исследования PLATO, позволяют распространить показания к применению тикагрелора (или переходу на его прием с приема клопидогрела) в пределах первых 24 ч от начала инфаркта у больных, получивших в качестве начальной реперфузии тромболитическую терапию.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):64–70
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-64-70

Ключевые слова: тромболитизис, реперфузионная терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тикагрелор.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Аверков О. В.* — д.м.н., заместитель Главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, профессор кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Вечорко В. И. — к.м.н., Главный врач, доцент кафедры Госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3568-5065.

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

АСК — ацетилсалициловая кислота, БР2Y₁₂ — блокатор рецепторов P2Y₁₂, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, ТЛ — тромболитизис, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 29.07.2019
Рецензия получена 14.08.2019
Принята к публикации 21.08.2019



Selection of P2Y₁₂ antagonist in patients with myocardial infarction who received thrombolytic therapy. Results of annual follow-up of TREAT study patients

Averkov O. V.^{1,2}, Vechorko V. I.^{1,2}

Dual antiplatelet therapy serves to improve the clinical results of thrombolytic therapy after STEMI, until recently consisted of acetylsalicylic acid and clopidogrel. In this category of patients, ticagrelor, widely used by acute coronary syndrome as more effective than clopidogrel, had no serious evidence of efficacy and safety. The TREAT study discussed in this article has been implemented to supply a gap in the evidence base of ticagrelor. The results of observation within 12 months after randomization to taking ticagrelor or clopidogrel of patients who received thrombolytic showed that the hemorrhagic safety regarding the major bleeding of ticagrelor is comparable with clopidogrel. The results of the TREAT study with the previously obtained results of the PLATO study make it possible to broaden indications for the use of ticagrelor (or switching from clopidogrel) in the first 24 hours from the onset of a myocardial infarction in patients who received thrombolytic therapy as an initial reperfusion.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):64–70
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-64-70

Key words: thrombolysis, reperfusion therapy, ST-elevated myocardial infarction, ticagrelor.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Averkov O. V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Vechorko V. I. ORCID: 0000-0003-3568-5065.

Received: 29.07.2019 **Revision Received:** 14.08.2019 **Accepted:** 21.08.2019

Системный тромболитизис (ТЛ) в рамках фармакоинвазивного подхода остается одной из двух, наряду с предпочтительным первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), основных стратегий начальной реперфузии при остром инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) [1, 2]. Двойная анти-тромбоцитарная терапия (ДАТТ), состоящая из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (БР2Y₁₂), при отсутствии противо-

показаний к ее компонентам, является фактически обязательной с момента начала реперфузии у всех больных этой категории [1, 2]. Существующая возможность выбора БР2Y₁₂ для сопровождения АСК у больных ИМнСТ, получивших реперфузию, до недавнего времени распространялась только на стратегию с первичным ЧКВ. Выбирать в этом случае приходится между тикагрелором и празугрелом, а их предшественник клопидогрел остается запасным вариантом на случай невоз-

возможности использования этих более мощных БР2У₁₂. При этом клопидогрел на основании результатов двух крупных плацебо-контролируемых исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT-CCS2 [3, 4], долгое время оставался основным БР2У₁₂ для больных, получивших ТЛ. Связано это с тем, что в исследованиях, посвященных оценке целесообразности предпочтительного (клопидогрелу) использования празугрела и тикагрелора при ИМпСТ, больные, получившие тромболитик, адекватно представлены не были [5, 6]. Устранить пробел в доказательствах возможности раннего применения тикагрелора у больных, получивших ТЛ, было призвано исследование TREAT [7], промежуточные результаты которого в виде сравнения эффектов тикагрелора и клопидогрела за 30 дней наблюдения у больных ИМпСТ, получивших ТЛ [7], обсуждались нами ранее [8]. До появления этих результатов Европейские рекомендации по ведению больных ИМпСТ от 2017г допускали переход на БР2У₁₂ только после своеобразного периода безопасности, ограниченного 48 ч (после введения тромболитика) [2]. Приемлемая геморрагическая безопасность без потери эффективности при более раннем переходе (в пределах 24 ч от начала симптомов) с клопидогрела на тикагрелор у больных ИМпСТ, получивших ТЛ, была показана в итогах 30-дневного наблюдения в исследовании TREAT [7]. Выяснилось, что у обсуждаемой категории больных серьезной геморрагической угрозы назначение тикагрелора вместо клопидогрела не несет. Частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI за 30 дней наблюдения в сравниваемых группах была очень близкой: 0,73% больных, получавших тикагрелор, и 0,69% больных, получавших клопидогрел. Отмечена низкая и сходная частота фатальных (0,16% против 0,11%, соответственно, $p=0,67$) и внутричерепных кровотечений (0,42% против 0,37%, соответственно, $p=0,82$). Оправданность использования тикагрелора (на уровне 30-дневного наблюдения) у больных ИМпСТ, получивших тромболитик, детально обсуждена в аналитической статье [9] и представлена в результатах мета-анализа, включавшего помимо промежуточного результата исследования TREAT, данные еще четырех небольших исследований [10].

Краткое изложение замысла и методологии исследования TREAT

Больные в возрасте от 18 до 75 лет с ИМпСТ, с симптомами, появившимися в ближайшие 24 ч, получившие тромболитик, были рандомизированы к лечению тикагрелором или клопидогрелом. При рандомизации больные получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор: 180 мг, клопидогрел: 300 мг) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (тикагрелор: 90 мг дважды ежедневно, клопидогрел: 75 мг 1 раз в день). Принципиально важно, что применение исследуемых препаратов (тикагрелора и клопидогрела) происходило не в момент введения тромболитика и не сразу после

него. Медиана времени от начала ТЛ до рандомизации составила около 11,4 ч. В этот временной промежуток у большинства больных (89,4%) в качестве стартового сопровождения ТЛ открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел. Для больных, которые получили клопидогрел с тромболитиком, впоследствии рандомизированных к приему клопидогрела, протокол исследования TREAT допускал применение повторной нагрузочной дозы 300 мг (на усмотрение лечащего врача). Основным результатом исследования TREAT было сравнение частоты крупных кровотечений, определенных по критериям группы TIMI. Временные точки для сравнения частоты событий в данном исследовании были определены как выписка из стационара или седьмой день в стационаре (что наступало раньше), затем 30 дней, 6 мес. и 12 мес. после рандомизации. Кроме крупных кровотечений по критериям TIMI протоколом исследования требовалось сравнить частоту кровотечения в соответствии с критериями TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Кроме этого, сопоставляли суммарную частоту рецидивов ИМ, случаев инсульта или смерти от сосудистых причин, а также сумму этих событий, дополненных случаями повторной ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий.

Включение больных в 10 странах (159 учреждений) продолжалось с ноября 2015г по ноябрь 2017г. 12-месячное наблюдение за последним включенным больным продолжалось до ноября 2018г. Выяснить статус “жив или мертв” к окончанию наблюдения не удалось у 55 больных (1,45%).

К кому относятся результаты исследования TREAT

В исследование не включали больных с указаниями на непереносимость клопидогрела, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, с повышенным риском развития брадикардии и с сопутствующей терапией сильными индукторами и ингибиторами цитохрома P-450 3A. Важнейшим критерием не-включения был возраст старше 75 лет. В итоге средний возраст включенных в исследование составил 58 лет. Три четверти (77,1%) были мужского пола, почти половина (47,1%) — действующие курильщики. Лишь у 8,8% ИМ был повторным. Практически все (99,9%) получили тромболитик, но только 75,9% — фибринспецифичный. Аспирин получили 98,8% больных, клопидогрел до рандомизации — 89,4% больных. Прием исследуемых препаратов до окончания наблюдения (12 мес.) зафиксирован у 90,4% больных.

Основания для отдельной оценки частоты геморрагических и ишемических событий в исследовании TREAT за 12 месяцев наблюдения

У большинства больных ИМпСТ требуется применение ДАТТ в течение 1 года. Именно столько вре-

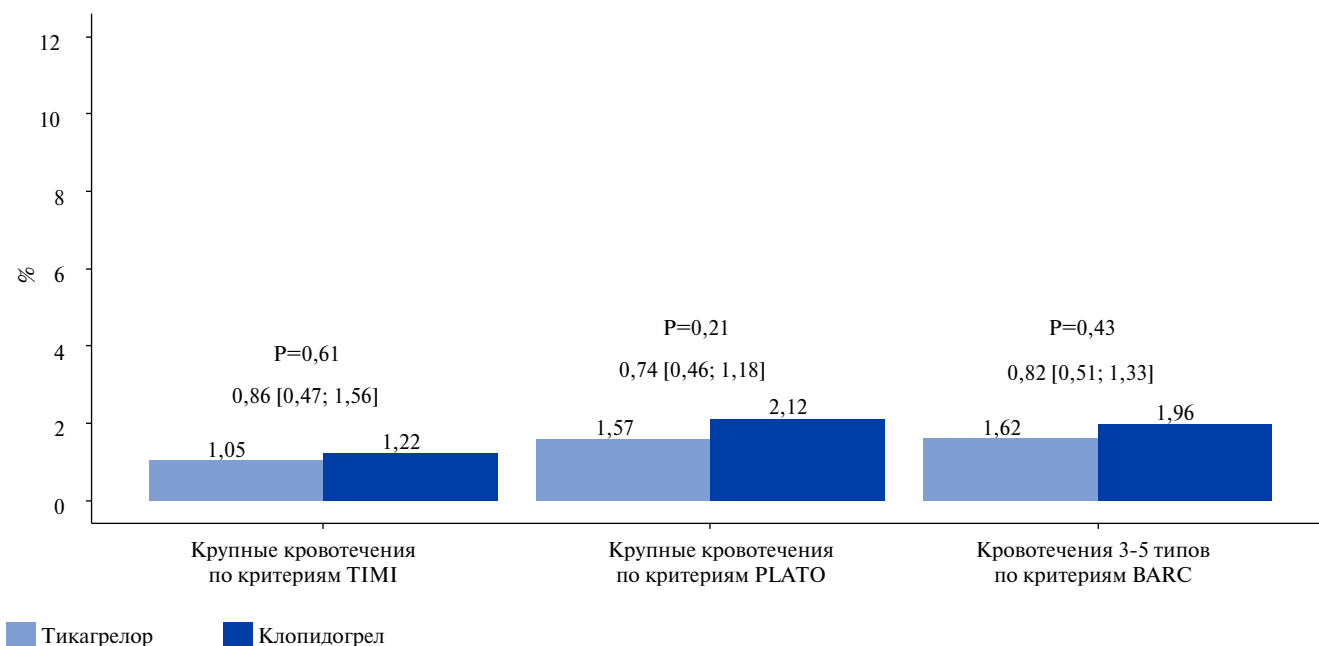


Рис. 1. Крупные кровотечения в исследовании TREAT.

Примечание: 12 месяцев наблюдения. Значения P и ОР (95% ДИ) рассчитаны с использованием регрессионного анализа Сок.

мении требовалось продолжать сравниваемое лечение в исследовании TREAT [7]. Вполне очевидно, что длительность экспозиции к более мощному P_2Y_{12} тикагрелору, способная сказаться на риске кровотечения, определяла необходимость анализа безопасности и эффективности за весь период сравнения тикагрелора и клопидогрела. Дополнительным поводом к подобному анализу была информация в итогах 30-дневного наблюдения о большей, чем при использовании клопидогрела, частоте всех кровотечений и большей частоте мелких кровотечений по критериям PLATO. Избыток этих кровотечений на фоне лечения тикагрелором (при сравнении с лечением клопидогрелом) не рассматривается как показатель худшей геморрагической безопасности тикагрелора, т.к. небольшие кровотечения не несут с собой непосредственной угрозы для жизни. Тем не менее, теоретически, их избыток мог сказаться на досрочной отмене тикагрелора, а значит и на его итоговой эффективности.

Результаты исследования TREAT (12 месяцев вмешательства и наблюдения)

Итоги наблюдения в течение 12 мес. представлены и опубликованы в марте 2019г [8].

Крупные кровотечения (по критериям TIMI) за весь период исследования случились у 20 из 1913 больных (1,0%) в группе тикагрелора и у 23 из 1886 больных (1,2%) в группе клопидогрела (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,47 до 1,56; $P=0,61$). Крупное кровотечение по критериям PLATO произошло у 30 из 1913 пациентов (1,6%) в группе тикагрелора и у 40 из 1886 пациен-

тов (2,1%) в группе клопидогрела (ОР 0,74; ДИ 95%, 0,46-1,18; $P=0,21$). Кровотечение 3-5 типа по классификации BARC произошло у 31 из 1913 (1,6%) больных в группе тикагрелора и у 37 из 1886 (2,0%) в группе клопидогрела (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,51 до 1,33; $P=0,43$). Таким образом, сравнение частоты крупных кровотечений не дает оснований для обсуждения худшей геморрагической безопасности тикагрелора. Независимо от критериев оценки крупных кровотечений (TIMI, PLATO, BARC), номинально число этих кровотечений было несколько выше в группе клопидогрела (рис. 1).

Единичные случаи смертельных кровотечений за 12 мес. наблюдения распределились между сравниваемыми группами практически одинаково: 4 в группе клопидогрела и 6 в группе тикагрелора. Равно как и внутричерепные кровотечения: 9 в группе клопидогрела и 10 в группе тикагрелора (рис. 2).

Сравнение общего числа случившихся кровотечений, как и при анализе 30-дневных исходов, показало более высокую частоту этих событий в группе тикагрелора: 196 (10,2%) против 116 (6,2%) в группе клопидогрела (ОР 1,69, 95% ДИ от 1,34 до 2,73, $p=0,01$) (рис. 2).

Маловероятно, что разница в пользу клопидогрела в частоте минимальных кровотечений (по критериям TIMI и по критериям PLATO) отразилась на конечной эффективности сравниваемых средств.

Сумма таких неблагоприятных исходов, как смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт составила 129 (6,7%) у 1913 больных, получавших тикагрелор, и 137 (7,3%) у 1886 больных, получавших клопидогрел (ОР 0,93; 95% ДИ, 0,73 до 1,18; $p=0,53$) — рисунок 3. Близкое к этому ОР 0,88; 95% ДИ от 0,71

БРИЛИНТА®
включена в перечень
ЖНВЛП • ОНЛС

ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ

Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на **21%**
по сравнению с клопидогрелом к **12 месяцу терапии**¹

(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения **БРИЛИНТА®** 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении тикагрелора и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $1/1000$), редко ($\geq 1/10000$, $1/10000$). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из языка ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыводящая система:** нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами,
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57;

2. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс]. 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата
ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-5192 Дата одобрения: 14.03.2019 Дата истечения: 13.03.2021.

AstraZeneca

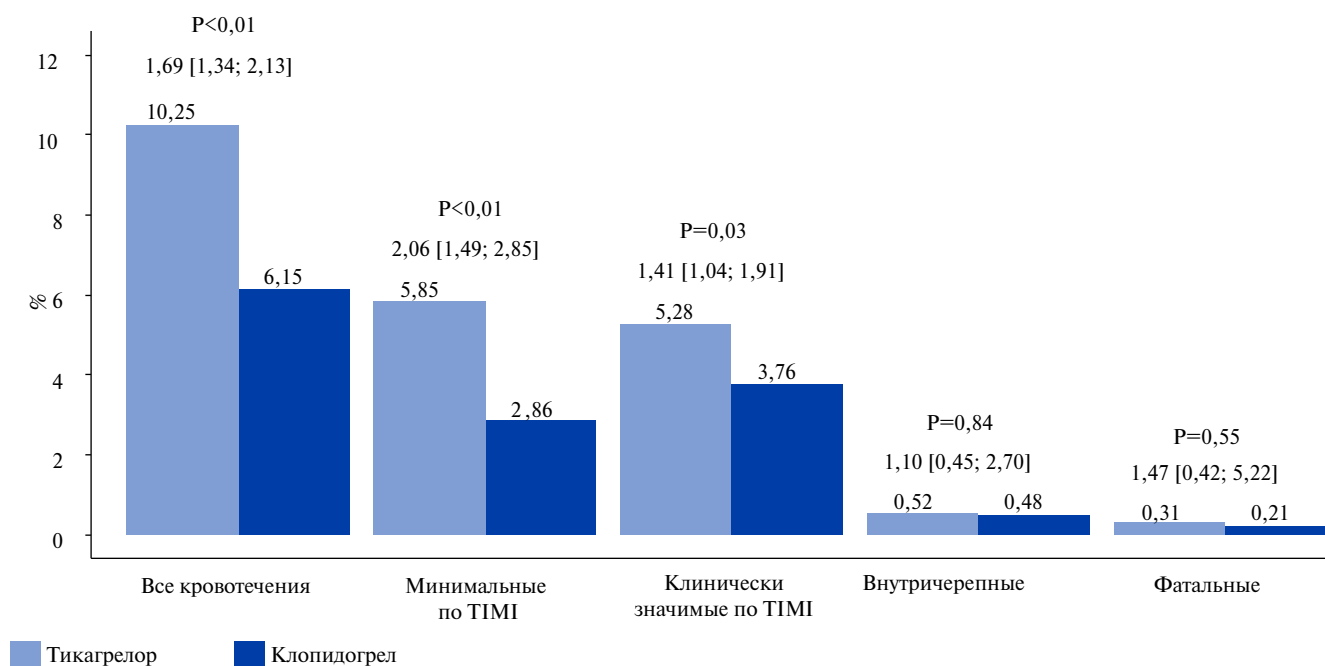


Рис. 2. Кровотечения в исследовании TREAT.

Примечание: 12 месяцев наблюдения. Значения P и ОП (95% ДИ) рассчитаны с использованием регрессионного анализа Cox.

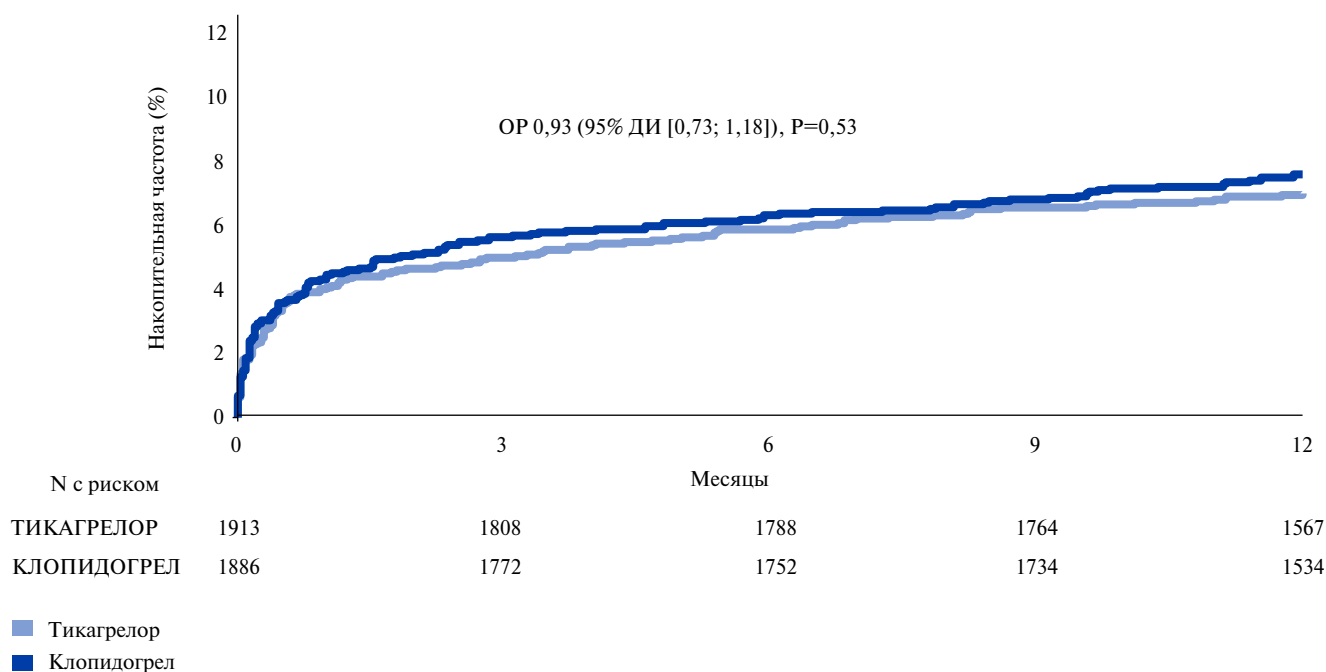


Рис. 3. Кривые Kaplan-Meier для накопления суммы событий (смерти от сосудистых причин, ИМ, инсультов) за 12 месяцев наблюдения в исследовании TREAT.

Сокращения: ОП — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

до 1,09; $p=0,25$ зарегистрировано для суммы случаев смерти от сосудистых причин, ИМ, инсульта, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий, которые случились у 153 из 1913 больных (8,0%), получавших тикагрелор, и у 171 из 1886 больных (9,1%), получавших клопидогрел (рис. 4).

Следовало ли ожидать от окончательных результатов исследования TREAT подтверждения преимущества тикагрелора на уровне ишемических событий, зафиксированного ранее в исследовании PLATO. Очевидно, что нет. Замысел исследования TREAT, количество включенных в него больных и частота запланированных к анализу ишемических событий первоначально указывали на невозможность демон-

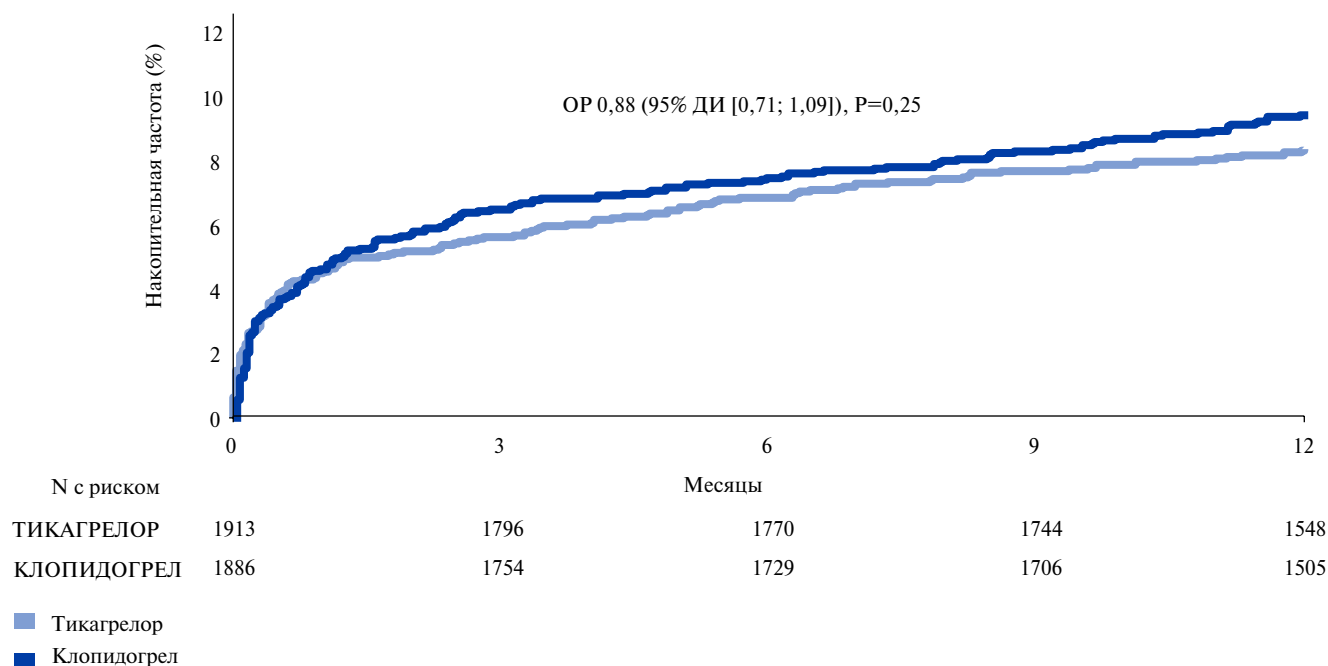


Рис. 4. Кривые Kaplan-Meier для накопления суммы событий (смерти от сосудистых причин, ИМ, инсультов, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий) за 12 месяцев наблюдения в исследовании TREAT.

Сокращения: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

страции клинического преимущества тикагрелора в данном исследовании. Важно помнить, что главной целью исследования было сравнение геморрагической безопасности тикагрелора и клопидогрела к 30 дню наблюдения. В обсуждении полученных результатов в оригинальной статье приводятся дополнительные аргументы в пользу схожести результатов оценки сравнительной эффективности тикагрелора в исследованиях PLATO и TREAT. Различия в статистической значимости достигнутых результатов обусловлены в значительной степени разницей в так называемой статистической силе (или мощности) исследований. Последняя определяется прежде всего числом включенных в исследование больных и числом больных с событиями, подходящими для сравнительного анализа. В исследование PLATO были включены 18624 больных, у которых случилось 1878 событий (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт). В отдельный анализ у больных ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ (PLATO-STEMI) включено 7544 пациентов, у которых произошло 715 событий [11]. В исследовании TREAT только 266 событий случились у 3799 включенных больных. Вполне очевидно, что в последнем случае показать статистически значимые различия на уровне традиционных ишемических событий было фактически нереально. Тем не менее, расположение кривых накопления неблагоприятных исходов в группах тикагрелора и клопидогрела в исследовании TREAT, как и амплитуда расхождения этих кривых на рисунках 3 и 4 вполне сопоставимы с отмеченными как в иссле-

довании PLATO в целом [6], так и в отдельном анализе PLATO STEMI [11]. Более того, результаты TREAT в части, касающейся комбинации неблагоприятных исходов в виде смерти от сосудистых причин, ИМ, инсульта, тяжелой рецидивирующей ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий, показали ту же амплитуду снижения риска этих событий при использовании тикагрелора (относительный риск (RR) 0,88), что и в результатах PLATO (RR 0,88) [6], и в субанализе PLATO-STEMI (RR 0,87) [11]. Отсутствие демонстрации статистически значимого снижения риска основных ишемических событий под влиянием тикагрелора в TREAT фактически связано исключительно с низкой статистической мощностью исследования. Наконец, когда данные исследований TREAT и PLATO были объединены в одном метаанализе, результаты показали снижение риска основных сердечно-сосудистых событий без статистической гетерогенности между исследованиями [9].

Значение результатов исследования TREAT для практики

Убедительная демонстрация приемлемой геморрагической безопасности тикагрелора у больных, получивших в связи с ИМ тромболитическую терапию, как в период времени близкий к введению тромболитика (30 дней), так и при достаточно длительном наблюдении (12 мес.), позволяет без сомнений экстраполировать обозначенный в исследовании PLATO эффективный подход к назначению тикагрелора

у больных с разными вариантами острого коронарного синдрома и разными стратегиями ведения таких больных на получивших тромболитическую терапию больных ИМпСТ. Речь идет о назначении тикагре-лора в дозе 180 мг в пределах 24 ч от начала симптомов ИМ и независимо от факта, дозы и времени использования клопидогрела на догоспитальном или

раннем госпитальном этапах. Нужно помнить, что в случае с получившими тромболитик больными данный подход оценен только у лиц 75 лет и моложе.

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

Литература/References

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89. doi:10.1056/NEJMoa050522.
- Wiviott ST, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the TicagRElor in pAtients with ST elevation myocardial infarction treated with Thrombolysis (TREAT) trial. *American Heart Journal* 2018 Mar 3;202:89-96. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.017.
- Averkov OV, Vechorko VI. Ticagrelor and thrombolysis in myocardial infarction: what does the TREAT study change? *Russ J Cardiol*. 2018;23(9):65-70. (In Russ.) Аверков О.В., Вечорко В.И. Тикагрелор и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Что изменится после исследования TREAT. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):65-70. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-65-70.
- Berwanger O, Abdelhamid M, Alexander T, et al. Use of ticagrelor alongside fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Practical perspectives based on data from the TREAT study. *Clin Cardiol*. 2018;41:1322-7. doi:10.1002/clc.23043.
- Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(3):299-303. doi:10.1007/s11239-018-1706-2.
- Velders MA, Abtan J, Angiolillo DJ, et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary interventions. *Heart*. 2016;102:617-25. doi:10.1136/heartjnl-2015-308963.

Городское пространство и физическая активность — фактор риска болезней системы кровообращения

Максимов С. А., Федорова Н. В., Артамонова Г. В.

Недостаточность физической активности (ФА) рассматривается в качестве одного из факторов риска целого ряда хронических неинфекционных заболеваний. Малоподвижный образ жизни значительной части населения развитых стран, наряду с недостаточной эффективностью традиционных инструментов стимулирования ФА населения, обуславливают интерес здравоохранения к оптимизации городского пространства как популяционного инструмента увеличения физической активности. В России исследования в данной области крайне малочисленны, что определяет цель настоящего обзора: освещение зарубежных результатов реализации практических концепций и программ оптимизации городского пространства, а также проспективных исследований, демонстрирующих наиболее доказательные причинно-следственные зависимости изменения уровней ФА населения. Постулируемая в России в последнее десятилетие необходимость переноса "центра тяжести" отечественного здравоохранения с лечения имеющихся заболеваний на их профилактику, определяет научный интерес к факторам риска, условиям их формирования и возможным путям реализации. В связи с этим, результаты подобных тематик будут востребованы отечественным здравоохранением, что потребует проведение собственных российских исследований, с учетом зарубежного опыта.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):71–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-71-77>

Ключевые слова: физическая активность, факторы сердечно-сосудистого риска, инфраструктура проживания, городское пространство.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 18-75-00062 "Влияние социальной среды на развитие ишемической болезни сердца и ее факторов риска в проспективном исследовании".

ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Максимов С. А. * — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Федорова Н. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3841-8539, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m1979sa@yandex.ru

ФА — физическая активность, TOP — транзитно-ориентированное развитие.

Рукопись получена 09.04.2019

Рецензия получена 06.05.2019

Принята к публикации 15.05.2019



Urban space and physical activity are a risk factor for cardiovascular diseases

Maksimov S. A., Fedorova N. V., Artamonova G. V.

Lack of physical activity (PA) is considered as one of the risk factors for a number of chronic non-communicable diseases. The sedentary lifestyle of a significant part of developed countries population, along with the insufficient effectiveness of traditional tools to stimulate the PA of the population, determine the interest of healthcare in optimizing urban space for increasing PA. In Russia, the number of studies in this area is extremely small, which determines the purpose of this review: presentation of the foreign results of the implementation of practical concepts and programs for optimizing urban space, as well as prospective studies that demonstrate the most evidence-based causal relationships of PA changes. Focus in prevention of diseases in Russia over the past decade, determines the scientific interest in risk factors, the features of its formation, and possible ways of implementation. In this regard, the results of such topics will be in demand by Russian health care, which will require the conduct of own Russian studies, taking into account foreign experience.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):71–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-71-77>

Key words: physical activity, cardiovascular risk factors, living infrastructure, urban space.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was carried out as part of the Russian Science Foundation grant № 18-75-00062 "The influence of the social environment on the development of coronary artery disease and its risk factors in a prospective study."

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

Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Fedorova N. V. ORCID: 0000-0002-3841-8539, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

Received: 09.04.2019 **Revision Received:** 06.05.2019 **Accepted:** 15.05.2019

Физическая активность (ФА) занимает важное место в состоянии здоровья человека, ее недостаточность рассматривается в качестве одного из факторов риска целого ряда хронических неинфекционных заболеваний [1, 2]. Значительная часть мирового населения, особенно в развитых странах, ведут преимущественно малоподвижный образ жизни [1]. Недостаточность эффективности традиционных подходов

(пропаганда здорового образа жизни, физических упражнений) стимулирования ФА на популяционном уровне обусловила поиск новых методов и средств. В последние десятилетия в развитых странах мира изучаются и внедряются подходы оптимизации городского пространства для создания таких условий жизни людей, в которых высокая ФА будет наиболее рациональным и логичным стилем поведе-

ния [3]. В связи с этим, повседневная ФА, включающая в себя активный транспорт (ходьба, велосипед) и прогулки привлекает все больше внимания организаторов здравоохранения в качестве популяционного инструмента увеличения ФА. Российские ученые в этой области исследования находятся в роли “догоняющих”. В российских работах рассматриваются общетеоретические и исторические аспекты проблемы [4], приводятся отдельные примеры формирования городского пространства для активного транспорта (как правило, велосипеды) [5], но в то же время отсутствуют исследования и данные об эффективности реализации подобных программ, изменении уровней ФА населения при оптимизации инфраструктуры среды проживания. Целью настоящего обзора является освещение зарубежных результатов реализации практических концепций и программ оптимизации городского пространства, а также перспективных исследований, демонстрирующих наиболее доказательные причинно-следственные зависимости изменения уровней ФА населения.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 18-75-00062 “Влияние социальной среды на развитие ишемической болезни сердца и ее факторов риска в проспективном исследовании”.

Национальные концепции и программы оптимизации городского пространства

В течение последних двух-трех десятилетий градостроители и должностные лица общественного здравоохранения зарубежья признали важность городской окружающей среды для ФА. Это явилось стимулом к разработке концепций градостроительства и развития инфраструктуры городского пространства. Например, американская концепция транзитно-ориентированного развития (ТОР), нового урбанизма и “умного” городского роста, которая подразумевает поддержку ФА на приемлемых расстояниях (например, 800 метров или около 10 минут ходьбы) путем проектирования городских пространств высокой жилой плотности, увеличения доступности бытовых объектов, ориентацию на развитие пешеходной инфраструктуры и общественного транспорта [6]. Ключевые особенности ТОР обобщаются в рамках “3D” (разнообразие, плотность и удобство для пешеходов) [7]. В модернизированной “5D” добавляются расстояния до транзитных остановок и доступность пунктов назначения [7], в “3D + R” добавляется учет маршрута движения [8]. Развитие инфраструктуры в рамках ТОР соответствует концепции британского “Нового Города” эпохи после Второй мировой войны, по сути, предшествующей концепции ТОР [9]. “Новые Города” имеют характеристики, соответствующие концепции ТОР, такие как высокая плотность населения, доступность объектов, развитая пешеходная инфраструктура вокруг станций общественного транспорта.

Исследования реализации концепции свидетельствуют о том, что жители районов ТОР более физически активны по сравнению с теми, кто живет в автоориентированных районах [10]. Концепция ТОР подразумевает такое развитие инфраструктуры района проживания, которое стимулирует преимущественно транспортную ходьбу и использование общественного транспорта. В настоящее время концепция ТОР активно изучается и внедряется в азиатских странах, в первую очередь, в Китае [11].

Увеличению ФА, в рамках концепции стимулирования населения к здоровому образу жизни, уделяется большое внимание во многих странах мира на государственном уровне. В число основных задач, позволяющих реализовать данные концепции, далеко не последнее место отводится формированию среды проживания, облегчающей и даже стимулирующей активный образ жизни населения. Так, национальная велосипедная стратегия Австралии, ставящая целью удвоить количество людей, регулярно использующих велосипеды, предполагает инвестирование в развитие местных дорожных и внедорожных велосипедных сетей, разработку необходимого оборудования для велосипедных поездок, внедрение в практику городского планирования принципов признания и продвижения оптимального проектирования велосипедной инфраструктуры [12]. Правительство Великобритании в 2017г приступило к осуществлению долгосрочной, до 2040г, инвестиционной стратегии в области велоспорта и ходьбы, в рамках которой предполагается повышение безопасности движения и уличной связности, снижение скорости автомобильного движения, развитие прогулочных зон, оптимизация общественного пространства [13]. В странах Латинской Америки реализуются изменения в системах общественного транспорта и уже внедрены ряд государственных проектов, направленных на стимулирование немоторизованных видов транспорта (пешеходные и велосипедные) [14].

Государственные планы стимулирования ФА населения в разных странах включают изменения в инфраструктуре населенных пунктов, среди которых в рамках настоящего обзора можно выделить две основные группы: “парки/отдых/спорт” и “транспорт/городское планирование” [15]:

1. Переориентация приоритетов развития городского пространства и инфраструктуры с преимущественного использования автомобилей на виды транспортной активности населения, способствующие увеличению ФА — ходьба, велосипеды, общественный транспорт. Включает в себя изменение общей политики в области транспорта и землепользования, финансирования и развития инфраструктуры. В качестве конкретных предложений отмечается увеличение доступности пешеходов и велосипедистов к магазинам, рабочим местам, общественному

транспорту, общественным и государственным организациям, ограничение скорости автомобильного движения и доступа частного автотранспорта к городским центрам и некоторым организациям (например, школам).

2. Разработка архитектурных идей по стимулированию ФА. В качестве примера можно привести идеи разработки проектов домов, побуждающих людей регулярно пользоваться лестницей.

3. Включение в планирование общественных дорог, развитие оптимальной инфраструктуры велосипедных и пешеходных полос и дорожек.

4. Использование показателей общей, транспортной и рекреационной ФА, распространенности использования велосипедов в отчетах о состоянии здоровья населения и применение данных показателей в качестве инструментов местного планирования. Разработка и внедрение в практику методик расчета медико-социальной и экономической эффективности развития пешеходной, велосипедной инфраструктуры и общественного транспорта.

5. Поддержка проектирования открытого общественного пространства (парки, пляжи, скверы, площади) высокого качества и с учетом потребностей всех возрастных и иных целевых групп (например, лиц с ограниченными физическими возможностями), а также местных демографических тенденций.

В целом национальные планы зарубежных стран представляют собой концепции, во многом систематизированные и учитывающие многие аспекты, в связи с чем их рассмотрение при формировании аналогичной российской стратегии, несомненно, было бы полезно. В качестве примера можно привести американскую публикацию 2009г, посвященную поиску и анализу документов национальных планов других стран по увеличению ФА, которые могли бы помочь при разработке соответствующего плана в США [15]. Поиск в электронных базах данных документов по национальным планам увеличения ФА позволил получить 252 документа из 56 стран. После отбора англоязычных документов и удаления документов, не подходящих по качеству и концептуальному подходу, для детального ознакомления остались планы 6 стран — Австралии, Великобритании, Шотландии, Швеции, Северной Ирландии и Норвегии. В выводах данной статьи авторы отмечают, что составители американского плана могут извлечь существенную пользу из того, что имеется в анализируемых документах и из того, что в них отсутствует.

Изменения инфраструктуры в проспективных исследованиях

Теоретическое моделирование. Теоретические расчеты потенциальной пользы, в плане увеличения ФА населения, при улучшении инфраструктуры проживания и изменении режимов общественного транс-

порта, показали существенные эффекты [16]. На примере 6 крупных городов (Мельбурн, Бостон, Лондон, Копенгаген, Сан-Паулу, Дели), различающихся уровнем развития, моторизации и географическим положением, смоделировали увеличение на 30% плотности и разнообразия бытовых объектов (магазины, государственные, культурные учреждения и др.), а также снижение среднего расстояния до остановок общественного транспорта. Плюс к этому предположили дополнительные инициативы в области транспортной политики, состоящей в поддержке перехода 10% населения с использования автомобилей на езду на велосипеде или ходьбу. Это аналогично целям транспортной политики, реализующейся в настоящее время в ряде европейских городов в виде наложения обременений на использование частных автотранспортных средств. По результатам моделирования, наибольший эффект увеличения транспортной ФА наблюдался в более моторизованных городах, Мельбурне (увеличение ФА на 72%) и Бостоне (56%) с низким базовым уровнем активного транспорта. В меньшей степени увеличение транспортной ФА отмечалось в Лондоне (39%), Копенгагене (29%), Сан-Паулу (24%) и Дели (19%). В городах с уже имеющимися высокими уровнями ходьбы и езды на велосипеде (Копенгаген и Дели) наибольший смоделированный эффект получен от изменений в землепользовании бытовых объектов.

Проспективные исследования. Для доказательности причинно-следственного влияния инфраструктуры проживания и ее изменения на ФА населения необходимы проспективные интервенционные исследования. Несмотря на призывы ученых к проведению таковых, до недавнего времени доказательная база основывалась преимущественно на результатах поперечных исследований. Отсутствие проспективных исследований ранее и незначительное их количество в настоящее время объясняется проблемами в междисциплинарном сотрудничестве между исследователями медицинских и профилактических аспектов данной темы, организаторами здравоохранения, планировщиками городского пространства. Кроме того, необходимость изменения инфраструктуры проживания в проспективном наблюдении существенно увеличивает стоимость исследования и является объективным сдерживающим фактором планирования оптимального его дизайна, а, следовательно, и оценки результатов, моделирования их эффективности. Несмотря на это, в последнее десятилетие наблюдается рост проспективных исследований, основные результаты которых нашли отражение в нескольких систематических обзорах.

В обзоре литературы по оценке влияния изменений инфраструктуры проживания на ФА рассматривались статьи, сообщающие о количественных связях в проспективных исследованиях [17]. Из рассмотрен-

ных 28 статей, 20 публикаций представляют США, 4 — Австралию, по 1 публикации из Бельгии, Англии, Шотландии и Новой Зеландии. Тип изменения инфраструктуры широко варьировал, но в основном осуществлялись улучшения пешеходной и велосипедной инфраструктуры, а также парков и игровых площадок. За исключением двух исследований, не продемонстрировавших эффекта от воздействия [18, 19], а также одного исследования с отрицательным результатом [20], все остальные публикации показали положительное влияние улучшения инфраструктуры на ФА. К положительным эффектам изменений инфраструктуры районов проживания относятся:

1. Улучшение уровня эстетики района стимулирует транспортную ФА у детей и рекреационную (то есть, связанную с прогулками и отдыхом) ФА у взрослых.

2. Установка дополнительного оборудования в парках и на игровых площадках ведет к росту транспортной и рекреационной ФА у взрослых.

3. Увеличение количества объектов отдыха в районе стимулирует рекреационную ФА у взрослых.

Авторы обзора отмечают, что понимание эффектов воздействия инфраструктуры проживания ограничивается существенной вариабельностью используемых в исследованиях сроков и количестве вмешательств [17]. В другом систематическом обзоре показано, что более выраженные эффекты инфраструктуры на ФА отмечаются при длительных периодах наблюдения [21]. Например, в исследовании iConnect на двухлетнем этапе выявлен существенный эффект от инфраструктурных изменений на ФА, хотя на годовом этапе значимых эффектов не наблюдалось [22]. В двух других систематических обзорах продемонстрировано влияние внедрения новых велосипедных маршрутов на распространенность езды на велосипеде [23, 24].

Подавляющее большинство проспективных исследований проводится, как показано выше, в США. В исследовании [25] проведен анализ влияния политики городских властей на распространенность езды на велосипеде за последние два десятилетия в 9 городах Канады и США (Чикаго, Миннеаполис, Монреаль, Нью-Йорк, Портленд, Сан-Франциско, Торонто, Ванкувер и Вашингтон). В городах оптимизирована велосипедная инфраструктура и внедрены программы стимулирования использования велосипедов: улучшенные велосипедные полосы и отдельные пути, снижение интенсификации движения, облегченная парковка велосипедов, формирование единых велосипедных маршрутов, совместное использование велосипедов (прокат), учебные программы и рекламные мероприятия. В результате отмечается увеличение частоты использования велосипедов и снижение смертельных случаев велосипедистов в дорожных авариях.

Обнаружены географические и социально-экономические различия в темпах роста велосипедного движения. Так, доля использования велосипедов на рабочих местах в Канаде больше в 2 раза, чем в США, а также выше в западных частях обеих стран. Применение велосипедов сосредоточено в центральных районах города, особенно вблизи университетов. Практически весь объем увеличения зарегистрирован среди мужчин в возрасте от 25 до 64 лет, в то время как среди женщин частота использования велосипедов оставалась стабильной, а среди детей даже сократилась. В качестве наиболее яркого примера, авторы приводят Портленд, в котором комплексные изменения велосипедистской политики привели к повышению уровня велосипедного движения в 6 раз [25].

Исследование Moving Across Places (MAPS) [26, 27] обобщило результаты практической реализации в США подхода улучшения инфраструктуры, подразумевающего модернизацию не всего района проживания, а так называемой “полной улицы” (Complete Street). Политика “полных улиц” приобрела популярность в 2000-х годах и принята к реализации в 30 из 50 штатов США [28]. Под модернизацией “полной улицы” в исследовании MAPS подразумевалось улучшение инфраструктуры центральной улицы района проживания на протяжении 4,2 км для увеличения ФА населения: пять новых остановок общественного транспорта, выделение велосипедной дорожки, расширение тротуаров [26]. По результатам исследования для расстояния проживания от “полной улицы” выявлен самостоятельный эффект на ФА. Так, время транспортной и рекреационной ФА выше у участников исследования, близко проживающих (800 метров) к “полной улице”, по сравнению с далеко и очень далеко живущими (1000 и 600 метров) [27]. Аналогичные тенденции (статистически не значимые) выявлены по времени пользования велосипедами. Результаты, вероятно, свидетельствуют о том, что если жители районов, находящихся слишком далеко от развитой инфраструктуры, в итоге “не доходят” до нее и предпочитают автомобильный транспорт, то проживающие очень близко не успевают “находить или наездить” необходимое время ФА, в связи с тем, что большинство требующихся объектов находятся рядом. В наилучшей ситуации оказываются жители районов, находящихся на среднем расстоянии (в данных исследованиях — 800 метров) от развитой инфраструктуры.

В Великобритании широко практикуются подходы изменения инфраструктуры районов проживания с использованием местных общинных и районных ресурсов. Анализ эффекта применения данных подходов свидетельствуют о достаточно скромных результатах. Примером может служить английская программа “Новый курс для общин”, направленная на улучшение социально-экономической ситуации

и инфраструктуры проживания в наиболее бедных районах Англии [29]. На этапах 4-летнего и 6-летнего наблюдения от начала реализации изменений инфраструктуры выявлена нейтральная тенденция ФА, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния программы на ФА. Реализация программы также показала, что расходы и количество изменений не связаны с результатами программы, а эффект от них существенно варьируется в зависимости от социально-демографического состава населения, уровня урбанизации района и количества проблем в этом районе в начале программы [30].

В пяти регионах Великобритании с 2008 по 2012гг проводилось исследование Fitter For Walking (FFW), преследующее своей целью анализ эффектов улучшений инфраструктуры района проживания на частоту ходьбы и общей ФА [31]. Программа FFW заключалась в разработке, внедрении, управлению и оценке мероприятий, проводимых местными органами власти и местными общинами на территориях с изначально низкой ФА. Наиболее часто улучшения были связаны с установкой новых вывесок и указателей, новыми или улучшенными перекрестками и пешеходными дорожками, а также повышением эстетики района — удаление чрезмерной растительности, посадка деревьев и кустарников, очистка улиц. Через 12 мес. после инфраструктурных улучшений отмечено снижение частоты ходьбы, однако через 14–20 мес. наблюдалось увеличение использования пешеходных маршрутов по сравнению с базовыми показателями [32].

Исследования оптимизации парковых зон. Многочисленные проспективные исследования, особенно в США и Австралии, посвящены паркам. Так, исследование в Австралии показало увеличение более чем в 3 раза посещаемости парка и в 5 раз — количества посетителей с высокой ФА после улучшений инфраструктуры (установка детской игровой площадки, пешеходных дорожек, зоны для выгула собак) и улучшения дизайна, по сравнению с контрольным парком [33]. В другом австралийском исследовании REVAMP влияние инфраструктурных изменений (замена старой игровой площадки для детей на новую, с большим объемом и разнообразием функций), а также дизайнерские изменения оценивались через 1 и 2 года [34]. Многофакторные модели показали увеличение общего количества посетителей парка через год на 176% по сравнению с контролем. Количество физически активных посетителей через год увеличилось на 119%, через 2 года — на 128%.

В трехлетнем наблюдении в США установлена связь увеличения доступности рекреационных объектов в районе проживания с меньшим возрастным снижением рекреационной ФА у пожилых людей, по сравнению с контролем [35]. Еще в одном американском исследовании получен двукратный прирост

количества посетителей (преимущественно детей и лиц среднего возраста) и их ФА после установки нового детского игрового оборудования, фитнес-тренажеров, увеличения площади озеленения, по сравнению с контрольными парками [36]. В другом исследовании отмечается, что хорошо спроектированная детская игровая площадка стимулирует посещать парк не только детей, но взрослых (как правило, родителей), а также повышает вероятность физически активного отдыха в парке [37].

Однако наряду с этим ряд исследований свидетельствует о незначительности увеличения [38] или даже о сокращении [39] посещаемости и ФА посетителей при улучшении инфраструктуры парка, что скорее всего объясняется одновременным снижением внимания руководства парков к организационным и просветительским аспектам [39], либо особенностями дизайна исследования [38].

Важность комплексного подхода оптимизации. Необходимо отметить важность комплексной реализации стимулирования ФА населения, заключающейся не только в изменении инфраструктуры, но и создании положительной социальной среды. Так, систематический обзор работ, в которых оценивалось воздействие в парковых и рекреационных зонах, показал, что только в 4 из 9 исследованиях выявлен положительный эффект на посещаемость и ФА [40]. В то же время, все работы [41, 42] по изучению комбинированных подходов к стимулированию ФА, в которых инфраструктурные изменения составляли только часть, показали положительный эффект.

Есть примеры, демонстрирующие важность комплексности подходов с другой стороны — при недоучете необходимости инфраструктурных изменений и сосредоточенности лишь на социальных инструментах стимулирования ФА, эффективность низкая. Например, суть внедрения ирландской программы “Slí na Sláinte” (“Путь здоровья”), инициированной Ирландским Фондом Сердца, заключалась в размещении через каждый километр вдоль пешеходных маршрутов желтых знаков на синих столбах, что, по предположениям инициаторов, позволяет людям, использующим ходьбу в качестве тренировки для увеличения ФА, следить за пройденным расстоянием [43]. Воздействие данного проекта на увеличение ФА оказалось незначительным. Авторы исследования предположили, что жители невосприимчивы к подобным инициативам по укреплению здоровья, поскольку более сильное влияние оказывают фундаментальные социальные и инфраструктурные аспекты жизни населения.

Социально-экономическая эффективность. Инвестиции в транспортную инфраструктуру зачастую требуются значительные. В исследованиях, вошедших в обзор 2017г Smith M, et al., затраты на вмешательство варьировались в широких пределах, от 45 тыс.

до 5,5 млн долларов США [17]. Особенно важно включение в исследования эффективности анализа затраты-выгода, либо предоставления необходимых данных для такого анализа для возможности сравнения.

Результаты систематического обзора 2008г свидетельствуют, что соотношение выгод к затратам для пешеходных и велосипедных инфраструктурных вмешательств составило в среднем 5:1 [44]. В последующем обновленном систематическом обзоре 2016 года это соотношение варьировалось уже от -39:1 до 59:1, с положительными коэффициентами в 26 (81%) из 32 исследований [45].

Отмечается, что отсутствие четкой и последовательной отчетности в исследованиях о затратах на вмешательство, ограничивает возможности в определении связи между расходами и изменением поведения, а также анализе различий по затратам в зависимости от типа вмешательств [17]. Это может приводить к предвзятости исследований об экономической эффективности, так как неясно, почему часть исследований сообщают о расходах, а часть нет [44, 45].

Заключение

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует о существенных результатах зарубеж-

ного опыта оптимизации городского пространства с целью увеличения ФА населения. Необходимость дальнейшего изучения вопроса осознается не только научным сообществом, но и национальными органами власти, а также авторитетными международными организациями, такими как ООН и ВОЗ. Поступающая в России в последнее десятилетие необходимость переноса “центра тяжести” отечественного здравоохранения с лечения имеющихся заболеваний на их профилактику определяет научный интерес к факторам риска, условиям их формирования и возможным путям реализации. В связи с этим, результаты подобных тематик будут востребованы отечественным здравоохранением, что требует проведение собственных российских исследований, с учетом зарубежного опыта.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 18-75-00062 “Влияние социальной среды на развитие ишемической болезни сердца и ее факторов риска в проспективном исследовании”.

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

Литература/References

- Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380(9838):247-57. doi:10.1016/S0140-6736(12)60646-1.
- Milton K, Macniven R, Bauman A. Review of the epidemiological evidence for physical activity and health from low- and middle-income countries. *Glob Public Health*. 2014;9(4):369-81. doi:10.1080/17441692.2014.894548.
- Beaglehole R, Bonita R, Horton R, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet*. 2011;377(9775):1438-47. doi:10.1016/S0140-6736(11)60393-0.
- Prokofyeva AV, Lebedeva-Neseyra NA. Creation of health-oriented city space as a way to manage population health risk. *Health Risk Analysis*. 2018;3:144-53. (In Russ.) Прокофьева А.В., Лебедева-Несеря Н.А. Формирование здоровьеориентированного городского пространства как способ управления рисками здоровью населения. *Анализ риска здоровью*. 2018;3:144-53. doi:10.21668/health.risk/2018.3.16.
- Pavlova I.D. Spatial multi-criteria assessment of road network as a method of determining the level of comfort of the bicycle ride. *Urban Studies*. 2018;(2):1-11. (In Russ.) Павлова И.Д. Пространственная многокритериальная оценка улично-дорожной сети как метод определения комфортности велосипедной поездки. *Урбанистика*. 2018;2:1-11. doi:10.7256/2310-8673.2018.2.25302.
- Lu Y, Gou Z, Xiao Y, et al. Do Transit-Oriented Developments (TODs) and established urban neighborhoods have similar walking levels in Hong Kong? *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3):E555. doi:10.3390/ijerph15030555.
- Ewing R, Cervero R. Travel and the built environment. *J Am Plann Assoc*. 2010;76(3):265-94.
- Lee C, Moudon AV. The 3Ds + R: Quantifying land use and urban form correlates of walking. *Transp Res D Transp Environ*. 2006;11(3):204-15. doi:10.1016/j.trd.2006.02.003.
- Xue CQ, Zou H, Li B, Hui KC. The shaping of early Hong Kong: Transplantation and adaptation by the British professionals, 1841-1941. *Plan Perspect*. 2012;27(4):549-68. doi:10.1080/02665433.2012.705124.
- Langlois M, Wasfi RA, Ross NA, El-Geneidy AM. Can transit-oriented developments help achieve the recommended weekly level of physical activity? *J Transp Health*. 2016;3(2):181-90. doi:10.1016/j.jth.2016.02.006.
- Cervero R, Day J. Suburbanization and transit-oriented development in China. *Transp Policy*. 2008;15(5):315-23. doi:10.1016/j.tranpol.2008.12.011.
- Department of Infrastructure and transport. Walking, riding and access to public transport: supporting active travel in Australian communities. Canberra: Commonwealth of Australia; 2013. https://infrastructure.gov.au/infrastructure/pab/active_transport/files/infra1874_mcu_active_travel_report_final.pdf (09 April 2019).
- Department for Transport. Cycling and walking investment strategy. London, UK: Department for Transport; 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/603527/cycling-walking-investment-strategy.pdf (09 April 2019).
- Becerra JM, Reis RS, Frank LD, et al. Transport and health: a look at three Latin American cities. *Cad Saude Publica*. 2013;29(4):654-66.
- Bornstein DB, Pate RR, Pratt M. A review of the national physical activity plans of six countries. *J Phys Act Health*. 2009;6(Suppl 2):S245-64.
- Stevenson M, Thompson J, de Sá TH et al. Land use, transport, and population health: estimating the health benefits of compact cities. *Lancet*. 2016;388(10062):2925-35. doi:10.1016/S0140-6736(16)30067-8.
- Smith M, Hosking J, Woodward A et al. Systematic literature review of built environment effects on physical activity and active transport — an update and new findings on health equity. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):158. doi:10.1186/s12966-017-0613-9.
- West ST, Shores KA. Does building a greenway promote physical activity among proximate residents? *Journal of Physical Activity and Health*. 2015;12(1):52-7. doi:10.1123/jpah.2012-0411.
- Clark S, Bungum T, Shan G, et al. The effect of a trail use intervention on urban trail use in southern Nevada. *Prev Med*. 2014;67(Suppl 1):S17-20. doi:10.1016/j.ypmed.2014.04.027.
- Dill J, McNeil N, Broach J, Ma L. Bicycle boulevards and changes in physical activity and active transportation: findings from a natural experiment. *Prev Med*. 2014;69(Suppl 1):S74-8. doi:10.1016/j.ypmed.2014.10.006.
- Mayne SL, Auchincloss AH, Michael YL. Impact of policy and built environment changes on obesity-related outcomes: a systematic review of naturally occurring experiments. *Obes Rev*. 2015;16(5):362-75. doi:10.1111/obr.12269.
- Goodman A, Sahlqvist S, Ogilvie D. New walking and cycling routes and increased physical activity: One- and 2-year findings from the UK iConnect study. *American Journal of Public Health*. 2014;104(9):e38-e46. doi:10.2105/AJPH.2014.302059.
- Fraser SD, Lock K. Cycling for transport and public health: a systematic review of the effect of the environment on cycling. *Eur J Public Health*. 2011;21(6):738-43. doi:10.1093/eurpub/ckq145.
- Yang L, Sahlqvist S, McMinn A et al. Interventions to promote cycling: systematic review. *BMJ*. 2010;341:c5293. doi:10.1136/bmj.c5293.
- Pucher J, Buehler R, Seinen M. Bicycling renaissance in North America? An update and re-appraisal of cycling trends and policies. *Transportation Research Part A: Policy and Practice*. 2011;45(6):451-75. doi:10.1016/j.tra.2011.03.001.
- Jensen WA, Brown BB, Smith KR, et al. Active Transportation on a Complete Street: Perceived and Audited Walkability Correlates. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):E1014. doi:10.3390/ijerph14091014.
- Brown BB, Smith KR, Tharp D, et al. A Complete Street Intervention for Walking to Transit, Nontransit Walking, and Bicycling: A Quasi-Experimental Demonstration of Increased Use. *J Phys Act Health*. 2016;13(11):1210-9. doi:10.1123/jpah.2016-0066.

28. National Complete Streets Coalition Policy Atlas, 2014. <http://www.smartgrowthamerica.org/complete-streets/changing-policy/complete-streets-atlas> (22 May 2018).
29. Lawless P, Foden M, Wilson I, Beatty C. Understanding area-based regeneration: the New Deal for Communities Programme in England. *Urban Stud.* 2010;47(2):257-75. doi:10.1177/0042098009348324.
30. Lawless P, Beatty C. Exploring change in local regeneration areas: evidence from the New Deal for Communities programme in England. *Urban Stud.* 2012;50(5):942-58. doi:10.1177/0042098012458005.
31. Adams EJ, Cavill N, Sherar LB. Evaluation of the implementation of an intervention to improve the street environment and promote walking for transport in deprived neighborhoods. *BMC Public Health.* 2017;17(1):655. doi:10.1186/s12889-017-4637-5.
32. Adams EJ, Cavill N. Engaging communities in changing the environment to promote transport-related walking: evaluation of route use in the 'fitter for walking' project. *J Transport Health.* 2015;2(4):580-94. doi:10.1016/j.jth.2015.09.002.
33. Veitch J, Ball K, Crawford D, et al. Park improvements and park activity: a natural experiment. *Am J Prev Med.* 2012;42(6):616-9. doi:10.1016/j.amepre.2012.02.015.
34. Veitch J, Salmon J, Crawford D, et al. The REVAMP natural experiment study: the impact of a play-scape installation on park visitation and park-based physical activity. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15(1):10. doi:10.1186/s12966-017-0625-5.
35. Ranchod YK, Diez Roux AVD, Evenson KR, et al. Longitudinal associations between neighborhood recreational facilities and change in recreational physical activity in the multi-ethnic study of atherosclerosis, 2000-2007. *Am J Epi.* 2014;179(3):335-43. doi:10.1093/aje/kwt263.
36. Cohen DA, Han B, Isacoff J, et al. Impact of park renovations on park use and park-based physical activity. *J Phys Act Health.* 2015;12(2):289-95. doi:10.1123/jpah.2013-0165.
37. Slater S, Pugach O, Lin WT, Bontu A. If you build it will they come? Does involving community groups in playground renovations affect park utilization and physical activity? *Environ Behav.* 2016;48(1):246-65. doi:10.1177/0013916515614368.
38. Cohen DA, Marsh T, Williamson S, et al. Impact and cost-effectiveness of family fitness zones: a natural experiment in urban public parks. *Health Place.* 2012;18(1):39-45. doi:10.1016/j.healthplace.2011.09.008.
39. Cohen DA, Golinelli D, Williamson S, et al. Effects of park improvements on park use and physical activity: policy and programming implications. *Am J Prev Med.* 2009;37(6):475-80. doi:10.1016/j.amepre.2009.07.017.
40. Hunter RF, Christian H, Veitch J, et al. The impact of interventions to promote physical activity in urban green space: a systematic review and recommendations for future research. *Soc Sci Med.* 2015;124:246-56. doi:10.1016/j.socscimed.2014.11.051.
41. Tester J, Baker R. Making the playfields even: evaluating the impact of an environmental intervention on park use and physical activity. *Prev Med.* 2009;48(4):316-20. doi:10.1016/j.ypmed.2009.01.010.
42. Cohen DA, Han B, Derosé KP, et al. Physical activity in parks: a randomized controlled trial using community engagement. *Am J Prev Med.* 2013;45(5):590-7. doi:10.1016/j.amepre.2013.06.015.
43. Burgoyne L, Coleman R, Perry IJ. Walking in a city neighborhood, paving the way. *Journal of Public Health.* 2007;29(3):222-9. doi:10.1093/pubmed/fdm027.
44. Cavill N, Kahlmeier S, Rutter H, et al. Economic analyses of transport infrastructure and policies including health effects related to cycling and walking: a systematic review. *Transp Policy.* 2008;15(5):291-304. doi:10.1016/j.tranpol.2008.11.001.
45. Brown V, Diomedes BZ, Moodie M, et al. A systematic review of economic analyses of active transport interventions that include physical activity benefits. *Transp Policy.* 2016;45:190-208. doi:10.1016/j.tranpol.2015.10.003.

Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

В обзоре представлены данные о причинах дисрегуляции метаболизма кальция и его ассоциации с основными элементами сердечно-сосудистого континуума. Особое внимание уделялось его роли в регуляции эндотелиальной функции, системного воспаления, сократительной способности миокарда, обмена липидов и углеводов, нарушение которых обуславливает инициацию и прогрессирование таких заболеваний, как эссенциальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. Также систематизированы данные о роли и способах коррекции дисметаболизма кальция в профилактике и лечении данных патологий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):78–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-78-85>

Ключевые слова: кальций, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, патогенез.

Конфликт интересов: не заявлен.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика.

Майлян Д. Э.* — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-4428-022X, Коломиец В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-1074-4479.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): majlyan@narod.ru

[Ca²⁺]_i — внутриклеточный уровень кальция, Са — кальций, Са²⁺ — ионы кальция, СаD — комбинированные добавки кальция и витамина D, СаМКII — кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, NCX — натрий-кальциевый обменник, PKA — цАМФ-зависимая протеинкиназа, PKC — протеинкиназа C, RDA — рекомендованная норма суточного потребления, RyR — рианодин-чувствительные рецепторы, SERCA — кальций-активируемая АТФаза, АД — артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СР — саркоплазматический ретикулум, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

Рукопись получена 13.04.2019

Рецензия получена 08.05.2019

Принята к публикации 15.05.2019



The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases

Mailian D. E., Kolomiets V. V.

The review presents data on the causes of dysregulation of calcium metabolism and its association with the main elements of the cardiovascular continuum. Particular attention was paid to its role in the regulation of endothelial function, systemic inflammation, myocardial contractility, lipid and carbohydrate metabolism, the disruption of which determines the initiation and progression of diseases such as essential hypertension and chronic heart failure. We also systematized data on the role and methods of calcium dysmetabolism correcting in the prevention and treatment of these pathologies.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):78–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-78-85>

Key words: calcium, cardiovascular disease, arterial hypertension, chronic heart failure, pathogenesis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic.

Mailian D. E. ORCID: 0000-0003-4428-022X, Kolomiets V. V. ORCID: 0000-0003-1074-4479.

Received: 13.04.2019 **Revision Received:** 08.05.2019 **Accepted:** 15.05.2019

По данным Росстата, несмотря на снижение показателя, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сохраняет за собой первое место среди причин летальных исходов в Российской Федерации [1], в 2017г достигнув 588 на 100 тыс. населения. Исходя из этого, большое внимание отдается разработке новых методов профилактики и лечения данной группы заболеваний. Известно, что этиологию большинства ССЗ, включая пандемию XXI века — хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка, отчетливо выделить невозможно. Данный факт обуславливает необходимость изучения патогенетических механизмов их возникновения, прогрессирования и, соответственно, точек приложения, влияние на которые позволило бы остановить формирование сердечно-сосудистого континуума. В последнее время

большое внимание уделяется изучению состояния обмена электролитов, таких как кальций (Са) и магний, обеспечивающих функционирование многих систем организма. Обмен Са традиционно рассматривается в качестве одного из звеньев патогенетической цепи как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы. Установлено, что дисметаболизм Са может оказывать влияние на ожирение, инсулинорезистентность, сосудистый тонус, эндотелиальную функцию, системное воспаление, липидный обмен, а также сократительную способность миокарда [2], что обуславливает необходимость поиска способов его коррекции. В том числе остаются актуальными вопросы необходимости и безопасности заместительной терапии препаратами Са, возможности влияния на его внутримиекардиальный и почечный обмен.

Основные причины дисметаболизма Са

В норме содержание Са в организме человека варьирует от 1000 до 1200 г, около 99% данного макроэлемента депонировано в костной ткани, а оставшийся 1% — во вне- и внутриклеточном пространствах. Кроме этого, 1% костного Са находится в постоянном свободном обмене с Са внеклеточного пространства, поддерживая его концентрацию в узком диапазоне за счет процессов резорбции костной ткани и остеогенеза [2]. Этот элемент влияет на функционирование большинства клеток, принимая участие в проведении нервного импульса, сокращении мышечных клеток, процессах коагуляции и секреции гормонов [3].

Баланс Са жестко регулируется процессами абсорбции в кишечнике, почечной экскреции и костным обменом, которые контролируются балансом кальцитропных гормонов. Дисметаболизм Са может быть объяснен несколькими основными механизмами: недостаточным поступлением с пищей в связи с нутритивным дисбалансом или наличием синдромов мальабсорбции и мальдигестии, повышенным выведением в связи с увеличением фильтрации и/или снижением реабсорбции, а также дисрегуляцией внутриклеточного обмена, связанного как с нарушением поступления и выведения макронутриента, так и с дисбалансом гормональной регуляции и дисгомеостазом его естественных антагонистов, таких как магний [4].

Основной причиной дефицита Са является недостаток в рационе питания. Согласно рекомендациям Dietary Reference Intakes института медицины национальной академии наук США, рекомендованная норма суточного потребления (RDA) Са составляет от 1000 до 1300 мг в зависимости от пола и возраста [5]. Множество исследований, посвященных количественной оценке потребления этого макронутриента, показали значительные отклонения полученных величин от RDA. Эпидемиологические исследования, проведенные в Польше, Германии, Австрии и Франции, показали, что уровни суточного потребления Са соответствовали значениям менее 50% от RDA. При этом пациенты пожилого и старческого возраста имели более низкие показатели: 362–402 мг/сут. при RDA 1300 мг [5]. Особое внимание к полученным данным обусловлено ассоциацией низкого потребления Са с некоторыми патологическими состояниями, включая остеопороз, рак толстого кишечника и сердечно-сосудистые заболевания.

Дополнительными факторами, влияющими на метаболизм макронутриента, особенно, у пациентов пожилого и старческого возраста, являются эссенциальная гипертензия (ЭГ) и ХСН, которые могут приводить к снижению реабсорбции Са как путем нейрогуморальной активации и ретенции натрия и воды, так и в связи с применением петлевых диуретиков [3].

Из остальных причин дисметаболизма Са можно выделить гипер- и гипопаратиреоз, нарушение обмена кальцитриола, патологию костной ткани, дефицит эстрогенов, а также редкие генетически детерминированные нарушения, приводящие к снижению реабсорбции Са, например, нефронофтиз [5, 6].

Регуляция абсорбции и экскреции Са в условиях дефицита его потребления

Главным регулятором метаболизма Са является паратгормон, который секретируется паращитовидными железами в ответ на уменьшение плазменной концентрации ионизированного Са. Паратгормон позволяет увеличить плазменную концентрацию Са тремя способами: стимуляцией костной резорбции, увеличением активной почечной канальцевой реабсорбции Са из ультрафильтрата и увеличением всасывания Са и фосфата в кишечнике как непосредственно, так и путем стимуляции продукции кальцитриола [3]. Транскрипция генов паратгормона увеличивается в ответ на гипокальциемию, повышение выработки глюкокортикоидов и эстрогенов, введение агонистов адренергических рецепторов, допамина и простагландина E₂, а гиперкальциемия ведет к внутриклеточному разрушению гормона [7].

Поддержание гомеостаза Са также обеспечивает активная форма витамина D — кальцитриол, который взаимодействует с целевыми рецепторами, увеличивая поглощение Са в тонком кишечнике. Система кальцитриол-рецептор витамина D₃ является основополагающей для поддержания базального и паратгормон-стимулированного остеокластогенеза [7]. Зрелые остеокласты высвобождают Са и фосфор из костной ткани для сохранения их адекватной концентрации в плазме крови [8].

При нормальном потреблении Са только около 40% всасывается в кишечнике. В то же время потери Са посредством кишечной секреции составляют приблизительно 200 мг/сут., а его чистое поглощение составляет приблизительно 20%. Хотя концентрация Са в плазме крови может сохраняться в референтном диапазоне посредством резорбции костной ткани, его экзогенное поступление является единственным источником, призванным пополнить костное депо. Поглощение данного макронутриента происходит преимущественно в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке путем активного кальцитриол-зависимого трансцеллюлярного и пассивного парацеллюлярного транспорта.

В условиях нутритивного дефицита Са и отсутствия дефицита витамина D происходит увеличение эффективности активного пути абсорбции в ответ на стимуляцию продукции кальцитриола. Подобная реакция представляет собой важный компенсаторный механизм, который может быть нивелирован при дефиците витамина D, его ко-фактора — магния

и первичной или вторичной дисфункции паращитовидных желез [3, 4]. Подобные патологические состояния часто сочетаются с дефицитом Са у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН.

Важным элементом поддержания гомеостаза Са является модуляция его выведения почками. Количество Са, экскретируемого с мочой, обычно колеблется от 100 до 200 мг в сутки, 99% профильтрованного Са подвергается реабсорбции. Причем около 60-70% реабсорбируется в проксимальном канальце, 20% — в петле Генле, 10% — в дистальном извитом канальце и 5% — в собирательной трубке [3].

В проксимальном канальце осуществляется реабсорбция Са путем пассивного транспорта по току натрия и воды. Пассивный парацеллюлярный путь составляют приблизительно 85-90% реабсорбции Са в этом сегменте нефрона, а на активный паратгормон- и кальцитонин-зависимый транспорт приходится всего 10-15% [3]. Реабсорбция Са продолжается в толстом сегменте восходящего колена, где происходит поглощение 20% профильтрованного элемента посредством как парацеллюлярного, так и паратгормон- и кальцитриол-зависимого трансцеллюлярного транспорта. Котранспортер Na-K-Cl и калиевые каналы внешнего мозгового слоя, обеспечивая электронеутральную реабсорбцию ионов натрия и хлора, усиливают парацеллюлярное движение Са [5]. Также непосредственное участие в реабсорбции данного элемента принимают Са-чувствительные рецепторы базолатеральной мембраны, увеличивая проходимость парацеллюлярного пространства для Са и не оказывая влияния на транспорт других катионов и анионов [9].

В отличие от проксимального канальца и восходящего колена петли Генле, реабсорбция Са в дистальном извитом канальце происходит исключительно трансцеллюлярным путём и регулируется рецепторами переносчика *vanilloid-5*, кальбиндином-D28k, Na-Са обменником (NCX) и Са-АТФазой 1b [10].

В условиях дефицита Са происходит снижение фильтрации и стимуляция его реабсорбции путем модуляции пара- и трансцеллюлярных путей. Основными механизмами увеличения реабсорбции микроэлемента является активация паратгормон- и кальцитриол-зависимых механизмов, а также изменение активности Са-чувствительных рецепторов, NCX и котранспортера Na-K-Cl, что способствует компенсации потерь элемента.

Нейрогуморальная гиперактивация, а также ретенция натрия и воды, как основные патогенетические механизмы ЭГ и ХСН, приводят к увеличению потерь Са за счет снижения компенсаторных механизмов, влияя как на процессы фильтрации, так и на его реабсорбцию на всех этапах. Важную роль играет снижение пассивной реабсорбции, которая зависит от котранспортера Na-K-Cl и NCX. Применение диуретиков, исключая тиазидные и тиазидопо-

добные, приводит к еще более значительному снижению реабсорбции Са [3].

Гомеостаз внеклеточного Са жестко контролируется процессами резорбции костной ткани и остеогенеза. Основным регуляторным механизмом этих процессов является система RANKL-RANK-остеопротегерин, в которой остеопротегерин блокирует остеокластогенез путем блокады взаимодействия RANKL-RANK [11]. В условиях дефицита Са происходит нарушение соотношения остеопротегерин/RANKL в сторону увеличения экспрессии последнего, что приводит к инициации резорбции костной ткани и высвобождения ионизированного Са. При дефиците витамина D, магния и эстрогенов, что часто встречается у пациентов пожилого и старческого возраста с ЭГ и ХСН, возможна дисрегуляция данного механизма, приводящая к уменьшению его компенсаторных возможностей.

Дисметаболизм Са и ожирение

Данные исследований *in vitro* и испытаний, проведенных на животных, свидетельствуют о том, что достаточное потребление Са подавляет липогенез и стимулирует липолиз и термогенез, тем самым увеличивая расход энергии и окисление липидов [12]. Одно из предложенных объяснений механизмов этих эффектов заключается в том, что при низком потреблении Са повышается сыровоточный уровень кальцитриола, который стимулирует приток Са в адипоциты путем его захвата мембранными рецепторами витамина D. Повышение внутриклеточного уровня кальция ($[Ca^{2+}]_i$) способствует липогенезу и торможению липолиза вследствие повышения активности синтазы жирных кислот и подавления экспрессии гормон-чувствительной липазы [13]. Кальцитриол также действует через классические ядерные рецепторы витамина D в адипоцитах, подавляя экспрессию разобщающего белка 2 типа и таким образом повышает эффективность использования энергии. Регуляция разобщающих белков 2 типа и $[Ca^{2+}]_i$ кальцитриолом, по-видимому, оказывает дополнительное влияние на энергетический обмен, приводя к апоптозу адипоцитов. Напротив, увеличение потребления Са может снизить уровень кальцитриола в плазме крови, и, соответственно, привести к торможению липогенеза и стимуляции липолиза [14].

Дисметаболизм Са и инсулинорезистентность

Связь между дефицитом потреблением Са и повышенной распространенностью сахарного диабета 2 типа (СД2) и/или инсулинорезистентности [15] была обнаружена в нескольких обсервационных когортных исследованиях [16, 17]. Pittas AG, et al. (2007) выявили увеличение относительного риска развития СД2 на 21 при сравнении групп с высоким и низким потреблением Са [17]. В проспективном 21-летнем

исследовании была установлена связь между увеличением потребления молочных продуктов и снижением риска развития СД2.

Несмотря на эпидемиологические данные, существует только ограниченное количество исследований о влиянии пищевых добавок Са на чувствительность к инсулину [15]. Стоит отметить, что эффективность заместительной терапии Са может зависеть от базального уровня резистентности к инсулину. При этом ежедневный прием комбинированных добавок Са и витамина D (CaD) приводит к значимому повышению чувствительности к инсулину только у пациентов с изначально установленным нарушением толерантности к глюкозе [16].

Механизм влияния Са на резистентность к инсулину пока не уточнен. Существуют доказательства того, что вызванное экзогенным дефицитом Са увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в адипоцитах и других клетках-мишенях инсулина может повышать резистентность к инсулину путем фосфорилирования транспортера глюкозы 4 типа и других субстратов, чувствительных к инсулину, что снижает эффективность инсулин-опосредованного поглощения глюкозы [18].

Дисметаболизм Са и дислипидемия

Влияние гомеостаза Са на липидный обмен является до конца не ясным. В некоторых исследованиях с использованием Са-содержащих пищевых добавок было обнаружено значимое снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности или увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности [19]. В то же время в других исследованиях такие эффекты не выявлялись [20].

Омыление свободных жирных кислот Са в тонком кишечнике и снижение абсорбции липидов может объяснить влияние Са на липидный профиль [19]. Снижение абсорбции жирных кислот может снизить уровень общего холестерина в плазме крови за счет увеличения поглощения липопротеинов низкой плотности печенью. Са также может способствовать трансформации холестерина в желчные кислоты, увеличивая его экскрецию с калом [19]. Таким образом, дефицит Са может приводить к инициации или усугублению дислипидемии.

Дисметаболизм Са и системное воспаление

Некоторые исследования показали, что увеличение потребления Са может способствовать подавлению воспалительного ответа, связанного с ожирением [21, 22]. Увеличение содержания Са в диетическом рационе у пациентов с избыточной массой тела приводит к значимому снижению уровня воспалительных маркеров (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактного протеина-1 моноцитов) и повышению уровня адипонектина на 20% [22].

Са-зависимая модуляция воспалительного стресса, вероятно, частично обусловлена снижением количества адипоцитов путем ускорения липолиза и торможения липогенеза. Тем не менее, было показано, что данный макронутриент может оказывать дополнительные эффекты путем подавления продукции кальцитриола [21]. Повышенные уровни кальцитриола в плазме крови, в дополнение к увеличению $[Ca^{2+}]_i$, по-видимому, усиливают продукцию активных форм кислорода за счет увеличения активности митохондриального расщепления. Эти два механизма модулируют выработку и высвобождение цитокинов в условиях дисметаболизма Са [21, 22].

Дисметаболизм Са и артериальная гипертензия

В различных эпидемиологических исследованиях сообщалось об обратной зависимости между потреблением Са и артериальным давлением (АД), что выражалось в повышении АД и увеличении риска развития ЭГ при дефиците потребления Са [23].

Рандомизированные клинические испытания, в которых оценивались эффекты дополнительного приема Са, выявили умеренное снижение АД. Van Mierlo LA, et al. (2006) при проведении метаанализа 40 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние добавок Са, обнаружили значимое снижение АД в ответ на их применение [23]. Причем было отмечено, что увеличение потребления Са оказывает большее гипотензивное действие у людей, которые регулярно получают небольшие дозы препаратов Са, пациентов с ЭГ или с высоким риском ее развития, в том числе солевых чувствительных людей и беременных женщин.

Reid IR, et al. (2010) [24] провели рандомизированное контролируемое исследование эффекта пищевых добавок Са у 323 здоровых мужчин в течение двух лет. Несмотря на то, что наблюдались тенденции к снижению систолического и диастолического АД в группах с дополнительным приемом Са, стоит также отметить, что значимой корреляции между цифрами АД и дозой Са выявлено не было.

Имеющиеся в настоящее время данные дают основание для утверждения, что диета, содержащая рекомендуемое количество молочных продуктов, может снизить риск развития ЭГ [25]. Защитное влияние нутритивного Са на АД может быть частично объяснено торможением продукции кальцитриола, в результате чего уменьшается вход и накопление Са в гладкомышечных клетках сосудов, учитывая тот факт, что увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в гладкомышечных клетках сосудов может приводить к вазоконстрикции и как следствие к повышению АД. Также Са снижает активность ренин-ангиотензиновой системы и оптимизирует натрий-калиевый баланс, что, в свою очередь, может быть потенциальным механизмом снижения АД, важным в условиях ЭГ и ХСН.

Дисметаболизм Са и дисфункция миокарда

Ионы Са (Ca^{2+}) играют основную роль в регулировании сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца. Количество Ca^{2+} , доставляемых в цитоплазму, и скорость их элиминации из цитоплазмы являются двумя основными факторами, определяющими скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов [26]. Ca^{2+} -зависимая передача сигнала в процессе возбуждения-сокращения состоит из четырех этапов. Во-первых, ток Ca^{2+} генерируется Ca^{2+} -каналами L-типа, экспрессируемыми в Т-трубочках, и инициируется деполяризацией мембраны. Во-вторых, Ca^{2+} диффундируют через узкую соединительную зону, активируя рианодин-чувствительные каналы (RyR) и генерируя импульсы тока Ca^{2+} , что значительно усиливает исходный триггерный сигнал Ca^{2+} . Этот процесс известен как Ca^{2+} -индуцированное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР). В-третьих, Ca^{2+} , высвобождаясь из СР, затем диффундирует в цитоплазму для активирования сокращения кардиомиоцита путем связывания Ca^{2+} с тропонином-С. Наконец, Ca^{2+} транспортируется обратно в СР с помощью Ca^{2+} -активируемой АТФазы (SERCA) и из клетки через NCX. Дефицит Са и сбой на уровне хотя бы одного из вышеперечисленных этапов может вызвать дисфункцию миокарда.

Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в кардиомиоцитах регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования нескольких ключевых Ca^{2+} -связанных протеинов, которые опосредованно контролируются состоянием общего гомеостаза Са. Одной из важных регуляторных киназ является цАМФ-зависимая протеинкиназа (РКА), которая регулирует Ca^{2+} -каналы L-типа, RyR и фосфоламбан. Несмотря на то, что активность РКА при дисфункции миокарда не изменяется, все же может отмечаться локальное увеличение активности в макромолекулярном сигнальном комплексе в условиях ХСН [27].

Другой важной регуляторной киназой является Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (СаМКII) [28]. СаМКII представляет собой протеинкиназу, которая модулирует несколько внутриклеточных Ca^{2+} -связанных протеинов, таких как RyR, фосфоламбан, Ca^{2+} -каналы L-типа, а также каналы ионизированного натрия. СаМКII напрямую связана с RyR и модулирует их активность. Фосфорилирование фосфоламбана через СаМКII или РКА усиливает поглощение Ca^{2+} СР за счет повышенной активности SERCA. Установлено, что активность СаМКII значительно возрастает в кардиомиоцитах при дисфункции миокарда и обратно пропорционально коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка [29]. Как РКА, так и СаМКII могут активироваться

β -адренергической стимуляцией, увеличение которой отмечается у пациентов с ЭГ и ХСН, как следствие нейрогуморальной дисрегуляции.

Наконец, множественные изоформы протеинкиназы С (РКС) также могут играть роль в регуляции тока Ca^{2+} . РКС- α является доминантной изоформой РКС в миокарде, и ее активность запускается активацией $\text{G}\alpha_q$ -связанных рецепторов (рецептора ангиотензина II, эндотелина-1 и α -адренергического рецептора) [30]. РКС- α может фосфорилировать ингибитор протеинфосфатазы 1, в результате чего повышается ее активность, что приводит к дефосфорилированию фосфоламбана и, таким образом, к снижению активности SERCA. Уровень РКС- α повышается при дисфункции миокарда [31]. Активность РКС- α изменяется на фоне увеличения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма Са и, соответственно, к дерегуляции сопряжения возбуждения-сокращения, приводя к дисфункции миокарда. Роль других изоформ РКС в регуляции тока Ca^{2+} остается неизвестной.

Низкое поступление Са с пищевыми продуктами может приводить к снижению активности основного регулятора внутриклеточного обмена Са — Са-чувствительного рецептора (СаSR), приводя к нарушению основных этапов внутриклеточного метаболизма элемента [5]. Влияние дефицита Са на внутримиекардиальный обмен остаётся не до конца изученным. В условиях снижения потребления Са увеличение концентрации ПТГ приводит к возрастанию $[\text{Ca}^{2+}]_i$ путем активации РКА и соответственно активации RyR и дефосфорилированию фосфоламбана, определяя изменение Ca^{2+} -транзиента [27]. Данный механизм может приводить к нарушению расслабления кардиомиоцитов, приводя к диастолической дисфункции.

Использование флуоресцентных индикаторов $[\text{Ca}^{2+}]_i$, которые отражают изменения свободного $[\text{Ca}^{2+}]_i$, необходимые для активации сократительных белков, дало возможность определить значение изменений $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и их роль в формировании ХСН [30]. При дисфункции миокарда снижение амплитуды Ca^{2+} -транзиента подразумевает снижение высвобождения Ca^{2+} из СР и снижение сократительной способности миокарда [31]. Снижение амплитуды Ca^{2+} -транзиента связано с уменьшением сопряжения возбуждения-сокращения и снижением содержания Ca^{2+} в СР [26]. Кроме того, Ca^{2+} -транзиент при дисфункции миокарда имеет пониженную скорость удаления Ca^{2+} из цитоплазмы [31]. Снижение скорости восстановления Ca^{2+} -транзиента связано с выраженной задержкой расслабления поврежденных кардиомиоцитов. Следовательно, сохраняется высокий $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в покое, что приводит к диастолической дисфункции [28, 29].

Изменение $[Ca^{2+}]_i$ зависит от частоты сердечных сокращений и наиболее вероятно при высокой частоте сердечных сокращений [32]. В норме амплитуда Ca^{2+} -транзientа выше при более высокой частоте стимуляции. Однако при ХСН амплитуда Ca^{2+} -транзientа снижается при более высоких скоростях стимуляции, приводя к уменьшению сократительной способности на более высоких частотах [26, 28]. Также может происходить увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в покое со снижением Ca^{2+} -транзientа на высоких частотах, что приводит к увеличению конечного диастолического напряжения и снижению активного формирования напряжения, связанного с нарушением релаксации миокарда [26]. Отрицательное значение отношения сила-частота, выявляемое при ХСН как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro*, контрастирует с его положительным значением, определяемым при отсутствии дисфункции миокарда, и связано с измененным внутриклеточным гомеостазом Ca^{2+} , а также с неспособностью увеличивать содержание Ca^{2+} в СР при повышении частоты стимуляции [32].

Таким образом, нарушение интрамиокардиального обмена Са, ассоциированное как с дефицитом макронутриента, так и с дисбалансом регулирующих его систем, может быть основополагающим элементом в формировании ХСН, особенно, при наличии диастолической дисфункции миокарда, обусловленной ЭГ. Напротив, наличие дисфункции миокарда может приводить к изменению динамики амплитуды Ca^{2+} -транзientа, что может вести к усугублению дисметаболизма Са и ХСН.

Коррекция дисметаболизма Са

Интерес к возможностям заместительной терапии препаратами Са значительно возрос со времен проведения Auckland Calcium Study, в котором впервые было введено понятие о том, что пищевые добавки Са могут повышать риск сердечно-сосудистых катастроф [33].

Результаты испытаний пищевых добавок Са были неоднозначными. Мета-анализ 15 рандомизированных исследований показал, что прием Са был ассоциирован с увеличением риска инфаркта миокарда на 27% по сравнению с плацебо [34]. Однако Lewis JR, et al. (2014) не обнаружили влияния приема Са на толщину интима-медиа или атеросклероз сонных артерий у пожилых женщин [35]. В то время как в этих исследованиях оценивалось влияние только добавок Са, в клинической практике данный макронутриент часто назначается в комбинации с витамином D. Если витамин D оказывает защитное действие относительно ССЗ, он может ослабить возможные негативные воздействия Са на сердечно-сосудистую систему [36].

За исключением значительного исследования Women's Health Initiative, только в нескольких неболь-

ших исследованиях изучался эффект применения СаD [34]. Тем не менее, результаты исследования Women's Health Initiative были неопределенными. Первоначально Zittermann A, et al. (2011) обнаружили, что использование СаD не было ассоциировано с изменением риска сердечно-сосудистых катастроф [37]. Однако при проведении метаанализа, который включал вторичный анализ данных Women's Health Initiative с исключением участников, которые самостоятельно принимали пищевые добавки Са, и результатами семи других исследований, Bolland MJ, et al. (2011) обнаружили, что применение СаD увеличивало риск развития инфаркта миокарда на 24% по сравнению с плацебо [20]. Также не были подтверждены предположения об эффективности СаD в первичной профилактике ХСН [38].

Таким образом, на данный момент нет возможности рассматривать заместительную терапию препаратами Са как средство коррекции метаболизма Са, призванное профилировать развитие и прогрессирование ССЗ.

Важной, особенно в условиях ЭГ и ХСН, является коррекция потерь Са, как вызванных самими ССЗ, так и усугубляющихся вследствие применения диуретиков. Наиболее используемыми диуретическими препаратами являются петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Применение петлевых диуретиков приводит к снижению реабсорбции Са в толстой восходящей части петли Генле, что приводит к увеличению его потерь, причем кальциурический эффект является дозозависимым. Обратным действием обладают как тиазидные, так и тиазидоподобные диуретики, демонстрирующие Са-сберегающий эффект, объясняемый повышением его дистальной реабсорбции, что может быть полезным в условиях увеличенных потерь элемента. Также в последнее время в качестве препаратов, обладающих диуретическими свойствами, рассматриваются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, которые не приводят к изменениям экскреции Са, что может быть объяснено сохраненной активностью натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа, а также реабсорбцией Са в дистальной части нефрона [39]. Учитывая Са-нейтральный диуретический эффект ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, они могут рассматриваться как препараты, способные поддерживать гомеостаз элемента.

Коррекция внутримыокардиального обмена Ca^{2+} представляет собой перспективное направление. На данный момент имеются сведения о влиянии на данный процесс селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. β_1 -адренореноблокаторы оказывают влияние на интрамиокардиальный обмен Са путём блокады таргетных рецепторов, приводя

к РКА- и/или CaMKII-зависимому снижению фосфорилирования RyR, что может улучшать сократительную способность кардиомиоцитов [40]. При этом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, как было показано в исследованиях на животных, снижают экспрессию CaMKII, что коррелирует с уменьшением гипертрофии миокарда. Изменение экспрессии CaMKII, кроме влияния на RyR, коррелирует и с другими дисгомеостатическими интрамиокардиальными процессами, в том числе обеспечивая влияние на экспрессию генов, выраженность воспаления и активность фибробластов [41]. Подобный эффект данных препаратов может улучшать как диастолическую, так и диастолическую функцию миокарда.

Влияние на систему Т-трубочек кардиомиоцитов возможно путем снижения механического напряжения и, соответственно, активности стресс- или деформация-зависимого сигналинга, который приводит к их разрушению. Возможными способами коррекции этого механизма является как ресинхронизирующая терапия, так и снижение пост- и преднагрузки на камеры сердца медикаментозными методами, что является доказанным для силденафила и β 1-адренореноблокаторов [42]. Ранолазин путем ингибирования позднего тока ионов натрия в клетки миокарда может снижать активность NCX, хотя данный эффект не показал значимого влияния на процессы расслабления миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией [43].

Одним из препаратов, имеющих прямое влияние на интрамиокардиальный обмен Са, является лево-симендан. Его эффект заключается в сенситизации тропонина-С к Ca^{2+} и опосредованном ингибировании

фосфодиэстеразы-3 увеличении активности SERCA, что приводит к увеличению систолической функции миокарда у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса [44]. Несмотря на это, положительный инотропный эффект данного препарата не приводит к увеличению выживаемости, а в некоторых исследованиях показал даже повышение смертности у пациентов после острой сердечной недостаточности [45].

Важная роль Са в развитии как систолической, так и диастолической дисфункции, обуславливает необходимость поиска новых препаратов и коррекции известной консервативной терапии ЭГ и ХСН, которые позволяют оптимизировать гомеостаз и внутриклеточный обмен Са.

Заключение

Са играет важную роль в патогенетических механизмах развития и прогрессирования ССЗ, включая ЭГ и ХСН. Дисметаболизм Са, инициируемый недостаточным его потреблением, избыточным выведением или дисрегуляцией его интрамиокардиального обмена, является основой для инициации или усугубления патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ЭГ и ХСН. Несмотря на множество исследований, целью которых было выявление пользы и методов коррекции основных звеньев гомеостаза Са, остается множество нерешенных вопросов, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

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

Литература/References

- Russia in figures. 2018: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2018. p. 522. (In Russ.) Россия в цифрах. 2018: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2018. 522 с. ISBN 978-5-89476-450-4.
- Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium supplements and cardiovascular disease: A review. *Am J Lifestyle Med.* 2015;9(4):298-307. doi:10.1177/1559827613512593.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1257-72. doi:10.2215/CJN.09750913.
- Keller J, Schinke T. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2013;24:2737-48. doi:10.1007/s00198-013-2335-4.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74:276-88. doi:10.1038/sj.ki.5002287.
- Trehan N. Vitamin D deficiency. *Crit Pathw Cardiol.* 2017;16(3):109-18. doi:10.1097/HPC.0000000000000122.
- Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:371-6. doi:10.1097/MNH.0b013e328362141e.
- Houillier P. Calcium-sensing in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:566-71. doi:10.1097/MNH.0b013e3283636ff5f.
- Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1879-90. doi:10.1681/ASN.2012030323.
- Infante M, Fabi A, Cognetti F. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):12. doi:10.1186/s13046-018-1001-2.
- Torres MR, Ferreira TS, Carvalho DC, et al. Dietary calcium intake and its relationship with adiposity and metabolic profile in hypertensive patients. *Nutrition.* 2011;27(6):666-71. doi:10.1016/j.nut.2010.07.012.
- Puntus T, Schneider B, Meran J. Influence of age and gender on associations of body mass index with bone mineral density, bone turnover markers and circulating calcium-regulating and bone-active sex hormones. *Bone.* 2011;49:824-9. doi:10.1016/j.bone.2011.06.003.
- Hae-Jeung L, Jang-ik C. Intakes of Dairy Products and Calcium and Obesity in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2007-2009. *PLoS One.* 2014;9(6):e99085. doi:10.1371/journal.pone.0099085.
- Lorenzo C, Hanley AJ, Rewers MJ, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia.* 2014;57(7):1366-74. doi:10.1007/s00125-014-3241-9.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-29. doi:10.1210/jc.2007-0298.
- Shalleh M, Shidfar F, Haghani H, et al. The influence of calcium supplement on body composition, weight loss and insulin resistance in obese adults receiving low calorie diet. *J Res Med Sci.* 2010;15(4):191-201.
- Balu D, Ouyang J, Parakhia RA, et al. Ca^{2+} effects on glucose transport and fatty acid oxidation in L6 skeletal muscle cell cultures. *Biochem Biophys Res.* 2016;5:365-73. doi:10.1016/j.bbrep.2016.01.007.
- Heshmati J, Sepidarkish M, Namazi N, et al. Impact of Dietary Calcium Supplement on Circulating Lipoprotein Concentrations and Atherogenic Indices in Overweight and Obese

- Individuals: A Systematic Review. *J Diet Suppl.* 2018;21:1-11. doi:10.1080/19390211.2018.1440685.
20. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. doi:10.1136/bmj.d2040.
 21. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study. *Am Heart J.* 2011;162(4):597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.
 22. Stancliffe RA, Thorpe T, Zemel MB. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):422-30. doi:10.3945/ajcn.111.013342.
 23. VanMierlo LA, Arends LR, Streppel MT. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2006;20:571-80.
 24. Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):131-9. doi:10.1038/sj.jhh.1002038
 25. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, et al. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD010037. doi:10.1002/14651858.CD010037.
 26. Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the Atria in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2018;9:1383. doi:10.3389/fphys.2018.01383.
 27. Vinogradova TM, Kobrinsky E, Lakatta EG. Dual Activation of Phosphodiesterases 3 and 4 Regulates Basal Spontaneous Beating Rate of Cardiac Pacemaker Cells. *Front Physiol.* 2018;9:1301. doi:10.3389/fphys.2018.01301.
 28. Maier LS. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the heart. *Adv Exp Med Biol.* 2012;740:685-702. doi:10.1007/978-94-007-2888-2_30.
 29. Sossalla S, Fluschnik N. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *CircRes.* 2010;107(9):1150-61. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.220418.
 30. Mora MT, Ferrero JM, Gomez JF, et al. Ca²⁺ Cycling Impairment in Heart Failure Is Exacerbated by Fibrosis: Insights Gained From Mechanistic Simulations. *Front Physiol.* 2018;9:1194. doi:10.3389/fphys.2018.01194.
 31. Singh RM, Cummings E, Pantos C. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review. *Heart Fail Rev.* 2017 Nov;22(6):843-59. doi:10.1007/s10741-017-9634-3.
 32. Lou Q, Fedorov VV, Glukhov AV. Transmural heterogeneity and remodeling of ventricular excitation-contraction coupling in human heart failure. *Circulation.* 2011;123:1881-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989707.
 33. Radford LT, Bolland MJ, Mason B. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):297-304. doi:10.1007/s00198-013-2526-z.
 34. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691. doi:10.1136/bmj.c3691.
 35. Lewis JR, Zhu K, Thompson PL, Prince RL. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):534-41. doi:10.1002/jbmr.2117.
 36. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A. Effects of combined vitamin D — calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? *Atherosclerosis.* 2015;238(2):388-98. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050.
 37. Zittermann A et al. Calcium supplementation and vitamin D: a trigger for adverse cardiovascular events? *Future Cardiol.* 2011;7(6):725-7. doi:10.2217/fca.1165.
 38. Donneyong MM. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):49-56. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001738.
 39. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.
 40. Shan J, Betzenhauser MJ, Kushnir A. Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and beta-adrenergic receptor blockade in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:4375-87. doi:10.1172/JCI37649.
 41. Currie S, Elliott EB. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective. *Pharmacol Ther.* 2011;131:204-20. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
 42. Chen B, Li Y, Jiang S, Xie YP. beta-Adrenergic receptor antagonists ameliorate myocyte T-tubule remodeling following myocardial infarction. *FASEB J.* 2012;26:2531-7. doi:10.1096/fj.11-199505.
 43. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail.* 2013;1:115-22. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.002.
 44. Orstavik O, Ata SH, Riise J. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol.* 2014;171(23):5169-81. doi:10.1111/bph.12647.
 45. Teerlink JR, Metra M, Zaca V. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev.* 2009;14(4):243-53. doi:10.1007/s10741-009-9153-y.

Клеточные и молекулярные механизмы формирования кальцинирующей болезни аортального клапана

Щеглова Е. В.¹, Байкулова М. Х.², Боева О. И.¹

В обзоре приведены современные данные о патогенезе кальцинирующей болезни аортального клапана (КБАК) — широко распространенном заболевании с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические методы профилактики и лечения данной патологии, за исключением операции по замене клапана. Рассмотрена роль генетических и наследственных факторов в возникновении КБАК, ведущие патогенетические механизмы описаны с учетом стадии заболевания. В частности, в фазе инициации кальциноза ведущую роль играют процессы депонирования окисленных липопротеинов в створках клапана и локальное воспаление. В фазе прогрессирования доминирует активная эктопическая кальцификация, подобная процессу формирования костной ткани. Изучение патогенеза КБАК представляется целесообразным с точки зрения перспективы разработки новых эффективных лечебно-профилактических подходов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):86–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-86-91>

Ключевые слова: кальциноз аортального клапана, аортальный стеноз, патогенез, липиды, кальций, гены.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ²ГБУЗ СК Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь, Россия.

Щеглова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии, ORCID: 0000-0002-2664-3675, Байкулова М. Х. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9749-0058, Боева О. И. — д.м.н., доцент, руководитель центра клинических исследований, профилактической медицины, кардиологии, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-8699-1233.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smets_82@mail.ru

АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАС — кальцинированный аортальный стеноз, КБАК — кальцинирующая болезнь аортального клапана, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 17.07.2019

Рецензия получена 07.08.2019

Принята к публикации 14.08.2019



Cellular and molecular mechanisms of calcific aortic valve disease

Shcheglova E. V.¹, Baykulova M. Kh.², Boeva O. I.¹

The review provides current data on the pathogenesis of calcific aortic valve disease (CAVD) — a widespread disease with unfavorable prognosis. Currently, there are no effective therapeutic methods for the prevention and treatment of this pathology with the exception of valve replacement surgery. The role of genetic and hereditary factors in the occurrence of CAVD is considered, the leading pathogenetic mechanisms are described taking into account the stage of the disease. In particular, in the initiation phase of calcification, deposition of oxidized lipoproteins in the cusps and local inflammation plays the leading role. In the progression phase, active ectopic calcification dominates, similar to the process of bone formation. The study of the pathogenesis of CAVD seems appropriate taking into account the prospect of developing new effective therapeutic and prophylactic approaches.

Russian Journal of Cardiology. 2019; 24 (9):86–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-86-91>

Key words: aortic valve calcification, aortic stenosis, pathogenesis, lipids, calcium, genes.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol; ²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stavropol, Russia.

Shcheglova E. V. ORCID: 0000-0002-2664-3675, Baykulova M. Kh. ORCID: 0000-0001-9749-0058, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-8699-1233.

Received: 17.07.2019 Revision Received: 07.08.2019 Accepted: 14.08.2019

Кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК) представляет собой прогрессирующий фиброз и кальцификацию аортальных полулуний, что приводит к повышению жесткости клапанных створок, уменьшению просвета клапана и формированию кальцинированного аортального стеноза (КАС).

КБАК является наиболее распространенной клапанной патологией сердца. В популяции старше 65 лет кальциноз аортального клапана (АК) присутствует у каждого четвертого, а частота аортального

стеноза составляет 2-9% случаев, увеличиваясь до 48% у лиц старше 85 лет [1]. КБАК независимо от степени тяжести ассоциируется с риском возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти [2], а выраженный КАС, помимо этого, повышает риск желудочно-кишечных кровотечений (так называемый “синдром Хейда”) [3].

Долгое время общепринятой была “механическая теория” аортального кальциноза, сформулированная Иоганном Георгом Менкебергом в 1904г [4]. Пред-

ставления о патогенезе КБАК существенно эволюционировали на протяжении последнего столетия. Кардиологи советской и позднее российской школ рассматривали КБАК как одно из проявлений атеросклероза [5]. Согласно мнению западных исследователей, в большинстве случаев развитие КБАК у взрослых являлось результатом идиопатической кальцификации и дистрофических изменений нормального клапана, либо было следствием ревматического поражения клапана, либо кальцификации и фиброза врожденного двустворчатого АК [6]. В 90-х годах было доказано, что клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, включающий хроническое воспаление, липидную инфильтрацию [7], образование кальциевых депозитов, активацию ренин-ангиотензиновой системы [8]. В наши дни не теряют своей актуальности все приведенные выше теории формирования КБАК. Целью настоящего обзора является обобщение современных данных о патогенезе КБАК.

Как уже упоминалось, длительное время доминировала “атеросклеротическая теория” патогенеза КБАК. Действительно, кальциноз АК и атеросклероз сосудов имеют ряд общих черт. К общим факторам риска относят пожилой и старческий возраст, мужской пол, повышенный индекс массы тела, курение, дислипидемию [9]. В популяции больных КБАК выявлено повышение средних значений общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНПН), триглицеридов (ТГ) и липопротеина(а) [10]. Причем уровень ОХС оказался даже выше, чем у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования. Степень кальцификации АК, согласно данным Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), тесно коррелирует с сывороточным уровнем липопротеина(а) вне зависимости от этнической принадлежности [8]. Этиотропная роль ЛПНП в повышении риска развития сосудистого и клапанного кальциноза показана в Cardiovascular Health Study [11]. Дислипидемия также может рассматриваться как связующее звено между потерей костной ткани и сердечно-сосудистой и клапанной кальцификацией: пациенты с более низкой плотностью костной ткани и остеопорозом страдают более тяжелым атеросклерозом и клапанным кальцинозом [12]. В исследованиях *in vitro* в препаратах, удаленных при операции замены клапана, обнаружены окисленные ЛПНП, Т-клетки и макрофаги в субэндотелиальном слое фиброзной оболочки в непосредственной близости от кальциевых депозитов [13]. В эксперименте на животных показано, что гиперлипидемия на фоне гиперхолестериновой диеты усиливает окислительный стресс в эндотелии створок АК, что проявляется повышением содержания в нем окисленных ЛПНП и воспалительной инфильтрацией тучными клет-

ками, макрофагами и Т-лимфоцитами [14]. Эти гистологические находки сформировали гипотезу о том, что комплексы из внеклеточных окисленных липидов и матричных везикул, высвобождающихся из клапанных миофибробластов, могут образовывать ядра, на которых впоследствии осаждается кальций с образованием очагов кальцификации. *In vitro* исследования, продемонстрировавшие, что окисленные ЛНПН инициируют минерализацию в изолированных интерстициальных клетках АК [15], также подтверждают значение окисленных ЛПНП в патогенезе клапанной кальцификации. Было показано, что мелкие плотные частицы ЛПНП, обладающие особой способностью проникать в ткани и более подверженные процессам окисления, были единственной липидной субфракцией, откладывающейся в АК [16]. Относительно большая фракция мелких плотных ЛПНП у пациентов с метаболическим синдромом может объяснить более высокую скорость прогрессирования КАС в этой группе пациентов.

Клиническая ассоциация ЛПНП и КБАК была оценена в когорте из 6942 больных в исследовании CHARG [17]. В этом исследовании генетически обусловленное повышение ХС ЛПНП, но не ХС ЛПВП или триглицеридов, было связано с увеличением частоты как кальциноза АК, так и кальцинированного аортального стеноза в течение следующих 15 лет наблюдения.

Роль ЛПВП в формировании КБАК требует уточнения. С одной стороны, антиатерогенные и противовоспалительные свойства данной фракции предположительно препятствуют формированию и прогрессированию заболевания. Установлено, что увеличение соотношения ОХС/ХС ЛПВП и низкий сывороточный уровень холестерина ЛПВП связаны с быстрым прогрессированием КАС [18]. Более того, в человеческих клапанах, пораженных кальцинозом, содержание ЛПВП снижено [19]. Потенциальная протективная роль ЛПВП при КАС может реализоваться через предупреждение окисления ЛПНП, активацию экспрессии молекул адгезии, увеличение продукции оксида азота и ингибирование апоптоза [20]. Тем не менее, другие данные свидетельствуют, что ЛПВП могут способствовать развитию КАС. В удаленных стенозированных человеческих клапанах аполипопротеин А1, содержащийся в ЛПВП, локализовался внутри кальцинатов и инициировал продукцию амилоида, который способствовал трансформации интерстициальных клеток в остеобласты [21]. Исследования, проведенные на кроликах с гиперхолестеринемией, показали, что введение стимулятора апоА1 вызывает кальцификацию АК и формирование КАС, при этом происходит как утолщение створок, так и сужение просвета клапана [22]. Высказано предположение, что ЛПВП, депонирующиеся в АК, модифицируются таким образом, что способствуют отло-

жению липидов в клапане, трансформации их в амилоидное вещество с последующим формированием очагов кальцификации.

Поскольку КБАК в большинстве случаев развивается на фоне гиперлипидемии, логично предположить, что медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена могла бы замедлить прогрессирование заболевания или даже вызвать его регресс, что наблюдается, например, на фоне применения статинов при атеросклерозе. В нескольких экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что статины способны блокировать сигнальные молекулы, инициирующие формирование участков костной ткани в клапане. Более того, Rajamannan NM обнаружила, что аторвастатин у мышей с гиперхолестеринемией сокращает липид-ассоциированный окислительный стресс и повышает активность эндогенной синтетазы оксида азота [14]. У пациентов со склерозом АК и легким аортальным стенозом аторвастатин в дозе 20 мг/сут. уменьшает плазменные уровни индукторов кальцификации — остеопонтина и остеопротегрина [23]. В другом исследовании 4105 больных с аортальным склерозом получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или статины на протяжении 1078 ± 615 дней. Применение именно статинов на ранних стадиях КБАК помогало отсрочить формирование аортального стеноза [24]. В рандомизированном исследовании RAAVE пациентов с асимптомным умеренным и выраженным КАС и повышенным уровнем холестерина лечили розувастатином. По истечении 18 мес. наблюдения отмечалась редукция и косвенных лабораторных признаков активности КБАК, включая снижение уровней С-реактивного протеина, интерлейкина 6, sCD40L [25]. Однако, существуют данные проспективных плацебо-контролируемых исследований, свидетельствующие об отсутствии эффекта терапии статинами при КБАК. В исследовании SALTIRE аторвастатин в высокой дозе не останавливал прогрессирование клапанной патологии и не способствовал ее регрессу [26]. Еще два крупных исследования — SEAS (с симвастатином и эзетимибом) и ASTRONOMER (с розувастатином) — не смогли выявить достоверного протективного эффекта статинов в отношении прогрессирования КАС [27].

Суммируя приведенные данные, можно утверждать, что участие липидов в патогенезе КБАК неоспоримо. Однако несмотря на сходство многих predisposing факторов, трудно считать КАС одним из проявлений атеросклероза, поскольку имеются значимые клинко-морфологические различия данных процессов. В частности, при возникновении и прогрессировании КБАК выявляется более ранняя и массивная кальцификация по сравнению с атеромой. В измененном АК практически не определяются гладкомышечные клетки характерные для атероскле-

ротического поражения. Кальцификация створок при КБАК сопровождается повышением их жесткости, в противоположность этому при коронарном атеросклерозе ключевым моментом является разрыхление, нестабильность атеросклеротической бляшки. Согласно эпидемиологическим исследованиям, лишь 40% больных КАС имеют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, и, наоборот, только у 2% пациентов с тяжелой ИБС выявляется КАС [28]. Наконец, липидснижающая терапия статинами замедляет прогрессирование атеросклероза и способствует регрессу атеросклеротических бляшек, тогда как эффективность данных препаратов при КБАК является спорной.

Процесс формирования аортального стеноза может быть условно разделён на два этапа: фазу инициации, когда превалируют липидная инфильтрация, повреждение и воспаление в клапане, и фазу прогрессирования, когда активируются факторы про-кальцификации и про-остеогенеза. Нормальный аортальный клапан состоит из трех створок, каждая из которых тонкая (менее 1 мм), гладкая, гибкая и подвижная [14]. При КБАК створки утолщаются, склерозируются, кальцифицируются и теряют подвижность; в створках откладываются липидные депозиты, рядом с которыми формируются микрокальцинаты [29]. Считается, что формирование микрокальцинатов обусловлено гибелью клеток и высвобождением апоптотических телец в данных областях. Апоптотические тельца морфологически схожи с матриксными везикулами костей, содержащими компоненты, необходимые для образования кальциевых кристаллов (ионы кальция и неорганического фосфата) и иглоподобных кристаллов гидроксиапатита. В кости разрастающиеся кристаллы гидроксиапатита прокалывают мембрану везикулы и выходят во внеклеточный матрикс, формируя ядра кальцификации [30]. Схожие процессы протекают при КБАК в толще створок аортального клапана. Более того, депозиты гидроксиапатита провоцируют провоспалительный ответ макрофагов создавая порочный круг “кальцификация-воспаление” в дебюте заболевания [31]. В фазе прогрессирования КБАК липидная инфильтрация и локальное воспаление отходят на второй план, уступая место процессам активной оссификации. Формирование костной ткани начинается с построения коллагенового матрикса, образующего каркас для дальнейшей кальцификации. Со временем каркас обрастает кальциевыми кристаллами, трансформируясь в костную пластину. Схожие процессы, опосредуемые схожими белками и клеточными медиаторами, происходят в аортальном клапане при КБАК [32]. При аортальном стенозе коллаген накапливается в АК, создавая предрасположенность к кальцификации, которая в последующем начинает доминировать. Эти фибротические

процессы в толще клапана протекают на фоне снижения продукции оксида азота, повреждения эндотелия [20], активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Локально в клапане происходит преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, который далее оказывает профибротический эффект, взаимодействуя с рецепторами к ангиотензину II 1 типа, и антифибротический и противовоспалительный эффект, связываясь с рецепторами 2 типа. Однако в клапанах, пораженных кальцинозом, преобладает экспрессия рецепторов 1 типа, что делает фибротические процессы доминирующими [33]. Кроме этого, активированная РААС на системном уровне способствует возникновению и персистенции артериальной гипертензии с повышением механической нагрузки на аортальный клапан [34].

Инициированная фиброзом, клапанная кальцификация прогрессирует при участии клеток с остеогенным фенотипом. В пользу этой гипотезы свидетельствуют генетические исследования, продемонстрировавшие повышенную клапанную экспрессию некоторых остеобласт-специфичных протеинов включая фактор транскрипции *Cbfa1/Runx2*, необходимый для дифференцировки остеобластов и их функционирования [35]. Ряд других экстрацеллюлярных матриксных белков, тесно ассоциированных с функцией остеобластов и с формированием костей скелета, также обнаруживаются в АК при кальцинозе. Это прежде всего остеопонтин и костный сиалопротеин, экскреция которых увеличена в 7 раз в пораженных клапанах [36].

Причины и пути появления остеобласт-подобных клеток в АК в настоящее время изучаются. Исследования *in vitro* обнаружили мультипотентные клетки в клапанных пластинках, которые далее приобретают остеобластоподобный фенотип. Вероятнее всего, предшественниками остеобластов в клапане являются миофибробласты, наиболее распространенные и пластичные в плане дифференцировки клетки в аортальных полулуниях. Дифференцировка происходит в присутствии факторов роста и ряда других молекул: интерлейкинов, фактора некроза опухолей, инсулиноподобного фактора роста, трансформирующего фактора роста и т.д. [37]. Системная регуляция процессов кальцификации, как костной, так и клапанной, и сосудистой, тесно связана с кальциевым гомеостазом: имеется обратная корреляция между плотностью костной ткани и интенсивностью сосудистой кальцификации.

Остеопороз, независимо от возраста, повышает риск развития сосудистой кальцификации и даже кардиоваскулярной смерти. Проспективное исследование с 25639 участниками продемонстрировало достоверную обратную зависимость между минеральной плотностью костной ткани и риском развития аортального стеноза у пожилых женщин [38].

Заболевания, сопровождающиеся потерей костной массы, такие как почечная недостаточность или болезнь Педжета, также сопровождаются эктопической сосудистой кальцификацией [39, 40]. Данные изменения были названы “парадоксом кальцификации”, когда на фоне дефицита кальция в костях активируются сигнальные пути, способствующие депонированию кальция в сосудистые стенки и клапаны сердца.

Клапанная кальцификация, однажды возникнув, потенцирует дальнейшее формирование кальциатов. Этот самоподдерживающийся цикл кальцификации и разрушения клапана является центральным звеном прогрессирования заболевания и формирования стеноза: депозиты кальция повышают механическое напряжение на клапане, это ведёт к стресс-индуцированной активации сигнальных молекул и запуску дифференцировки остеобластов с образованием в створках костной ткани [41].

Некоторые публикации свидетельствуют о влиянии генетических факторов на развитие клапанного аортального кальциноза. КБАК долгое время отождествляли с наличием врожденного двустворчатого аортального клапана, поскольку при данном пороке кальциноз встречается чаще и возникает раньше. Существует гипотеза о генетической обусловленности двустворчатого АК: в результате сканирования генома у 38 семей по трем хромосомным локусам: 18q, 5q и 13q были найдены гены, вероятно, предрасполагающие к данному пороку [42]. Probst V, et al. в 2006г впервые продемонстрировали семейную предрасположенность к кальцинозу трехстворчатого АК в популяции на западе Франции [43].

Конкретные генетические предикторы кальцификации нормального трехстворчатого аортального клапана в настоящее время не названы, и современные геномные исследования направлены на поиск точечных маркеров, позволяющих предвидеть возможность развития КБАК. В 2005г впервые был описан “ген клапанной кальцификации” — *NOTCH1* в хромосоме 9q34-35. Мутация в этой области приводит к формированию как двустворчатого АК, так и к ускоренной кальцификации нормального АК [44]. Комплексный анализ генетических предикторов аортального и митрального кальциноза, основанный на результатах нескольких десятков научных работ, представлен в статье Кутихина А.Г. и др. Генетические полиморфизмы, были разделены авторами на три группы: с высокой, умеренной и низкой степенью доказанности влияния на риск кальциноза. Генетические полиморфизмы аполипопротеина В (*XbaI*, rs1042031, rs6725189), ангиотензинпревращающего фермента (rs4340), интерлейкина 10 (rs1800896 и rs1800872) и липопротеина А (rs10455872) оказались ассоциированы с КАК с высокой степенью достоверности. Такие маркеры, как *PvuII* гена эстро-

генового рецептора α , rs1042636 гена кальциевого рецептора, полиморфизмы rs3024491, rs3021094, rs1554286 и rs3024498 гена интерлейкина 10, rs2276288 гена миозина 7A, rs5194 гена рецептора ангиотензина 1 типа, rs2071307 гена эндотелина, rs17659543 и rs13415097 гена интерлейкина 1 коррелируют с риском КАС с умеренной степенью доказанности. Полиморфизмы rs1544410 гена рецептора витамина Д, rs6254 гена паратиреоидного гормона и rs1800871 гена интерлейкина 10 могут быть ассоциированы с КБАК с невысоким уровнем достоверности [45]. Однако большинство из представленных исследований имеют недостатки, не позволяющие сделать однозначных выводов о предикторной роли того или иного генетического полиморфизма. Во-первых, количество обследованных пациентов зачастую невелико, что может быть причиной ложноположительного результата. Во-вторых, исследовали как правило один или несколько полиморфных маркеров каждого гена, что недостаточно для получения полной информации. Необходимо типировать все генетические вариации, включая гаплотипы. Кроме того, даже при наличии определенного результата в исследованиях по принципу “случай-контроль”, имеются трудности в его трактовке: не ясно, сам генетический маркер влияет на риск заболевания, или его действие опосредуется традиционными факторами риска. Это касается в первую очередь генов, регулирующих липидный обмен, мутации которых повышают риск дислипидемии, имеющей значение в возникновении КБАК.

В данном обзоре литературы затронуты отдельные аспекты патогенеза КБАК — весьма сложного процесса с участием многих компонентов и механизмов. Вместе с тем, каждый отдельно взятый фактор может иметь свое практическое значение в клинике. Так, выделение пациентов с генетической предрасположенностью к данному заболеванию позволит сформировать группы для активного наблюдения и профилактики аортального стеноза. Инициация КБАК с депонирования липидов и эндотелиальной дисфункции при отсутствии эффекта от применения

статинов указывает на необходимость поиска новых лекарственных молекул, блокирующих возникновение и прогрессирование патологического процесса через влияние на липидный обмен. Нередкое сочетание эктопической клапанной оксификации с остеопенией позволило предположить эффективность бисфосфонатов и деносумаба при КБАК и обосновать необходимость выполнения масштабного клинического исследования SALTIRE II (Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis) [46]. Возможными терапевтическими мишенями являются и провоспалительные цитокины — интерлейкин 6 или ФНО α , ингибиторы которых успешно используются в лечении ревматоидного артрита. Блокаторы РААС, предпочтительно блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа, также имеют потенциал в лечении КБАК за счет способности подавлять процессы фиброза в ткани АК и миокарде левого желудочка, а также благодаря антигипертензивному эффекту [47].

Заключение

Таким образом, КБАК — это широко распространенное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Генетические и наследственные факторы создают предрасположенность к возникновению КБАК. В фазе инициации кальциноза ведущую роль играют процессы депонирования окисленных липопротеинов в створках клапана и локальное воспаление. В фазе прогрессирования доминирует активная эктопическая кальцификация, схожая с процессом формирования костной ткани. В настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические методы профилактики и лечения данной болезни за исключением операции по замене клапана. Детальное изучение патогенеза КБАК создает основу для разработки новых эффективных лечебно-профилактических подходов.

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

Литература/References

1. Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2618-24. doi:10.1093/eurheartj/ehx653.
2. Lucena CM, Santos RP. Association between Aortic Valve Sclerosis and Adverse Cardiovascular Events. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):99. doi:10.5935/abc.20150081.
3. Hudzik B, Wilczek K, Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ*. 2016;188(2):135-8. doi:10.1503/cmaj.150194.
4. Moncheberg JG. Der normale histologische Bau und die Sclerose Aortenklappen. *Virchows Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin*. 1904;176:472-96. doi.org/10.1007/bf02041318.
5. Egorov IV, Shostak NA, Artyuhina EA. Aortic stenosis of degenerative genesis — a problem at the intersection of opinions. *Russian Journal of Cardiology*. 1999;4:50-3. (In Russ.) Егоров И.В., Шостак Н.А., Артюхина Е.А. Аортальный стеноз дегенеративного генеза — проблема на пересечении мнений. *Российский кардиологический журнал*. 1999;4:50-3.
6. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Volume 2) — Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. 13-41 p. ISBN-10: 0721619541 ISBN-13: 978-0721619545.
7. Hulin A, Hego A, Lancellotti P, et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:21. doi:10.3389/fcvm.2018.00021.
8. Rajamannan NM, Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:774-6. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307435.
9. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2852-61. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.018.
10. Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian heart journal*. 2015;67(5):503-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.07.033.
11. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022-30. doi:10.1177/2047487312451238.
12. Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. doi:10.1371/journal.pone.0154740.

13. Parisi V, Leosco D, Ferro G, et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015;25:519-25. doi:10.1016/j.numecd.2015.02.001.
14. Rajamannan NM. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623-34. doi:10.1002/jcb.24031.
15. Nadlonek NA, Lee JH, Weyant MJ. ox-LDL induces PIT-1 expression in human aortic valve interstitial cells. *J Surg Res*. 2013;184:6-9. doi:10.1016/j.jss.2013.05.001.
16. Mohty D, Pibarot P, Despres JP. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:187-93. doi:10.1161/ATVBAHA.107.154989.
17. Smith J, Luk GK, Schulz CA, et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *J Am Med Assoc*. 2014;312:1764-71. doi:10.1001/jama.2014.13959.
18. Olgun Küçük H, Küçük U, Demirtaş C, Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22543-9.
19. Lommi JI, Kovanen T, Jauhainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):538-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027.
20. El Accaoui RN, Gould ST, Hajj GP, et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1302-13. doi:10.1152/ajpheart.00392.2013.
21. Audet A, Cote N, Couture C, et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology*. 2012;61:610-9. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x.
22. Trapeaux J, Busseuil D, Shi Y, et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1587-99. doi:10.1111/bph.12236.
23. Dimitrow PP. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):723-30. doi:10.20452/pamw.2562.
24. Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(3):337-43.
25. Akin I, Nienaber CA. Is there evidence for statins in the treatment of aortic valve stenosis? *World J Cardiol*. 2017;9(8):667-72. doi:10.4330/wjc.v9.i8.667.
26. De Vecchis R, Di Biase G, Esposito C, et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valve stenosis: a review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(8):559-67. doi:10.2459/JCM.0b013e3283587267.
27. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121:306-14. doi:10.1161/circulationaha.109.900027.
28. Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. Prognostic value of aortic stenosis in patients after exacerbation of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011;51(1):23-31. (In Russ.) Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А. и др. Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011;51(1):23-31.
29. Bonetti A, Marchini M, Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from *in vivo* and *in vitro* procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):2126-43. doi:10.21037/jtd.2019.04.78.
30. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108:1381-91. doi:10.1161/circresaha.110.234146.
31. Kim KM. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*. 1976;35:156-62.
32. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-30. doi:10.1161/01.CIR.103.11.1522.
33. Pelttonen T, Napankangas J, Ohtonen P, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.
34. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262-72. doi:10.1111/eci.12169.
35. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Ovcharenko EA, et al. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? *J Mol Cell Cardiol*. 2019;132:189-209. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.05.016.
36. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):605-14. doi:10.1161/circinterventions.112.971028.
37. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res*. 2013;113(2):198-208. doi:10.1161/circresaha.113.300155.
38. Qua X, Huang X, Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385-93. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
39. Patel KK, Shah SY, Arrigain S, et al. Characteristics and outcomes of patients with aortic stenosis and chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e009980. doi:10.1161/JAHA.118.009980.
40. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GKZ, et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J*. 2013;34(21):1567-74. doi:10.1093/eurheartj/eh034.
41. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR, et al. Calcification in Aortic Stenosis: *J Am Coll Card*. 2015;66(5):561-77. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066.
42. Debiec R, Sall H, Samani N, et al. Genetic insights into bicuspid aortic valve disease. *Cardiology in Review*. 2017;25(4):158-64. doi:10.1097/CRD.0000000000000147.
43. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113:856-60. doi:10.1161/circulationaha.105.569467.
44. Lee SP. Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(2):119-21. doi:10.4250/jcvi.2019.27.e21.
45. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB, et al. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep*. 2014;41(9):5645-63. doi:10.1007/s11033-014-3434-9.
46. University of Edinburgh. Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis (SALTIRE II). 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132026> (May 27, 2014).
47. Kang TS, Park S. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(2):45-53. doi:10.4250/jcvi.2018.26.e9.

Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение

Гельцер Б. И.¹, Котельников В. Н.¹, Ветрова О. О.¹, Карпов Р. С.²

В большинстве современных исследований маскированная артериальная гипертензия (МАГ) характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому поражению органов-мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность МАГ среди населения зависит от гендерных, возрастных, антропометрических, социально-экономических факторов, профессии, расовой принадлежности и других характеристик. К наиболее важным факторам риска (ФР) МАГ и её патофизиологическим детерминантам относят генетический полиморфизм, субклиническое неспецифическое воспаление, нарушения гемостаза, ожирение, метаболический синдром, водно-солевой дисбаланс, дислипидемию, гиперурикемию. Определенное значение принадлежит латентной дисфункции обеспечивающих циркуляторный гомеостаз механизмов, выявление которой возможно по гемодинамическому ответу на предъявляемые воздействия: психоэмоциональные, гипоксические, гипоксические, ортостатические. Агрессивность воздействия ФР и последствия их реализации оценивают по темпам развития сердечно-сосудистых событий и смертности, которые указывают на неблагоприятный прогноз "неуправляемой" МАГ. Максимальное ограничение влияний ФР и рациональная фармакотерапия позволяют существенно улучшить её клинические перспективы.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98>

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, распространенность, факторы риска, клиническое значение.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

¹ФГАУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Минобрнауки России, Владивосток; ²ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Ветрова О. О. — аспирант Школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5483-2927, Карпов Р. С. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОР — отношение рисков, ПОМ — поражение органов мишеней, СМАД — суточное мониторирование АД, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 31.01.2019

Рецензия получена 06.02.2019

Принята к публикации 15.02.2019



Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance

Geltser B. I.¹, Kotelnikov V. N.¹, Vetrova O. O.¹, Karpov R. S.²

In most modern studies, masked arterial hypertension (MAH) is characterized as a poorly diagnosed, latent clinical condition predisposing to subclinical damage to target organs and an increased risk of cardiovascular complications. The prevalence of MAH among the population depends on gender, age, anthropometric and socioeconomic factors, profession, race and other characteristics. The most important risk factors (RF) of MAH and its pathophysiological determinants include genetic polymorphism, subclinical non-specific inflammation, hemostatic disorders, obesity, metabolic syndrome, water-salt imbalance, dyslipidemia, hyperuricemia. A defined value has latent dysfunction of the mechanisms that provide circulatory homeostasis, the detection of which is possible by the hemodynamic response to psycho-emotional, hypoxic, hypocapnic, orthostatic effects. Aggressiveness of RF exposure and the consequences of their implementation are evaluated by the rate of development of cardiovascular events and mortality, which indicate an unfavorable prognosis of "uncontrolled" MAH. The maximum reduction of the RF effects and rational pharmacotherapy can significantly improve its clinical prospects.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98>

Key words: masked arterial hypertension, prevalence, risk factors, clinical significance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was performed with partial financial support of Russian Foundation for Basic Research as part of research project № 18-29-03131.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kotelnikov V. N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Vetrova O. O. ORCID: 0000-0001-5483-2927, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 31.01.2019 Revision Received: 06.02.2019 Accepted: 15.02.2019

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения из-за возрастающей распространенности и тяжелого экономического бремени для государства и общества [1]. По данным российского эпиде-

миологического исследования ЭССЕ РФ распространенность АГ среди мужчин составляет 48%, а среди женщин — 41% [2]. Аналогичной является и доля этой патологии в структуре заболеваемости населения болезнями системы кровообращения.

Именно поэтому внимание экспертного сообщества в России и за рубежом фокусируется на вопросах ранней диагностики АГ и снижении риска её осложнений. Широкое применение в клинической практике комбинаций офисных (клинических) и внеофисных (амбулаторных) методов контроля артериального давления (АД) позволило выявить у обследованных определенные соотношения результатов его измерений: нормотензию (нормальный уровень АД по данным обоих методов); стабильную АГ (повышенное АД по данным обоих методов); гипертензию “белого халата” (повышенное клиническое АД при нормальном уровне амбулаторного) и “маскированную” АГ — МАГ (нормальное клиническое АД при повышенном амбулаторном) [3]. В связи с высокой распространенностью МАГ и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых событий в последние годы значительно увеличилось число исследований, посвященных различным аспектам этой проблемы [4, 5]. В ряде работ используют различные синонимы МАГ, уточняющие характеристику этого состояния: “скрытая” АГ, “нормотензия белого халата”, “инверсионная гипертензия белого халата”, “изолированная амбулаторная гипертензия”, “изолированная домашняя гипертензия” [6, 7]. К категории МАГ относят также случаи АГ со скрытой неэффективностью лечения, когда согласно клиническим измерениям уровень АД хорошо контролируется, однако по результатам его домашнего мониторинга или суточного мониторирования АД (СМАД) показатели АД не достигают целевых значений [8]. Важность разделения этих вариантов МАГ связана с тем, что первый из них (впервые выявленная МАГ) в большей мере относится к проблеме превентивной кардиологии, ориентированной на первичную профилактику и раннюю диагностику АГ, идентификацию ассоциированных с ней факторов риска (ФР) и прогноз возможных осложнений. Этот вариант МАГ часто определяется как внеофисная АГ у лиц, не получающих антигипертензивную терапию [9]. Наличие МАГ как индикатора неэффективного лечения ранее диагностированной АГ предполагает его персонализированную коррекцию с учетом индивидуальных особенностей СМАД [10].

К индикаторам МАГ относят уровень среднесуточного амбулаторного АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или среднесуточного амбулаторного АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. при нормальном уровне клинического АД [3-5]. Её диагностика базируется на результатах СМАД или самостоятельных измерений АД по специальным протоколам в домашних условиях и/или на рабочем месте. Результативность самоконтроля АД для этих целей часто ограничивается в связи с невозможностью его регистрации в ночное время, что может приводить к гиподиагностике МАГ, прежде всего её ночного фенотипа. Вместе с тем, в проспективных популя-

ционных исследованиях было доказано, что результаты домашнего измерения АД тесно коррелируют с риском сердечно-сосудистой смертности и индикаторами поражения органов-мишеней (ПОМ): гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) каротидных артерий, лодыжечно-плечевым индексом, микроальбуминурией [4]. Несмотря на то, что ряд авторов подчеркивает превосходство СМАД над домашним мониторингом АД можно утверждать, что эти методы дополняют друг друга и являются надежным инструментом для верификации различных фенотипов МАГ и стратификации рисков сердечно-сосудистых событий [11]. Сопоставимая информативность этих методов для диагностики МАГ подтверждается данными различных исследований, в которых доказано, что показатели её распространенности существенно не различаются в случаях самостоятельного измерения АД или при его регистрации методом СМАД [3]. Вместе с тем, вариабельность данных по распространенности МАГ в различных популяциях может быть связана с качеством подготовки медицинского персонала, привлекаемого к проведению исследований [6]. Результаты многих исследований характеризуют МАГ как мультидисциплинарную проблему, решение которой возможно только на основе интеграции достижений фундаментальной науки, профилактической и клинической медицины. В настоящем обзоре представлен анализ научной литературы по некоторым аспектам впервые выявленной МАГ.

Распространенность МАГ в различных популяциях

Показатели распространенности МАГ демонстрируют существенные различия среди населения отдельных стран и составляют от 8% до 49% [11-13]. Чаще всего разброс данных, представленных в различных публикациях, варьирует от 10% до 24% и зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых, их социально-экономического статуса и профессии, расовой принадлежности, наличия сопутствующей патологии, климато-географических условий проживания и других факторов [14]. Так, результаты, полученные в исследовании 13 популяционных когорт лиц моложе 50 лет ($n=9550$) показали большую распространённость МАГ среди мужчин, чем среди женщин (21,1% против 11,4%, $p<0,001$) и её сильную зависимость от возраста: выявление МАГ достигало максимума среди лиц 30-40 лет и составляло 27,8% [15]. При этом медиана офисного систолического АД у молодых мужчин была достоверно выше, чем у молодых женщин (130 и 124 мм рт.ст., соответственно, $p<0,0001$). Использование стандартизированного опросника для идентификации ФР хронических неинфекционных заболеваний (STEPS ВОЗ) позволило устано-

вить, что среди молодых людей с МАГ доминируют лица мужского пола с отклонениями от здорового образа жизни и погрешностями в питании [16]. По результатам широкомасштабного исследования IDACO, проводимого в 11 странах в течение 11 лет (9691 человек), распространенность МАГ среди лиц без сопутствующей патологии составила 18,8%, а при её наличии достигала 29,3% [11]. С увеличением возраста распространенность МАГ существенно снижается из-за её трансформации в стабильную систоло-диастолическую или изолированную систолическую АГ, развитие которой обусловлено расширением спектра патофизиологических детерминант, профиля и тяжести коморбидной патологии.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что показатели распространенности МАГ зависят от принадлежности обследованных к различным профессиональным группам. Так, МАГ была диагностирована среди 23% государственных служащих Японии [17], а среди медиков, работающих в стационарах или оказывающих медицинскую помощь на дому, МАГ фиксировалась у 24% мужчин и 17,6% женщин и в большей степени была ассоциирована с работой в ночные часы и сменным графиком, чем с общим количеством часов работы в неделю [18]. Было показано, что при хроническом стрессе на рабочем месте МАГ нередко проявляется повышением только амбулаторного диастолического АД. Так, изолированная диастолическая МАГ фиксировалась у 13% из 267 молодых мужчин [19]. Кроме того, МАГ чаще диагностируют у лиц с высоким нормальным клиническим АД по сравнению с лицами, у которых регистрируется его оптимальный уровень. Так, в исследовании Shimbo D, et al. [20] их доля в общей структуре больных МАГ составляла 34,2%. На промышленных предприятиях с вредными условиями труда у работников, имеющих ФР сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность МАГ достигала 50% [19]. В то же время у японских рабочих по результатам самоконтроля АД в домашних условиях МАГ фиксировалась только в 7-8% случаев [17]. В двух популяционных исследованиях, проведенных в Италии и в Японии среди “белых воротничков”, показатель распространенности МАГ составлял 9% и 13,4%, соответственно [12, 17]. По данным профильного исследования в Испании распространенность впервые диагностированной МАГ среди аналогичной когорты обследованных составила 8,9% [11].

Взаимосвязь социально-экономических факторов с МАГ была доказана при обследовании жителей бедной окраины Стамбула. МАГ в этом исследовании была выявлена у 15% из них, а бессимптомное ПОМ встречалось чаще, чем у лиц со стабильной АГ, что указывало на длительный анамнез скрытой “персистирующей” гипертензии и отсутствие самоконтроля АД [21]. Расовая принадлежность обследованных

также влияет на распространённость МАГ: у лиц европеоидной расы она ниже, чем у лиц негроидной расы. Например, частота выявления МАГ у афроамериканцев по данным исследования Jackson Heart Study составляла 30,5%, а у жителей Нигерии этот показатель достигал 38,6% [22]. В Российской Федерации по данным различных исследований распространенность МАГ находится в диапазоне 10-15% [23]. Так, в Казани МАГ диагностировали у 13,9% обследованных [24], а в Москве — у 10,8% [25]. Распространенность МАГ существенно возрастала среди пациентов с сахарным диабетом (СД) — 29,3%, хроническими заболеваниями почек — 27,8-32,8%, ревматоидным артритом — 28,2% [7, 26, 27].

Среди детей распространенность МАГ варьирует от 8 до 20% и встречается чаще у мальчиков, чем у девочек (13% против 5%) [28, 29]. В Японии у 136 детей со средним возрастом 13,1 лет МАГ фиксировали в 11% случаев [28]. В австралийском исследовании у молодых людей в возрасте 18 лет МАГ значительно чаще регистрировали среди рожденных недоношенными (<28 нед. беременности) или с низким (<1000 г) весом при рождении [29]. В работе Lurbe E, et al. (2005) по результатам внеофисного измерения АД у 592 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет МАГ имела место у 7,6% обследованных [30]. За последующие 3 года наблюдений почти у половины из них спонтанно восстановилась нормотензия, у 30% сохранялись признаки МАГ, а у 20% она трансформировалась в стабильную АГ. МАГ чаще всего была связана с семейным анамнезом АГ, более высокими значениями АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при офисном измерении. У детей с сохранившейся МАГ или при стабилизации АГ был зарегистрирован более высокий индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), чем у нормотензивных лиц (34,9 против 29,6 г/м²; $p=0,023$) [30]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что даже у детей и подростков МАГ является опасным состоянием, которое увеличивает вероятность последующей стабилизации АГ и ПОМ.

Факторы риска и патофизиологические детерминанты МАГ

Среди немодифицируемых ФР МАГ существенная роль принадлежит генетическому полиморфизму. В ряде исследований подтверждена взаимосвязь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов I и II типов, альдостеронсинтазы, эндотелиальной NO-синтазы, β_1 -адренорецепторов и других факторов, обеспечивающих циркуляторный и метаболический гомеостаз, с наследственной отягощенностью по АГ [31, 32]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизма этих генов с развитием ГЛЖ и цереброваскулярными

расстройствами. Показано, что у больных с отягощенным семейным анамнезом по АГ повышенный уровень АД тесно коррелирует с полиморфизмом генов эндотелина-1 и субъединицы β_3 белка G [31]. Установлена роль генетических факторов в развитии МАГ у молодых людей: “мутантные” аллели полиморфизма M268T гена ангиотензина и A1666C гена рецептора ангиотензина I типа имеет каждый второй пациент [32]. Для лиц с МАГ, отягощенных “гипертензивным” семейным анамнезом, характерны девиации суточного профиля АД по типу non-dipper или over-dipper [11]. Кроме того, наследственная отягощенность превалирует среди лиц с МАГ мужского пола. Доказано, что генетический статус “гипертензивного типа” способствует формированию субклинического неспецифического воспаления (НВ), роль которого в качестве ФР и предиктора развития АГ доказана в крупных проспективных эпидемиологических исследованиях [33]. Наряду с точкой зрения о том, что АГ является одним из облигатных компонентов и активных “участников” вялотекущего хронического НВ, имеется достаточно научных данных, подтверждающих важную роль воспаления в качестве триггера, инициирующего развитие АГ [34]. Формированию воспалительного фенотипа у этих больных способствует наличие СД, метаболического синдрома (МС), гиперхолестеринемии, курения и др. Доказано, что при МАГ избыточная экспрессия ангиотензина II тесно взаимосвязана с провоспалительной активностью сосудистой стенки [35]. Представлены данные, указывающие на увеличение секреции ангиотензиногена у больных МАГ по сравнению с нормотониками [12]. Кроме того, у молодых людей с МАГ увеличивается концентрация в крови молекул клеточной адгезии — 1 (отношение рисков (ОР) 1,41, $p=0,042$), СРБ (ОР 1,44, $p=0,044$), моноцитарного хемоаттрактантного белка (ОР 1,5, $p=0,026$), что указывает на их прогностическое значение [36]. К “сосудистым” ФР МАГ относят и избыточную прокоагулянтную активность крови, нередко ассоциированную с НВ. Показано, в частности, что при повышенном АД сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза характеризуется усилением спонтанной и индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, возрастанием активности фактора Виллебранда, что было особенно заметным на фоне увеличенной концентрации в крови гомоцистеина [37]. У больных МАГ средние значения последнего индикатора обычно ниже, чем при стабильной АГ, а показатели гемостаза характеризуются увеличением концентрации в крови фибриногена, тромбомодулина, ингибитора активатора плазминогена, активатора тканевого плазминогена.

К метаболическим ФР МАГ относят ожирение, СД, МС, водно-солевой дисбаланс, дислипидемию, гиперурикемию [6, 12]. Метаболические нарушения

во многом определяются особенностями пищевого поведения. Так, например, доказано, что лица с МАГ значительно чаще чем нормотоники досаливают уже приготовленную пищу, употребляют колбасные изделия, крепкий алкоголь [6]. В японской популяции у больных МАГ повышение порога чувствительности к поваренной соли и больший объем ее потребления был характерен для женщин [17]. При этом в российской популяции взаимосвязь водно-солевой нагрузки и МАГ значительно чаще фиксировалась среди молодых мужчин [16]. Ожирение является одним из наиболее агрессивных ФР МАГ. Известно, что адипокины, секретируемые висцеральными, подкожными и периваскулярными адипоцитами, участвуют в регуляции сосудистого тонуса, действуя как вазоактивные гормоны [38-40]. Показано, что пациенты с МАГ имеют более низкий уровень секреции адипонектина и апелина и более высокий уровень резистина по сравнению с нормотензивными лицами [14]. Нарушение пуринового обмена является доказанным ФР МАГ. Так, гиперурикемия фиксируется почти у трети этих больных [41]. К ФР МАГ можно отнести и латентную дисфункцию механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз, которую выявляют по гемодинамическому ответу на предъявляемые воздействия: психоэмоциональные, гипоксические, гипокапнические, ортостатические и др. [42, 43]. Доказано, в частности, что хронический психоэмоциональный стресс, в том числе на рабочем месте, является предиктором развития МАГ. Результаты психологического тестирования показывают, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз чаще ассоциирован с типом личности Д (“distressed”), для которого характерны тревожные расстройства, негативная аффективность, депрессия и низкий социально-экономический статус [21]. Среди больных МАГ с напряженной трудовой деятельностью и типом личности Д фиксировали избыточную стресс-реактивность гемодинамики в тесте “математический счет”, которая проявлялась увеличением систолического АД $>7\%$, диастолического АД $>6\%$, ЧСС $>10\%$. Показатели стресс-реактивности коррелировали с другими ФР МАГ: ранним семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний, интенсивностью курения и годичной межвизитной вариабельностью АД. К информативным тестам ранней диагностики МАГ относят регистрацию АД до и после 30 секундной задержки дыхания [43]. У больных МАГ фиксируют усиленный прессорный ответ и более значительное по сравнению с нормотониками повышение АД на “добровольную” гипоксию, что объясняют гиперчувствительностью хеморецепторов, избыточной симпатической активностью и нестабильностью систем регуляции АД. Известно, что психоэмоциональный статус больных МАГ нередко

сопряжен с респираторным дискомфортом в виде эпизодов гипервентиляции или её эквивалентов (“гипервентиляция без гипервентиляции”) [43]. Несовершенство механизмов регуляции АД в этих случаях выявляется в пробе с произвольной гипервентиляцией, провоцирующей кратковременную гипоканию и снижение АД, которое может быть более выраженным у лиц с предрасположенностью к МАГ [12]. Нарушение регуляции постуральной гемодинамики является ещё одним феноменом, относящимся к ФР МАГ. В работе Tabara Y, et al. (2016) было показано, что распространённость МАГ существенно возрастает среди обследованных, у которых через 3 мин после перехода в вертикальное положение отмечался прирост систолического АД >10 мм рт.ст. (отношение шансов (ОШ) = 3,01 $p=0,001$) [42]. В других исследованиях у больных МАГ регистрировали более выраженную гипотензивную реакцию на ортостаз по сравнению с нормотониками, что объясняют лабильностью систем регуляции АД. Транзиторная ортостатическая гипотензия чаще встречается при коморбидности МАГ с МС, СД, ожирением, цереброваскулярной патологией. Помимо “классической” гипотензивной реакции на ортостаз у части больных МАГ фиксируется более значительное по сравнению с нормотониками увеличение пульсового АД, ударного и минутного объема крови, что связывают с симпатической гиперреактивностью и повышенной жесткостью артерий [9]. Постпрандиальные гемодинамические реакции широко распространены среди больных АГ и рассматриваются в качестве ФР ПОМ [44]. Снижение АД после приема пищи было связано с менее заметной экскрецией с суточной мочой адреналина и норадреналина, более низкой концентрацией в крови альдостерона на фоне увеличенной секреции ангиотензина-I. Использование у больных МАГ стандартного теста с пероральной нагрузкой глюкозой позволяет своевременно диагностировать бессимптомные формы постпрандиальной гипотензии и снизить риск развития кардиоваскулярных осложнений.

Агрессивность воздействия ФР у больных МАГ и последствия их реализации можно оценить по темпам развития сердечно-сосудистых событий и смертности. В опубликованном в 2018г метаанализе, включающем 9 исследований с общим количеством 14729 участников со средним возрастом 58 лет и длительностью наблюдения 9,5 лет, были представлены результаты прогноза МАГ в сопоставлении с другими вариантами АГ [45]. Так, сердечно-сосудистые события за период наблюдения были зафиксированы у 12,3% пациентов с МАГ и у 5,1% лиц с нормотонией, а показатель смертности от всех причин составил, соответственно, 10,3% и 3,1%. Риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности у больных МАГ был достоверно выше чем при гипертензии

“белого халата” (ОР=1,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,34–2,19; $p=0,02$ и ОР=1,38, 95% ДИ 1,04–1,83; $p<0,0001$). Вместе с тем, у больных МАГ был более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стабильной АГ (ОР=0,61, 95% ДИ 0,33–2,37; $p=0,01$), а показатель смертности от всех причин в этих группах достоверно не различался между собой (ОР=0,88, 95% ДИ 0,33–2,37; $p=0,8$). Таким образом, масштабные эпидемиологические исследования указывают на неблагоприятный прогноз МАГ. Вместе с тем, устранение ФР или максимальное ограничение их влияний у больных МАГ позволит существенно улучшить её клинические перспективы.

Значение МАГ для клинической практики

В большинстве современных исследований МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [12, 45]. Частота трансформации МАГ в стабильную АГ в течение 5 лет составляет от 35 до 75% [30]. Эти данные являются убедительным аргументом в пользу активной идентификации больных МАГ, реализации мероприятий по изменению образа жизни и назначения антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия МАГ должна учитывать результаты СМАД, которые необходимо использовать для стратификации её клинических фенотипов. Так, фенотип МАГ на рабочем месте ассоциируется с видом профессиональной деятельности, интенсивностью воздействия на организм тех или иных стрессоров, психофизиологического статуса отдельных индивидуумов [17, 18]. Показана связь между интенсивностью рабочей нагрузки, уровнем АД на рабочем месте и ИММЛЖ [21]. Так, у мужчин в возрасте 30–40 лет интенсивность воздействия стрессоров профессиональной среды прямо коррелировала с повышением диастолического АД на рабочем месте и увеличением ИММЛЖ на $10,8$ г/м² [19]. Результаты СМАД указывают на то, что у мужчин с высокой рабочей нагрузкой имеет место меньшая степень ночного снижения систолического и пульсового АД, чем у мужчин с низкой рабочей нагрузкой [26]. Показано, что неблагоприятные изменения циркадного ритма АД сохранялись не только в рабочие, но и в выходные дни. Таким образом, клинической особенностью стресс-индуцированной МАГ является повышение АД не только на рабочем месте, но и в период отдыха, что указывает на пролонгированную реакцию систем регуляции АД на воздействие стрессорных факторов. Одной из причин ночного фенотипа МАГ является синдром обструктивного апноэ во сне, обусловленный эпизодами ночной гипоксемии, провоцирующей активацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой

систем [46]. В общей популяции взрослого населения этот фенотип чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но с возрастом эти различия стираются. Известно, что прогестерон является дыхательным аналептиком, регулирующим центральную инспираторную активность и сократительную функцию дыхательных мышц, а снижение его секреции в климактерическом периоде тормозит указанную активность [47]. Утренний фенотип МАГ обычно связан с работой в ночные смены или с приемом алкоголя в вечернее время. Показана четкая взаимосвязь между распространённостью МАГ и злоупотреблением алкоголем, а к индикаторам этого фенотипа относят повышение утреннего пика АД, его ночной вариабельности и гипертонической нагрузки на органы-мишени [11]. Гемодинамические фенотипы МАГ в определенной мере связаны с выраженностью ПОМ. Так, например, у пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической МАГ увеличение ТИМ каротидных артерий было выражено значительно больше (0,771 мм и 0,755 мм), чем у больных с изолированной диастолической МАГ (0,644 мм, в обоих случаях $p < 0,05$), что свидетельствует о более заметной роли систолической перегрузки в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Клиниче-

ское значение имеет и показатель долгосрочной меж-визитной вариабельности АД, который может определяться по результатам его предрейсовых измерений у водителей автотранспорта, машинистов локомотивных бригад, летчиков [18, 19, 25]. Ускоренный атерогенез у больных МАГ иллюстрируется высокой распространенностью среди них атерогенных типов дислипидемии, которые встречаются значительно чаще, чем у нормотоников [45]. Для пациентов с МАГ характерна также более высокая скорость распространения пульсовой волны и повышение центрального АД [6]. Анализ данных научной литературы свидетельствует о том, что основной задачей клинической практики является своевременная верификация МАГ, рациональная коррекция гемодинамических нарушений с учетом локализации ПОМ и последующий динамический контроль за этими пациентами.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131.

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

Литература/References

- Chazova IE. Hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4-7. doi:10.26442/terarkh20189094-7.
- Balanova YuA., Kontsevaya AV, Shal'nova SA et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
- Booth JN3rd, Muntner P, Diaz KM, et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(11):1086-94. doi:10.1111/jch.12830.
- Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2013;31(6):1136-43. doi:10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
- Hänninen MR. Is latent hypertension of significance? *Duodecim*. 2014;130(15):1500-6.
- Sakaguchi K, Horimatsu T, Kishi M, et al. Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(4):225-31.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50. doi:10.1001/jama.2010.650.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and subclinical cardiac damage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):806-13. doi:10.1093/ajh/hpu231.
- Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension*. 2014;64(5):1067-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.
- Asayama K, Thijs L, Li Y, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes (IDACO) investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64(5):935-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03614.
- Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens*. 2007;9(12):956-63.
- Booth JN3rd, Diaz KM, Seals SR, et al. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks: the Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(2):501-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07553.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
- Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension*. 2014;64(5):1073-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03957.
- Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Masked arterial hypertension in young people: detectability, severity of cardiovascular risk factors and prognosis taking into account gender differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(4):7-12. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.
- Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, et al. Association of cardiovascular outcomes with masked hypertension defined by home blood pressure monitoring in a Japanese general practice population. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):583-90. doi:10.1001/jamacardio.2018.1233.
- Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press. Cardiovasc Prev*. 2013;20(2):69-76. doi:10.1007/s40292-013-0015-2.
- Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med*. 2010;72(8):786-93. doi:10.1097/PSY.0b013e3283181eaf327.
- Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):664-71. doi:10.1038/ajh.2012.15.
- Ateş İ, Altay M, Kaplan M, et al. Relationship between socioeconomic level, and the prevalence of masked hypertension and asymptomatic organ damage. *Med Sci Monit*. 2015;21:1022-30. doi:10.12659/MSM.892684.
- Colantonio LD, Anstey DE, Carson AP, et al. Metabolic syndrome and masked hypertension among African Americans: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens*. 2017;19(6):592-600. doi:10.1111/jch.12974.
- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostic and treatment of arterial hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). *Sistemnyye Gipertenzii*. 2010;(3):5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии

- (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5-26.
24. Kal'cheva EY, Oslopov VN, Zaharova OV. Prevalence of sustained arterial hypertension, white coat hypertension and masked hypertension among working women. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal*. 2012;5(93):826-9. (In Russ.) Кальчева Е.Ю., Ослопов В.Н., Захарова О.В. Распространенность артериальной гипертензии, гипертензии "белого халата" и маскированной гипертензии среди работающих женщин. *Казанский медицинский журнал*. 2012;5(93):826-9.
 25. Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):481-7. (In Russ.) Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертонии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):481-7.
 26. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):642-52. doi:10.2215/CJN.08530815.
 27. Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. Masked hypertension: is the problem urgent for patients with rheumatoid arthritis? *Arterial'naya gipertenziya* (In Russ.) Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Маскированная артериальная гипертензия: актуальна ли проблема для больных ревматоидным артритом? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(4):364-9. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-364-369.
 28. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):651-4.
 29. Centra JC, Roberts G, Opie G, et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Masked hypertension in extremely preterm adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(11):1060-5. doi:10.1111/jpc.12928.
 30. Lurbe E, Torro I, Alvarez V et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
 31. Zhang Q, Cong M, Wang N et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study. *Medicine*. 2018;97(42):e12917. doi:10.1097/MD.00000000000012917.
 32. Zhao X, Ren Y, Li H, Wu Y. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):238. doi:10.1186/s12944-018-0884-4.
 33. Lai FY, Nath M, Hamby SE, et al. Adult height and risk of 50 diseases: a combined epidemiological and genetic analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):187. doi:10.1186/s12916-018-1175-7.
 34. Dale BL, Madhur MS. Linking inflammation and hypertension via LNK/SH2B3. *Curr Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016;25(2):87-93. doi:10.1097/MNH.0000000000000196.
 35. Banaszak B, Świętochowska E, Banaszak P, Ziora K. Endothelin-1 (ET-1), N-terminal fragment of proatrial natriuretic peptide (NTpro-ANP) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in children with primary hypertension and hypertension of renal origin. *Endokrynol Pol*. 2018. doi:10.5603/EP.a2018.0079.
 36. Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res*. 2017;119:404-11. doi:10.1016/j.phrs.2017.02.026.
 37. Tao LX, Yang K, Wu J et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017. *J Clin Hypertens*. 2018. doi:10.1111/jch.13398.
 38. Liu Z, Liang S, Que S, et al. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome. *Front. Physiol*. 2018;9:1238. doi:10.3389/fphys.2018.01238.
 39. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Front Physiol*. 2018;9:557. doi:10.3389/fphys.2018.00557.
 40. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-47. doi:10.3904/kjim.2016.229.
 41. Caliskan M, Guven A, Ciftci O, et al. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension. *Acta. Cardiol*. 2014;69(4):417-23.
 42. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. J-SHIP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIP study. *Hypertens Res*. 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
 43. Lyamina NP, Kosareva AV, Tsareva OE, et al. Specifics of neurohumoral activity and clinical presentation of masked arterial hypertension in young males. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(4):37-42. (In Russ.) Лямина Н.П., Косарева А.В., Царева О.Е. и др. Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(4):37-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-37-42.
 44. Zou X, Cao J, Li JH et al. Prevalence of and risk factors for postprandial hypotension in older Chinese men. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(6):600-4. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.003.
 45. Palla M, Saber H, Konda S, Briassoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
 46. Maricoto T, Silva EAR, Damião P, Bastos JM. The OXIMAPA study: hypertension control by ABPM and association with sleep apnea syndrome by pulse oximetry. *Acta. Med. Port*. 2017;30(2):93-9. doi:10.20344/amp.7495.
 47. Wang N, Shao H, Chen Y, et al. Follicle-stimulating hormone, its association with cardiometabolic risk factors, and 10-year risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(9):e005918. doi:10.1161/JAHA.117.005918.



PHILIPS

Кардиология

Решения Philips в области кардиологии

позволяют увеличить доступность
медицинской помощи, количество
рентгенхирургических процедур
и способствуют снижению числа
постоперационных осложнений

64% Снижение **риска кардиологических осложнений**¹

17% Увеличение **пациентопотока**²

IA Класс рекомендаций МРК (iFR) в клинических
руководствах Европы и США³

до **10%** Снижение расходов на **проведение ЧКВ**⁴

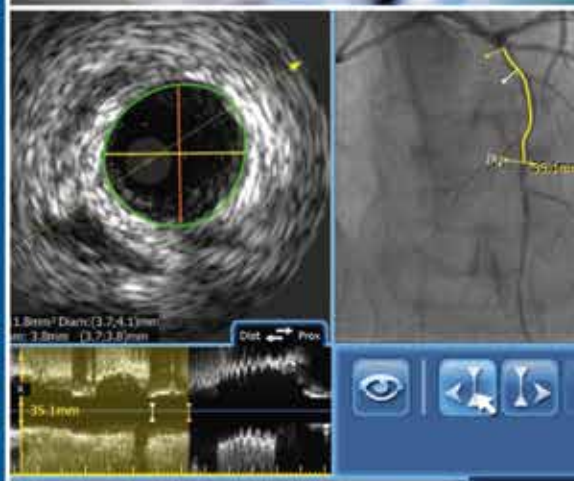
Всегда есть способ изменить жизнь к лучшему!

¹ Pijls N. et al, Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5 Year Follow Up of the DEFER Study, Journal of the American College of Cardiology Vol. 49, No. 21, 2007

² По сравнению с предыдущими поколениями ангиографических комплексов Philips. Данные Philips.

³ Neumann FJ et al, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165

⁴ Devis JE et al., Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI, N Engl J Med. 2017 May 11;376(19):1824–1834





**МКК
2019**

Московский Конгресс Кардиологов

8-9 октября 2019

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

www.moscowcardio.ru

Уважаемые коллеги!

С огромным успехом прошел Первый Московский Конгресс Кардиологов 2017г. Конгресс посетило около 3000 человек из 86 городов России, стран Европы, Израиля и США!

Приглашаем Вас принять участие в работе второго Московского Конгресса Кардиологов-2019, который состоится 8-9 октября 2019 года в Здании Правительства Москвы.

На конгрессе ведущие мировые эксперты расскажут о самом актуальном в современной клинической и экспериментальной кардиологии, особенно в той части, где успехи науки входят в клиническую практику. Помимо ведущих российских специалистов, на конгрессе выступят такие известные кардиологи Европы и США, как Пётр Видимский, Джозеф Альперт, Лина Бадимон, Ян Ковач, Филиппо Креа и многие другие. Мы обсудим новые достижения в диагностике и лечении нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, клапанной патологии сердца и другие актуальные темы. Особое внимание будет уделено ведению коморбидных пациентов.

До встречи на Конгрессе!

*Председатель организационного комитета Конгресса,
Главный кардиолог Департамента Здравоохранения г. Москвы,
Профессор Елена Васильева*

NB: В рамках Конгресса будет проведен конкурс интересных клинических случаев, победитель которого получит возможность посетить конгресс Европейского общества кардиологов 2020.

Конгресс проводится под эгидой



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Московский
государственный
медико-стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Центр Атеротромбоза
ГБУЗ «ГКБ
им. И.В. Давыдовского ДЗМ»



Выставочная экспозиция

В рамках Конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

Время проведения: 8 и 9 октября 2019 г. с 9:00 до 18:00.

Адрес проведения: Здание Правительства Москвы, г. Москва, ул. Новый Арбат, 36

Посещение Конгресса свободное

Материалы Конгресса предоставляются при регистрации

Организована on-line трансляция Конгресса

Приглашаем Вас принять участие в работе Конгресса и выставки!

Организационный комитет

Университетская клиника кардиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

119027, Яузская улица, дом 11/6, Москва, Россия

+7 (495) 915-38-87; E-mail: cardio-congress2019@mail.ru

**Организационно-технические вопросы, дополнительная информация,
пригласительные билеты и другое**



Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1

Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>

Координатор проекта: Желтякова Ольга Александровна, e-mail: zh.olga@imfd.ru