



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Качество жизни лиц с АГ в России —
есть ли связь со статусом лечения?

“Медицина целостного больного”:
современное прочтение текста классика

Вопросы качества подготовки специалистов.
Формирование института
независимых профессиональных экспертов

Патофизиология ОСН. Что нового?

Кардиологический больной с ХБП 1–3 стадии:
современная кардио-нефропротекция
в реальной клинической практике

Механизмы развития ССЗ при ожирении
и инсулинорезистентности:
фокус на атеротромботические осложнения

Пациент-центрированная медицина.
Новая реальность

Длина теломер и атеросклероз

Системные кардиоваскулярные последствия
нарушений дыхания во время сна

В ФОКУСЕ:

Аспекты современного медицинского знания

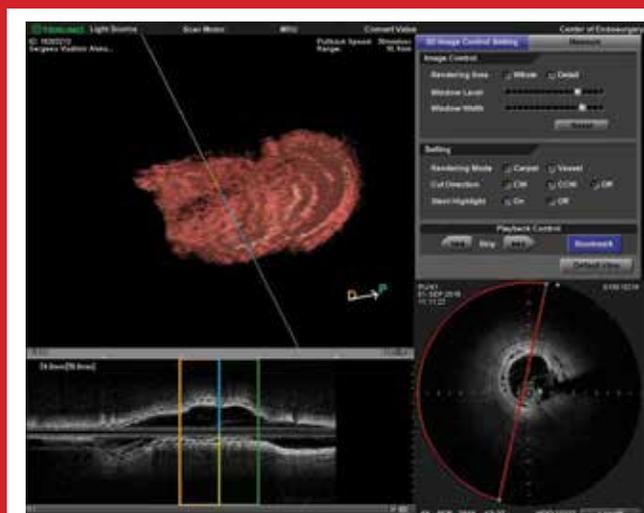
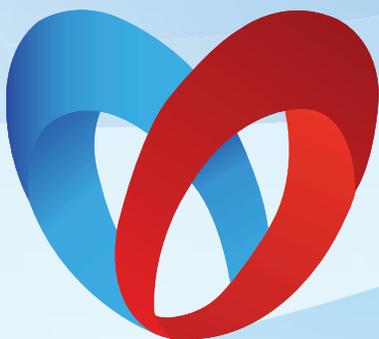


Рис. 3. Результат эндоваскулярного лечения через 12 месяцев после вмешательства: Б — контрольная оптическая когерентная томография (визуализируется частичная абсорбция страт эндопротеза). См. на стр. 23.



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**



**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





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**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
импакт-фактор (2014) 1,209

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

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

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

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

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

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

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

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 9 (137) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА**

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

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)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизивили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Таратухин Е. О. (Москва)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
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)
Щекотов В. В. (Пермь)

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

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

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,389
Impact-factor (2014) 1,209

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.ejpub.ru

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

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 Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 9 (137) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzgemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

Editorial office:

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

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

Libis R. A. (Orenburg)

Nedogoda S. V. (Volograd)

Nedbaikin A. M. (Brjansk)

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)

Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Бойцов С. А.</i> Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения? (По данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ)	7	<i>Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Boytsov S. A.</i> Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (By data from populational study ESSE-RF)
<i>Евсиков Е. М., Теплова Н. В., Майтесян Д. А., Шарипов Р. А., Жапуева М. Х., Левчук Н. Н., Каширин В. В., Червякова Г. А., Курумлиду Е. Г., Абдурегимов С. А.</i> Особенности течения артериальной гипертензии у больных атеросклерозом аорты при осложнении острой тромботической окклюзией	14	<i>Evsikov E. M., Teplova N. V., Maytesian D. A., Sharipov R. A., Zhapueva M. Kh., Levchuk N. N., Kashirin V. V., Chervyakova G. A., Kurumlidu E. G., Abduragimov S. A.</i> Specifics of arterial hypertension course in patients with aortic atherosclerosis complicated by acute thrombotic occlusion
<i>Шугушев З. Х., Максимкин Д. А., Воробьева Ю. С., Чепурной А. Г., Веретник Г. И., Файбушевич А. Г.</i> Результаты имплантации биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом II типа	19	<i>Shugushev Z. Kh., Maksimkin D. A., Vorob'eva Yu. S., Chepurnoj A. G., Veretnik G. I., Fajbushevich A. G.</i> Results of biodegradable vascular endoprotheses implantation in ischemic heart disease patients with type 2 diabetes
<i>Мамедов М. Н., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О.</i> Коморбидность соматических заболеваний среди мужчин и женщин со стенокардией напряжения	25	<i>Mamedov M. N., Didigova R. T., Ugurchieva Z. O.</i> Somatic comorbidity among men and women with stable angina
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ		CLINIC AND PHARMACOTHERAPY
<i>Рыньгач Е. А., Татарина А. А., Рыжкова Д. В., Буданова М. А., Трешкур Т. В.</i> Антиаритмические возможности кардиоцитопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями	29	<i>Ryngach E. A., Tatarina A. A., Ryzhkova D. V., Budanova M. A., Treshkur T. V.</i> Antiarrhythmic action of cardiocytoprotectors in treatment of ischemic heart disease with ventricular arrhythmias
<i>Недогода С. В.</i> Фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида: кому и для чего?	35	<i>Nedogoda S. V.</i> Fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide: to whom and what for?
АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ		ACTUAL TOPICS
<i>Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.</i> Вопросы качества подготовки медицинских специалистов. Формирование института независимых профессиональных экспертов	41	<i>Sirotkina O. V., Ishchuk T. N., Parmon E. V., Shlyakhto E. V.</i> Issues of medical specialists education. Foundation of institute of independent professional experts
<i>Таратухин Е. О., Ноздрачев Д. И.</i> “Медицина целостного больного”: современное прочтение текста классика клинической мысли	46	<i>Taratukhin E. O., Nozdrachev D. I.</i> “Medicine of the whole patient”: a modern perusal of classical clinician's text
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ		LITERATURE REVIEWS
<i>Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н., Николаева О. А., Ледяхова М. В.</i> Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового?	52	<i>Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Nasonova S. N., Nikolaeva O. A., Ledyakhova M. V.</i> Pathophysiology of acute heart failure. What's new?

- Тарловская Е. И.*
Кардиологический больной с хронической болезнью почек 1-3 стадии: современная кардио-нефропротекция в реальной клинической практике
- Тарловская Е. И.*
Cardiovascular patient with stage 1-3 chronic kidney disease: contemporary cardio-nephroprotection in real clinical practice
- Шишкова В. Н.*
Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения
- Shishkova V. N.*
Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis
- Таратухин Е. О.*
Пациент-центрированная медицина. Новая реальность
- Taratukhin E. O.*
Patient-centered medicine. A new reality
- Драпкина О. М., Шепель Р. Н.*
Длина теломер и атеросклероз
- Drapkina O. M., Shepel R. N.*
Telomere length and atherosclerosis
- Каллистов Д. Ю., Романов А. И., Новичкова Н. И., Романова Е. А.*
Системные сердечно-сосудистые последствия нарушений дыхания во время сна
- Kallistov D. Yu., Romanov A. I., Novichkova N. I., Romanova E. A.*
Systemic cardiovascular outcomes of sleep related breathing disorders

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые читатели!

Как всегда, в номер журнала, совпадающий с Конгрессом Российского кардиологического общества, мы постарались включить разноплановые статьи. Они представляют важнейшие аспекты современного медицинского знания и в какой-то степени указывают на развивающиеся наиболее интенсивно направления. Конечно, всё многообразие тем науки сегодня невозможно исчерпать в одном номере журнала, да и в целом цикле журналов. Известно, что последние 10-15 лет количество мировых научных публикаций увеличивается в геометрической прогрессии. Каждые три года появляется столько информации, сколько её было накоплено за всю историю до начала двухтысячных годов. Это обязывает исследователя каждый день обращаться к актуальным текстам, чтобы не потеряться даже в своём узком поле деятельности.

Современные тенденции медицины, кардиологии, междисциплинарны. Они охватывают как сугубо естественнонаучные, так и гуманитарные дисциплины. По-другому быть и не может, ведь медицина — сложное знание о человеке в его целостности. Статьи, вошедшие в этот номер, представляют разные поля исследований.

Биомедицинскую часть представляют статьи о теломерах, инсулинорезистентности и атеротромбозе, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, о биоабсорбируемых эндопротезах, комбинациях лекарственных средств. Современные технологии лечения вместе с углублением понимания работы тела человека дают уникальные возможности продления жизни с её максимально высоким качеством.

Коморбидность — очевидная сегодня и чрезвычайно важная проблема, первая ступень междисциплинарности в медицине. Вряд ли можно найти больного, особенно старшего возраста, с лишь одной болезнью. Сочетанию патологических состояний посвящено несколько статей: о нарушениях дыхания во сне, о сопутствующей патологии при стенокардии напряжения, о нефропротекции при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

К психосоциальным аспектам обращаются авторы исследования ЭССЕ-РФ, объединившего показатели



качества жизни с соматической патологией — повышенным кровяным давлением. Затрагивается тема пациент-центрированной медицины, возвращающей науку и практику врачевания от отчуждённого биологизма к гуманизму и интегральному представлению о больном — человеке. Крупнейшие университеты мира работают над проблемой отношений врач — пациент и над тем, как сделать эти отношения менее отчуждёнными. Специально для этого номера была написана статья по клиническим лекциям Г.А. Захарьина — попытка декодирования классического текста в современном контексте. Нам нельзя забывать русскую клиническую школу, которая учит мудрому и взвешенному взгляду выдающихся её представителей. Подобное отношение легко потерять сегодня в погоне за потреблением всё новых медицинских устройств и препаратов. Между тем, именно целостное представление о больном является сутью искусства медицины.

В этом году исполняется 105 лет кафедре госпитальной терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Пользуясь возможностью, я поздравляю своих коллег с этим юбилеем. Желаю нашему коллективу дальнейшего развития, движения вперёд с сохранением лучших традиций клинической школы!

Ответственный редактор номера
доцент, к.м.н., Master of Arts
Таратухин Евгений Олегович

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Японские авторы изучили применение антитромбоцитарной терапии перед трансфеморальной катетерной имплантацией аортального клапана. Исследование OCEAN включило 749 пациентов с 2013 по 2015гг. У 460 была двойная антитромбоцитарная терапия. Конечными точками были различного вида кровотечения и тромбозы. Показано существенное и достоверное преобладание кровотечений в группе двойной терапии в сравнении с одинарной (36,5% и 27,5%, $p=0,049$), а также с отсутствием приёма антитромбоцитарных средств (36,5% и 21,3%, $p=0,01$). При этом, не было повышения риска тромбозов в группе с отсутствием антитромбоцитарных препаратов. Авторы заключают, что следует предпочитать минимальное количество средств этой группы при приёме незадолго перед планируемой операцией.

(По данным: *Heart*, 2016)

Авторы из Великобритании обратились к вопросу лечения бессимптомного выраженного стеноза устья аорты. Они отмечают, что при отсутствии клинической картины принятие решения о вмешательстве затруднено. В мета-анализ четырёх исследований всего были включены данные 1300 пациентов. Основным пунктом оценки были исходы после протезирования клапана аорты при бессимптомном течении и при наличии клинической картины. Имелся тренд к снижению смертности в группе протезирования до появления симптомов (ОР 0,54, недостоверно). Не было достоверной разницы по смертности от сердечно-сосудистых причин или внезапной смерти. Авторы заключают, что, несмотря на наличие тренда, говорить о преимуществах более раннего вмешательства, до возникновения симптомов стеноза устья аорты, рано. Необходим индивидуализированный подход.

(По данным: *Heart*, 2016)

Американские Kamel, et al. (2016) исследователи обратили внимание на случаи диссекции или разрыва аорты по отношению к беременности и родам. Они рассмотрели 6,5 миллионов случаев беременности у почти 5 миллионов женщин, среди которых было обнаружено 36 случаев разрыва или диссекции аорты по время и вскоре после беременности, а также 9 случаев в течение 1 года после родов. Риск развития этого поражения аорты при беременности и в раннем послеродовом периоде в 4 раза выше, чем в течение года после родов.

(По данным: *Circulation*, 2016)

О влиянии социально-экономического окружения на прогрессирование атеросклероза сообщают Wing, et al. (2016). Они изучали течение субклинического атеросклероза и степень кальцификации коронарных артерий в рамках исследования MESA. Наблюдение продолжалось 12 лет. Показателями "окружения" были

наличие зон отдыха и занятий спортом, магазинов здорового питания, доступность здоровой пищи, возможностей прогулок, а также общее социальное окружение. Показано, что плотность магазинов здоровой пищи обратно связана с прогрессированием атеросклероза. Это соотношение оставалось достоверным после коррекции на наличие факторов риска образа жизни и депрессии. Коррекция на факторы, связанные со здравоохранением, незначительно изменяла эту связь. Другие показатели социально-экономического окружения не имели достоверной связи с течением атеросклероза и кальцинозом коронарных артерий.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Тайваньские авторы Lee, et al. обратили внимание на положительное влияние антитромбоцитарных средств на течение первичного рака печени в модели мышей. Руководствуясь этим, они провели анализ случаев рака печени, ассоциированного с инфекцией гепатитом С. Были включены данные 9461 пациента, из которых были отобраны максимально сопоставимые: 442 получавших антитромбоцитарные средства и 1768 не получавших. Выяснилось, что пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость после резекции печени были достоверно выше в группе препаратов, чем без препаратов (52,8 vs 47,9%, $p=0,021$ и 80,3% vs 65,4%, $p<0,001$, соответственно). В многофакторном анализе антитромбоцитарная терапия снижала риск рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 0,73) и общую летальность (ОР 0,57). Правда, риски желудочно-кишечных кровотечений были существенно выше (ОШ 1,91).

(По данным: *Ann Surg Oncol*, 2016)

Голландские авторы приводят данные исследования IBIS-3 влияния розувастатина на течение атеросклероза и выраженность некротического ядра бляшки. Измерения проводились методом внутрисосудистого ультразвука. Пациенты со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом принимали розувастатин в целевой дозе 40 мг в сутки. Были включены данные 267 пациентов, наблюдаемых в течение 12 месяцев. Изучались нестенозирующие и не ответственные за ишемию бляшки. Показано, что в липидном профиле произошло снижение уровня липопротеидов низкой плотности на 30%. Приём высоких доз розувастатина привёл к недостоверному снижению объёма некротического ядра, которое по отношению к общему объёму бляшки составляло в среднем -1,4%. Изменение содержания липидов в ядре также было недостоверным. Тем не менее, в верхнем quartile исходных величин было обнаружено существенное уменьшение как объёма некротического ядра, так и содержания липидов в бляшке.

(По данным: *Eurointervention*, 2016)

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РОССИИ — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ СО СТАТУСОМ ЛЕЧЕНИЯ? (ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., Имаева А.Э., Бойцов С.А.

Цель. Оценить КЖ лиц с АГ, проанализировать связь КЖ и статуса лечения и изучить ассоциированные с КЖ факторы по данным исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы. Материалом для анализа послужили представительные выборки населения ($n=21894$) 13 регионов РФ, включенных в исследование ЭССЕ-РФ в 2012-2013гг. Отклик составил 80%. Были использованы стандартные эпидемиологические методы и критерии. Обследованные были разделены на 4 группы: 1) лица без АГ, 2) лица с АГ, принимающие АГП и имеющие нормальный уровень АД, 3) лица с АГ, принимающие лекарства, но не контролирующиеся АД (лечатся неэффективно), 4) лица с АГ, не принимающие АГП. КЖ оценивалось с использованием международного вопросника EUROQOL — EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS. Интегральную оценку КЖ проводили по методике, разработанной JW Shaw, et al. В анализ включались следующие переменные: пол, возраст, уровни образования и благосостояния, уровни систолического и диастолического давления, статус лечения АГ, наличие коморбидной патологии, регион-участник исследования.

Результаты. В целом у лиц женского пола с АГ КЖ хуже, чем у мужчин ($p<0,0005$). При анализе компонентов EQ-5D нами было выявлено, что частота выраженных нарушений по каждому из них не превысила 3%, в то время как умеренные нарушения выявлены у 5-41% лиц с АГ в зависимости от анализируемого компонента. Значения EQ-VAS достоверно ниже среди обследованных, имеющих АГ, в сравнении с не имеющими АГ — 66,4% vs 70,1%, $p<0,0005$. Наибольшие значения ($p<0,0005$) отмечены среди лиц с АГ, не принимавших АГП, тогда как значения АГП в группе лечатся эффективно и неэффективно оказались близки между собой. Суммарный индекс качества жизни по EQ-5D выше среди мужчин в сравнении с женщинами ($p<0,005$), но с возрастом он снижается. Среди лиц обоего пола в двух группах — лиц без АГ и лиц “имеют АГ, но не принимают АГП” КЖ, выраженное индексом EQ-5D оказалось сходным и достоверно более высоким, чем в группах “лечатся эффективно” и “лечатся неэффективно”.

Заключение. Распространенность АГ в РФ остается высокой. КЖ у лиц с АГ ниже по сравнению с лицами без АГ (за счет лиц, принимающих АГП). Это свидетельствует о необходимости внимания к лицам с АГ в реальной клинической практике, включая диспансерное наблюдение и вовлечение их в обучающие программы. Полученные в настоящем исследовании популяционные значения КЖ у лиц с АГ могут быть использованы для расчета QALY при моделировании экономической эффективности различных диагностических и лечебных мер в отношении российских пациентов с АГ.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-7-13>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность лечения, качество жизни, антигипертензивная терапия.

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

Баланова Ю.А.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Концевая А.В. — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А.Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории биостатистики Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Капустина А.В. — с.н.с. Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г.А., Имаева А.Э. — к.м.н., с.н.с. Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Бойцов С.А. — директор ФГБУ ГНИЦПМ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

jbalanova@gnicpm.ru

QALY — quality-adjusted life years, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, КЖ — качество жизни, РФ — Российская Федерация, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Рукопись получена 01.07.2016

Рецензия получена 16.07.2016

Принята к публикации 25.07.2016

LIFE QUALITY OF PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN RUSSIA — IS THERE RELATION TO TREATMENT? (BY DATA FROM POPULATIONAL STUDY ESSE-RF)

Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Boytsov S. A.

Aim. To evaluate LQ in AH patients, to analyze the relation of LQ and treatment status, and to study associated with LQ factors, by the data of ESSE-RF study.

Material and methods. The materials for analysis were representative selections of inhabitants ($n=21894$) of 13 regions of RF, included to ESSE-RF study in 2012-2013 y. Response was 80%. We used standard epidemiological methods and criteria. The participants were selected to 4 groups: 1) non-AH, 2) AH not taking AHD and having normal BP, 3) AH taking drugs with non-controlled hypertension (non-effective treatment), 4) AH not taking AHD. LQ was assessed with international EUROQOL-5D and visual analogue scale EQ-VAS. Integral LQ assessment was done with LW Shaw et al. methodics. Into analysis the following were included: sex, age, education and wealth levels, systolic and diastolic pressure, AH treatment status, comorbidities, region of participation.

Results. In general, women with AH have worse LQ than men ($p<0,0005$). In analysis of EQ-5D components we found, that prevalence of prominent disorders was not higher than 3% for every single, but moderate disorders reached 5-41% in

those with AH for different parameters. EQ-VAS were significantly lower among those having AH comparing to non-AH — 66,4% vs. 70,1%, $p<0,0005$. Highest values ($p<0,0005$) were found in those with AH not taking AHD, but AHD values in the group of those effectively managed and non-effectively managed were comparable. Total index of life quality by EQ-5D among men is higher than women ($p<0,005$), but it decreases with age. Among both genders — in AH and “AH not taking drugs” groups — LQ by EQ-5D was comparable and significantly higher than in groups “treated effectively” and “treated non-effectively”.

Conclusion. Prevalence of AH in RF remains high. LQ in AH persons is lower than in non-AH (mostly for those taking AHD). This witnesses on the necessity for more attention to AH in real clinical practice, including dispensary observation and involvement to educational programs. The populational data obtained in the study, of LQ in AH persons can be applied for QALY calculation in modelling of economical efficacy of various diagnostic and management procedures in relation to Russian patients with AH.

Key words: arterial hypertension, treatment efficacy, life quality, antihypertension treatment.

Артериальная гипертензия (АГ) — важнейший модифицируемый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность АГ остается по-прежнему высокой во многих странах мира и Россия — не исключение [1-4]. Несмотря на простоту выявления АГ, имеющиеся в арсенале медицинских работников современные антигипертензивные препараты (АГП) и рост числа лиц, их принимающих, во всем мире актуальным остается вопрос об эффективности контроля артериального давления (АД) [2, 5]. В исследованиях факторов, ассоциированных с эффективностью лечения, в последние годы важное место отводится анализу качества жизни (КЖ) пациентов с АГ [6-9] и, прежде всего, КЖ, связанного со здоровьем (health-related quality of life — HRQL) [10]. Представления врача и пациента о целях и эффективности лечения могут существенно различаться. Для врача основным критерием эффективности будет достижение целевого АД. Однако, если на фоне проводимой терапии пациент отмечает ухудшение КЖ, то его оценка терапии может быть негативной, что не может не найти отражения в уровне приверженности к приему препаратов.

Параметры КЖ обладают независимой прогностической значимостью и являются не менее важными факторами для прогноза выживаемости, чем общесоматический статус [7, 10, 11]. Наибольшее число исследований в медицине, изучающих влияние различных методов лечения на КЖ, выполнено именно в кардиологии [7, 10, 11]. Однако, большинство из них анализирует влияние антигипертензивной терапии на КЖ в рамках клинических исследований, а не в реальной практике, что существенно ограничивает значимость этих исследований для популяции лиц с АГ в целом [10].

В России крупных популяционных исследований КЖ лиц с АГ ранее не проводилось. Особенностью настоящего исследования явилось то, что КЖ было оценено без проведения врачебного вмешательства в неорганизованной популяции в масштабах страны. В 2012-2013гг в 13 регионах Российской Федерации проведено крупное многоцентровое, эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), результаты которого позволяют проанализировать КЖ лиц, имеющих АГ и ассоциированные с ней факторы.

Цель работы — оценить качество жизни больных гипертензией в зависимости от статуса лечения по данным исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили представительные выборки населения 13 регионов РФ, включенные в исследование ЭССЕ-РФ в 2012-2013гг. В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша. Методология формирования выборок была подробно описана ранее [12]. В анализ включены результаты обследования 21894 участников, в т.ч. мужчин (n=8754) и женщин (n=13540) 25-64 лет. Отклик составил 80%. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом трех федеральных центров: Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ, Российского кардиологического научно — производственного комплекса МЗ РФ, Москва и Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова МЗ России, Санкт-Петербург. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик, состоящему из 12 модулей. Модуль о наличии АГ включал: осведомленность обследованного о наличии у него заболевания, прием АГП. Измерение артериального давления проводили на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измеряли двукратно с интервалом примерно 2-3 минуты. При анализе учитывали среднее из двух измерений. АГ констатировали при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., если больной получал АГП. Под контролем АД (%) понимали долю лиц с гипертензией, достигших целевых значений АД. Под эффективностью лечения понимали долю лиц (%), достигших целевых значений АД среди принимающих АГП. Все обследованные были разделены на 4 группы:

- 1) лица без АГ;
- 2) лица с АГ, принимающие АГП и имеющие нормальный уровень АД (лечатся эффективно);
- 3) лица с АГ, принимающие лекарства, но не контролируемые АД (лечатся неэффективно);
- 4) лица с АГ, не принимающие АГП.

Качество жизни оценивали с использованием международного вопросника EUROQOL — EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS [13]. Первая

Таблица 1

EQ-5D-профиль лиц, имеющих АГ (%)

	Мужчины (n=4119)	Женщины (n=6557)	Всего	p (между мужчинами и женщинами)
1. Подвижность				
Отсутствие нарушений	79,9	65,26	71,95	0,0005
Умеренные нарушения	20,0	34,7	28,0	0,0005
Выраженные нарушения	0,04	0,04	0,05	
2. Уход за собой				
Отсутствие нарушений	95,66	93,66	94,55	0,0005
Умеренные нарушения	4,3	6,3	5,4	0,0005
Выраженные нарушения	0,04	0,04	0,05	
3. Привычная повседневная деятельность				
Отсутствие нарушений	89,2	81,7	85,1	0,0005
Умеренные нарушения	10,5	18,1	14,7	0,0005
Выраженные нарушения	0,3	0,2	0,2	
4. Боль/дискомфорт				
Отсутствие нарушений	66,3	48,3	57,1	0,0005
Умеренные нарушения	32,5	50,0	41,4	0,0005
Выраженные нарушения	1,2	1,7	1,5	
5. Тревога/Депрессия				
Отсутствие нарушений	72,0	48,2	59,6	0,0005
Умеренные нарушения	27,0	48,5	38,3	0,0005
Выраженные нарушения	1,0	3,3	2,1	

часть вопросника предназначена для оценки состояния здоровья индивидуума по 5 компонентам, отражающим подвижность (передвижение в пространстве), самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и тревоги/депрессии. Шкала для оценки каждого компонента имеет три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы: 1) нет нарушений; 2) есть умеренные нарушения; 3) есть выраженные нарушения. По второй части вопросника обследованные оценивали свое состояние здоровья в баллах от 0 до 100 по визуальной аналоговой шкале, так называемому термометру, где 0 означает самое плохое, а 100 — самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый должен был сделать отметку на “термометре” в том месте, которое отражает его качество жизни на момент заполнения. Эта часть вопросника представляет собой индивидуальную количественную оценку качества жизни, связанного со здоровьем. Интегральную оценку (индекс) КЖ по EUROQOL проводили согласно методике, разработанной Shaw JW, et al. [14], где индекс ранжировался от 0,0 (смерть) до 1,0 (превосходное здоровье).

Статистическую обработку проводили с помощью программы SAS (Statistical Analysis System). В анализ включались следующие переменные: пол, возраст, уровни образования, благосостояния, уровни систолического и диастолического давления, статус лечения АГ, наличие коморбидной патологии, регион-участник исследования. Программа Calculating the

U.S. Population-based EQ-5D™ Index Score была использована для подсчета индекса EQ-5D по методике, предложенной Shaw JW в программе SAS [15]. Все показатели были стандартизованы по возрастной структуре населения Европы.

Результаты

Согласно ранее опубликованным данным, распространенность АГ в России составила 44% и была выше среди мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,0005$). АГП женщины принимали чаще, в сравнении с мужчинами (60,9% vs 39,5%, $p < 0,0005$). Доля эффективно леченных составила 53,8% и 41,4% среди женщин и мужчин, соответственно, причем женщины чаще лечатся эффективно ($p < 0,0005$) в сравнении с мужчинами [1-4]. Среди всех лиц с АГ контролируют АД менее трети больных, женщины почти в 2 раза чаще, $p < 0,0005$ [4].

Показатели КЖ EQ-5D по отдельным шкалам вопросника отражены в таблице 1. В целом у лиц с АГ женского пола КЖ хуже, чем у мужчин ($p < 0,0005$), что является типичным гендерным градиентом в любых исследованиях КЖ [10, 11, 13]. Так, умеренно выраженные проблемы с перемещением в пространстве отмечены у 34,7% женщин и 20,0% мужчин, соответственно; с уходом за собой — 6,3% vs 4,3%, соответственно, $p < 0,0005$; с активностью в повседневной жизни — 18,1% vs 10,5%, соответственно, $p < 0,0005$; половина женщин и каждый третий мужчина испытывают умеренные боли или дис-

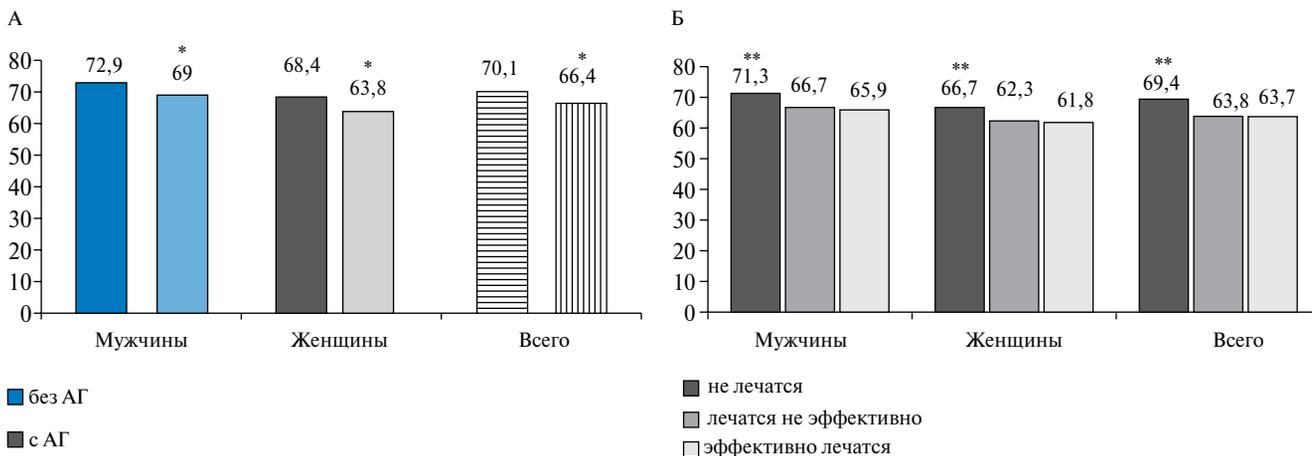


Рис. 1. Популяционные значения EQ-VAS.

А. EQ-VAS в зависимости от наличия АГ. **Б.** EQ-VAS среди лиц, имеющих АГ в зависимости от статуса лечения.

Примечание: * — $p < 0,0005$ между лицами с АГ и без этого заболевания, ** — $p < 0,0005$ между лицами, не получающими АГП в сравнении с принимающими препараты.

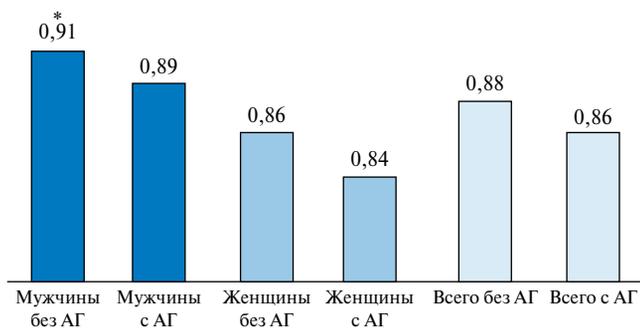


Рис. 2. Суммарный коэффициент EQ-5D по James W. Shaw среди мужчин и женщин в зависимости от наличия/отсутствия АГ.

Примечание: * — $p < 0,005$.

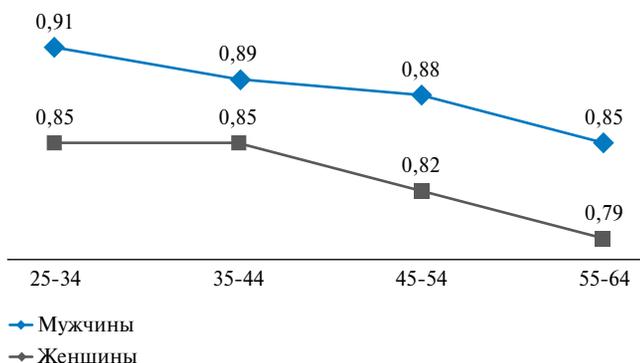


Рис. 3. Суммарный коэффициент EQ-5D по James W. Shaw среди лиц с АГ в зависимости от возраста.

комфорт (50,0% vs 32,5%, соответственно, $p < 0,0005$); умеренно выраженную тревогу и депрессию — 48,5% женщин и 27,0% мужчин. В то же время выраженные проблемы с первыми тремя компонентами лица с АГ испытывали менее чем в 1% случаев, выраженные боли/дискомфорт — менее чем у 2%. Выраженные признаки тревоги/депрессии чаще отмечались у женщин в сравнении с мужчинами (3,3% vs 1,0%, соот-

ветственно, $p < 0,0005$). Таким образом, среди анализируемых компонентов КЖ, наибольшая частота нарушений выявлена в отношении боли/дискомфорта (42,9%) и тревоги/депрессии (40,4%). Достаточно часто наблюдались в анализируемой группе лиц с АГ проблемы с подвижностью (28%), в то время как частота нарушений в отношении привычной повседневной деятельности (14,9%) и, особенно, ухода за собой (5,5%) оказалась небольшой.

Результаты анализа визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS. Значения EQ-VAS, отражающие количественную самооценку качества жизни, связанного со здоровьем, достоверно ниже среди обследованных, имеющих АГ, в сравнении с не имеющими этого заболевания — 66,4% vs 70,1%, $p < 0,0005$ (рис. 1А), причем снижение КЖ по данному параметру отмечается как среди мужчин, так и среди женщин. Интересными оказались значения EQ-VAS среди лиц с АГ при анализе зависимости от статуса лечения. Наибольшие ($p < 0,0005$) значения отмечены среди лиц с АГ, не принимавших АГП, тогда как в группе лечатся эффективно и неэффективно, эти показатели оказались близки между собой (рис. 1Б), гендерных различий этих ассоциаций не было. Кроме того, значения EQ-VAS достоверно выше среди мужчин в сравнении с женщинами, независимо от статуса АГ.

Суммарный индекс качества жизни по EQ-5D (по James W. Shaw). Рассчитанный нами индекс КЖ по EUROQOL при сравнении лиц с АГ с лицами без этого заболевания оказался достоверно ниже только среди мужчин ($p < 0,005$), но не среди женщин. В целом КЖ, связанное со здоровьем, по интегральному индексу имеет гендерные особенности — значения этого показателя выше среди мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,005$) (рис. 2).

При анализе интегрального показателя КЖ в отдельных возрастных группах получено ожидаемое

Таблица 2

Характеристика обследованных лиц с АГ в зависимости от статуса лечения

	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
	Эффективно лечатся		Не лечатся		Лечатся неэффективно	
Средний возраст в группе	43,6	43,8	43,6	43,8	43,9	43,9
Общее количество заболеваний на 1 чел.	1,8±0,04	2,6±0,03	1,4±0,02	2,1±0,03	1,7±0,03	2,5±0,02
Количество ССЗ на 1 чел.	0,7±0,02	0,7±0,02	0,3±0,01	0,4±0,02	0,6±0,02	0,7±0,01
Количество АГП на 1 чел.	1,2±0,01	1,2±0,01	-	-	1,3±0,01	1,4±0,01

снижение КЖ с возрастом как у мужчин, так и у женщин с АГ ($p < 0,0001$) (рис. 3), что согласуется и с другими исследованиями [16].

Мы проанализировали значение этого индекса в зависимости от статуса лечения АГ, сравнивая группы “не лечатся”, “лечатся эффективно” и “лечатся неэффективно” с показателями лиц, не имеющих АГ. Средний возраст в группах с АГ был сопоставим, однако в группе не принимающих АГП как среди мужчин, так и среди женщин, общее количество заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, на одного обследованного было ниже ($p < 0,0001$) в сравнении с группами “лечатся эффективно” и “лечатся неэффективно” (табл. 2).

Затем в этих группах была проведена коррекция данных на пол, возраст, центр-участник программы, количество принимаемых препаратов, наличие коморбидной патологии, а также уровень образования и уровень благосостояния. После проведенной коррекции среди лиц обоего пола в двух группах — лиц без АГ и лиц “имеют АГ, но не принимают АГП” КЖ, выраженное индексом EQ-5D оказалось сходным и достоверно ($p < 0,005$) более высоким, чем в группах “лечатся эффективно” и “лечатся неэффективно” (рис. 4). Таким образом у лиц, принимающих АГП, КЖ оказалось ниже независимо от эффективности терапии.

Обсуждение

Качество жизни — интегральный показатель, который, основываясь на субъективном восприятии, отражает физическое, психическое, эмоциональное и социальное состояние человека. Показатели КЖ в настоящее время широко используются при оценке эффективности диагностических и лечебных мер, а также экономических — для расчета quality-adjusted life years (QALY) [17]. В настоящем исследовании впервые получены популяционные значения КЖ у лиц с АГ в России, которые могут быть использованы для расчета QALY при любых исследованиях по оценке экономической эффективности диагностических и лечебных мер в отношении АГ в нашей стране.

Анализ КЖ особенно важен в отношении АГ — хронического заболевания, при котором человек, его имеющий, должен длительное время регулярно

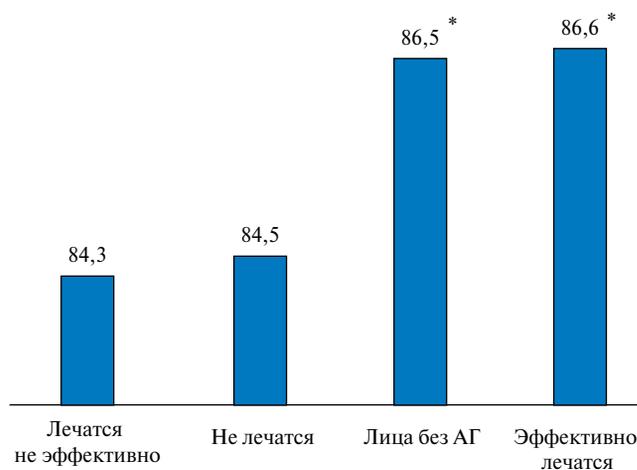


Рис. 4. Суммарный коэффициент EQ-5D по James W. Shaw (после стандартизации на пол, возраст, центр-участник программы, количество принимаемых препаратов, наличие коморбидной патологии, а также уровень образования и уровень благосостояния).

Примечание: * — $p < 0,005$ между группами “лиц без АГ”, лиц “имеют АГ, но не принимают АГП” и “лечатся эффективно” и “лечатся неэффективно”.

принимать подобранные препараты. Во многих исследованиях было показано, что КЖ у лиц с АГ хуже, чем у лиц без этого заболевания [16, 18, 19]. Однако, в связи с тем, что АГ — малосимптомное заболевание, такое ухудшение может быть вызвано не самой болезнью, а необходимостью регулярной терапии. В нашем исследовании получены сходные с другими странами данные о лучшем КЖ у мужчин по сравнению с женщинами и ухудшении КЖ с возрастом [11, 20].

При анализе компонентов EQ-5D нами было выявлено, что частота выраженных нарушений по каждому из них не превысила 3%, в то время как умеренные нарушения выявлены у 5–41% лиц с АГ в зависимости от анализируемого компонента.

Некоторые авторы отмечают ассоциацию такого компонента EQ-5D как тревога/депрессия с АГ [16, 18]. Так, Theodorou M, et al. показали, что этот компонент в большей степени влиял на КЖ лиц с АГ, нежели физические параметры здоровья. Умеренно выраженная тревога/депрессия, по нашим данным, отмечалась у трети лиц с АГ, что однако не имело достоверных различий с частотой этого компонента EQ-5D у лиц без АГ (38,3 и 37,1%).

Ухудшение КЖ EQ-5D по компоненту наличие боли/дискомфорта встречался среди лиц с АГ с наибольшей частотой по сравнению с другими компонентами ($p < 0,0005$). По мнению ряда авторов [16, 20], это может быть обусловлено не столько имеющейся АГ, сколько наличием коморбидной патологии. Как было показано ранее Шальной С.А. и др. [21], в выборке ЭССЕ-РФ на каждого обследованного приходится в среднем 2,5 заболеваний, и число таких заболеваний увеличивается с возрастом. Общее их число среди лиц с АГ, по нашим данным, колебалось от 1,4 до 2,4 на каждого обследованного.

Эффективный контроль АГ является проблемой, как в нашей стране, так и во все мире [3-5]. По материалам ЭССЕ-РФ половина лиц, имеющих это заболевание, принимают АГП, и менее половины принимающих препараты лечатся эффективно. В этой связи важна выявленная в настоящем исследовании ассоциация статуса лечения АГ и показателей КЖ россиян. В ряде исследований показано улучшение КЖ на фоне лечения АГ и улучшения ее контроля [12, 22], причем КЖ рассматривалось в связи с назначением АГП как один из критериев эффективности проводимой терапии [7]. Такой анализ проводится до и после подбора терапии, как правило, в ограниченном временном интервале. В то же время, есть исследования, показавшие снижение КЖ на фоне приема АГП [23, 24]. В нашем исследовании в репрезентативной выборке среди лиц с АГ, проживающих в различных регионах РФ, приём препаратов ассоциировался со снижением КЖ вне зависимости от эффективности проводимого лечения, в то время как у лиц, не принимающих АГП, КЖ было сопоставимо с показателями среди не имеющих этого заболевания.

Такое снижение КЖ сохранилось и после коррекции наших данных на пол, возраст, центр-участник программы, количество принимаемых препаратов, наличие коморбидной патологии, а также уровень образования и уровень благосостояния. Таким образом, АГ в сочетании с медикаментозной коррекцией ассоциировалась со снижением КЖ в российской популяции. В то же время надо понимать, что полученная нами связь статуса лечения и качества жизни не может быть напрямую использована для проведения фармакоэкономического анализа с целью оптимизации/минимизации затрат на лечение. Связь КЖ и назначения медикаментов по поводу АГ более сложная — необходимо более детально анализировать тяжесть течения заболевания, профиль факторов риска, финансовые затраты на приобретение лекарственных препаратов, а также социальную поддержку лиц, имеющих это заболевание.

Ухудшение КЖ может быть ассоциированным со снижением долгосрочной приверженности к тера-

пии [25]. Поэтому важны меры, направленные на повышение приверженности к терапии. В реальной клинической практике важными составляющими улучшения качества жизни больных АГ должны стать диспансерное наблюдение [26] и школы для пациентов с артериальной гипертензией.

Заключение

Распространенность АГ в России остается высокой. КЖ, оцененное с использованием международного вопросника EUROQOL, у лиц с АГ (за счет лиц, принимающих АГП) ниже по сравнению с лицами без этого заболевания. Это свидетельствует о необходимости внимания к антигипертензивной терапии в реальной практике. Широкий охват лиц с АГ диспансерным наблюдением и обучение их в Школах здоровья для имеющих АГ, может значимо повысить КЖ таких пациентов за счет более тщательного медицинского наблюдения — регулярных визитов в ЛПУ и коррекции проводимой терапии, возможности задавать врачу интересующие их вопросы и получать краткое или углубленное индивидуальное профилактическое консультирование по факторам риска.

Полученные в настоящем исследовании популяционные значения КЖ у лиц с АГ могут быть использованы для расчета QALY при моделировании экономической эффективности различных диагностических и лечебных мер в отношении российских пациентов с АГ.

Благодарности. Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: **Москва:** Гомыранова Н.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В.; **Санкт-Петербург:** Конради А.О., Ротарь О.П., Баранова Е.И.; **Владивосток:** Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Владикавказ:** Толпаров Г.В.; **Вологда:** Шабунова А.А., Касимов Р.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Кондакова О.А., Попов А.В., Устинова Н.А.; **Волгоград:** Чумачек Е.В., Ледяева А.А.; **Воронеж:** Фурменко Г.И.; **Иваново:** Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутимова О.А.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С.; **Самара:** Дупляков Д.В.; **Томск:** Трубачева И.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.

Литература

- Olives C, Myerson R, Mokdad AH, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in United States Counties, 2001-2009. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e60308. doi:10.1371/journal.pone.0060308.
- Gu Q, Burt VL, Dillon CF, et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among united states adults with hypertension: The national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010. *Circulation*, 2012, 126: 2105-14.
- Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey. *Am. J. Hypertens*. 2014;27, 11: 1355-61.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 14 (4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет : распространенность , осведомленность , лечение и контроль . По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014, 14 (4): 4-14).
- Chobanian AV. The hypertension paradox — More uncontrolled disease despite improved therapy. *New Armen. Med. J. Yerevan State Medical University*, 2009. Vol. 3, № 4. P. 60-70.
- Gusmao JL, de Mion DJ, Pierin AMG. Health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients with and without complications. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009, 64 (7): 619-28.
- Cote I, Gregoire JP, Moisan J. Health-related quality-of-life measurement in hypertension: A review of randomised controlled drug trials. 2000, 18: 435-50.
- Côté I, Moisan J, Chabot I, et al. Health-related quality of life in hypertension: impact of a pharmacy intervention programme. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2005, 30(4): 355-62.
- Bespalova ID, Medyantsev YuA, KalyuzhinVV, et al. Quality of life in hypertensive patients with metabolic syndrome. *J. Arterial Hypertension*. 2012; 8 (4): 304-9. Russian (Беспалова И.Д., Медянцеv Ю.А., Калюжин В.В. и соавт. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2012; 8 (4): 304-9).
- Novik AA, Ionova TI. Guide to the study of the quality of life in medicine. OLMA Media Grupp, 2007. 320p. Russian (Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание/ под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. Москва: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320с).
- Trevisol DJ, Moreira LB, Kerkhoff A, et al. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Hypertens*. 2011, 29 (2): 179-88.
- Research organizing committee of the esse-rf project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study *J. Profilakticheskaya meditsina*. 2013, 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013, 6: 25-34).
- van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide — Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015. http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
- Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med. Care*. 2005, 43 (3): 203-220.
- Calculating the U. S. Population-based EQ-5D Index Score. Research Initiative in Clinical Economics. [Electronic resource]. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. URL: <http://www.ahrq.gov/rice/EQ5Dscore.htm>.
- Wang R, Zhao Y, He X, et al. Impact of hypertension on health-related quality of life in a population-based study in Shanghai, China. *Public Health*. 2009, 123 (8): 534-9.
- Brazier J. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. Oxford University Press, 2007; 25 (4): 353 p.
- Theodorou M, Kaitelidou D, Galanis P, et al. Quality of Life Measurement in Patients with Hypertension in Cyprus. *Hell. J. Cardiol*. 2011, 52: 407-15.
- Li W, Liu L, Puente JG, et al. Hypertension and health — related quality of life : an epidemiological study in patients attending hospital clinics in China. *J. Hypertens*. 2005;23 (9): 1667–1676.
- Lee MH, So ES. Impact of hypertension-related comorbidity on health-related quality of life: a population-based survey in South Korea. *Asia. Pac. J. Public Health*. 2012, 24 (5): 753-63.
- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association *J. Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015; 14 (4): 59-67. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетания ИБС с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (4): 59-67).
- Elperin DT, Pelter MA, Deamer RL, et al. A Large Cohort Study Evaluating Risk Factors Associated With Uncontrolled Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16: 149-54.
- Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, et al. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study *J. Hum. Hypertens*. Nature Publishing Group, 2012, 26 (6): 374-80.
- Saleem F, Hassali MA, Shafie AA, et al. Does treatment adherence correlates with health related quality of life? findings from a cross sectional study. *BMC Public Health* 2012, 12: 318 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/318>
- Banegas JR, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Association Between Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, and Quality of Life Among Older Adults in Spain. *Am. J. Hypertens*. 2006, 19 (7): 686-93.
- Методические рекомендации под редакцией Бойцова С.А., Чучалина А.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Москва, 2014. 112 с.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АОРТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕНИИ ОСТРОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ

Евсиков Е. М.^{1,2}, Теплова Н. В.¹, Майтесян Д. А.², Шарипов Р. А.², Жапуева М. Х.¹, Левчук Н. Н.², Каширин В. В.², Червякова Г. А.², Курумлиду Е. Г.¹, Абдурагимов С. А.¹

Цель. Оценить основные возможные причины артериальной гипертензии у больных с тромботической окклюзией крупных артерий конечностей при их атеросклеротическом поражении.

Материал и методы. Проанализирован характер течения артериальной гипертензии в 129 случаях атеросклеротического поражения аорты, осложнившегося острой тромботической окклюзией артерий нижних (112) и верхних (17) конечностей в результате тромбоза (108) и эмболии (21) магистральных сосудов в сопоставлении с данными 46 больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе была отмечена у всех больных в группах исследования и в группе сравнения. Систолическая АГ была диагностирована в 17,8% (23), в группе сравнения — у 19,5% (9). Операция тромбэктомии сопровождалась снижением среднего уровня АД у большей части больных с хорошим эффектом операции и восстановлением адекватного кровотока в конечности — у 82,2%, в среднем на 17,1% систолического и 21,4% — диастолического АД. У 31 больного динамика систолического и диастолического АД после операции не была однонаправленной и не превышала 5% от исходного, а в 7% случаев имело место повышение АД, в среднем на 19,4% систолического и на 22,6% — диастолического. Показатели СКФ были ниже значений нормы более чем у 70% больных в группе ОИК и более чем у 65% больных в группе сравнения.

Заключение. Тромбэктомия и реконструктивные вмешательства на окклюзированных сосудах, с успешным восстановлением магистрального кровотока в конечностях, сопровождаются у большинства больных достоверным снижением системного систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: острый артериальный тромбоз, хроническая ишемия нижних конечностей, артериальная гипертензия.

¹РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ²ГКБ № 15 им. О. М. Филатова Департамента Здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Евсиков Е. М.* — профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Теплова Н. В. — доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Майтесян Д. А. — д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, Шарипов Р. А. — к.м.н., врач-терапевт, Жапуева М. Х. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Левчук Н. Н. — к.м.н., зав. лабораторией, Каширин В. В. — зав. отделением лучевой диагностики, Червякова Г. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Курумлиду Е. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1, Абдурагимов С. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Evsikov@gmail.com

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЗС — задняя стенка, ОИК — острая ишемия конечности, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СИ — сердечный индекс, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, УЗИ — ультразвуковое исследование, УО — ударный объем, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей,

Рукопись получена 04.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 14–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-14-18>

SPECIFICS OF ARTERIAL HYPERTENSION COURSE IN PATIENTS WITH AORTIC ATHEROSCLEROSIS COMPLICATED BY ACUTE THROMBOTIC OCCLUSION

Evsikov E. M.^{1,2}, Teplova N. V.¹, Maytesian D. A.², Sharipov R. A.², Zhapueva M. Kh.¹, Levchuk N. N.², Kashirin V. V.², Chervyakova G. A.², Kurumlidu E. G.¹, Abduragimov S. A.¹

Aim. To evaluate the main possible reasons for arterial hypertension in patients with thrombotic occlusion of the large arteries of extremities in atherosclerotic disease.

Material and methods. The course of arterial hypertension was analyzed in 129 cases of atherosclerotic aortic disease, complicated with acute thrombotic occlusion of the arteries of lower (112) and upper (17) extremities due to thrombosis (108) and embolism (21) of magistral vessels comparing to the data of 46 patients with chronic ischemia of lower extremities.

Results. Arterial hypertension (AH) in anamnesis was marked in all patients of study groups and comparison group. Systolic AH was diagnosed in 17,8% (23), and in comparison group — 19,5% (9). Thrombectomy was followed by the decrease of mean BP in most of patients, with good effect of operation and return of adequate circulation in the extremity — in 82,2%, by mean 17,1% systolic and 21,4% — diastolic BP. In 31 patient the dynamics of systolic and diastolic BP after operation was not single-directed and did not raise for more than 5% over baseline, and in 7% cases there was increase of BP, by mean 19,4% systolic and 22,6% diastolic. GFR

levels were lower than normal in more than 70% patients of AEI and more than 65% in comparison group.

Conclusion. Thrombectomy and reconstruction interventions on occluded arteries, with successful restore of main circulation in the extremity, are followed by significant decrease of systemic systolic and diastolic arterial pressure in most patients.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 14–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-14-18>

Key words: acute arterial thrombosis, chronic ischemia of lower extremities, arterial hypertension.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

²O. M. Filatov CCH № 15 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia.

Острая тромботическая окклюзия артериальных сосудов нижних конечностей является частым осложнением атеросклеротического поражения абдоминального отдела аорты у больных с хронической ишемией нижних конечностей (синдромом Лериша). Данные о распространенности этой патологии наиболее хорошо отражают сведения о частоте выявления в современных популяциях населения признаков атеросклероза с кальцинозом аорты. В Европе и Северной Америке распространенность последней в общей популяции колеблется от 18 до 95-98%, в различных возрастных группах [1, 2]. Артериальную гипертензию (АГ) относят к важным факторам риска развития атеросклероза аорты, среди которых также называют табакокурение, нарушения липидного обмена, базальную гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, висцеральное ожирение, почечную недостаточность [3-5]

Сведений о частоте синдрома АГ при осложнении атеросклероза аорты тромботической окклюзией крупных ее ветвей, васкуляризирующих конечности (плечевые, бедренные), в доступной литературе мы не встретили. Используя данные статистики годовых отчетов ангиохирургического отделения клиники ГКБ № 15 г. Москвы за период 2000-2015гг мы установили, что более чем у половины больных с острой артериальной тромботической окклюзией артерий нижних и верхних конечностей атеросклеротического генеза имелась резистентность к монотерапии гипотензивными препаратами и для достижения целевых значений артериального давления (АД) применялась гипотензивная терапия двумя и более препаратами. Более чем в 20% таких случаев, при неэффективности хирургической реканализации артерий (в результате фрагментации тромба, ретромбоза артерий), возникала необходимость принятия совместного решения сосудистыми хирургами и кардиологами для определения степени допустимого снижения АД, во избежание усугубления ишемии пораженной конечности. Такая тактика выбиралась с учетом имеющихся Европейских и Национальных рекомендаций по лечению синдрома АГ у больных с острым нарушением мозгового кровообращения при остром тромбозе церебральных артерий [6]. Снижение АД должно осуществляться постепенно, в течение 12-24 часов, не более чем на 25% от исходного. Для АГ у больных с артериальным тромбозом артерий конечностей с синдромом острой ишемии рекомендации подобного рода в нашей стране пока отсутствуют. При таком алгоритме ведения часть больных с неэффективностью реканализации, с развитием критической ишемии конечностей, при вынужденном их переводе в отделение гнойной хирургии для проведения операций некрэктомии или ампутации конечности, составляла более 3%.

Учитывая такие данные сосудистых хирургов, мы сформулировали цель данной работы — изучить частоту развития синдрома АГ, оценить основные возможные причины АГ у больных с тромботической окклюзией крупных артерий конечностей при их атеросклеротическом поражении.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- определить частоту и характер течения синдрома АГ у больных с острой ишемией конечностей (ОИК) в результате тромботической окклюзии артерий;
- исследовать характер и возможные причины вторичных форм АГ у больных с острым тромбозом артерий конечностей при атеросклерозе аорты и хронической ишемии нижних конечностей (синдроме Лериша);
- оценить динамику АД после выполнения оперативной реканализации артерий, в том числе после тромбэктомии.

Материал и методы

В исследование были включены 129 случаев атеросклеротического поражения аорты, осложнившегося острой тромботической окклюзией артерий нижних (112) и верхних (17) конечностей в результате тромбоза (108) и эмболии (21) магистральных сосудов. Возраст больных составлял от 47 до 78 лет, в среднем — $64,5 \pm 4,7$ года; мужчин — 107, женщин — 22. Выраженность острой артериальной недостаточности оценивали по классификации В.С. Савельева (1978). С острой артериальной недостаточностью I стадии в основной группе исследования было 47, с II стадией — 82 больных с ОИК. Стадии хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) оценивали по классификации Фонтена-Покровского: больных с ХИНК IIА стадии было в группе 35, с IIБ стадии — 69 и III ст. — 25 человек. Группу сравнения составили 46 больных (38 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 53 до 75 лет, в среднем — $66,2 \pm 5,3$ года с атеросклерозом аорты и сосудов нижних конечностей с симптоматической ХИНК IIА-III стадии (IIА — 21, IIБ — 14 и III стадии — 11 больных). Все больные с острой тромботической окклюзией артерий конечностей поступали в отделение сосудистой хирургии стационара по скорпомощным показаниям через 6 часов — 5 суток с момента появления клиники острого тромбоза артерий конечностей. После верификации диагноза у 94 больных была проведена в день поступления экстренная операция тромбэктомии, у остальных 35 пациентов тромбэктомия была выполнена в первые 3-7 дней после госпитализации. Первые исследования гемостаза выполняли в момент госпитализации больного, до начала антиагрегантной терапии и лечения гепарином. В дальнейшем контролировали безопасность и эффективность антикоагулянтной тера-

пии с помощью гемостазиологического мониторинга биохимических параметров.

Критерии исключения. В выборку не включали больных декомпенсированными формами сердечной и дыхательной недостаточности, тяжелым сахарным диабетом, терминальными стадиями злокачественных опухолей, гепатитами и циррозами печени, с печеночно-клеточной недостаточностью, перенесших нефрэктомиию и с хронической почечной недостаточностью 2-3 стадии.

Наличие тромботической окклюзии артерий конечностей и ее уровень оценивали сосудистые хирурги стационара и консультативно-диагностического центра ГКБ № 15 по физикальным данным — отсутствию пульсации (или резкому ее снижению) на артериях при пальпации, по результатам ультразвукового доплеровского сканирования (УЗДГ) артерий конечностей и по данным мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ) с контрастированием. УЗДГ проводили на ультразвуковом многофункциональном сканере MyLab70 компании-производителя “Esaote” — Генуя, Италия, в В-режиме. Изображение сосудов анализировали с помощью васкулярного пакета вычислений для группы сосудов нижних конечностей (lower limbs) и верхних конечностей (upper limbs), позволяющего измерять конечные диастолическую и систолическую скорости артериального кровотока. Всем больным исследование проводили до и после операции тромбэктомии, в том числе при развитии ретромбоза (23 случая). МСКТ было проведено у 92 больных в группе исследования и у 38 в группе сравнения. Использовали рабочую станцию “Vitrea^R 2” производства Гренобль Седекс 2, Франция. Агиографию проводили после внутривенного контрастирования сосудов. Для получения визуального изображения аорты и сосудов использовали прикладную программу 3D-Angio (объемная ангиография), выбор пораженных сосудов, оценку степени поражения и анализ их состояния проводили по прикладной программе Vessel Probe. У всех больных наличие атеросклеротического поражения артерий было верифицировано данными морфологического исследования операционного материала, полученного во время операции тромбэктомии.

Эхокардиографию выполняли на аппарате “Acuson — 128XP” фирмы “Acuson Corporation” (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали в В-режиме по методу Simpson (1995). Высчитывали такие показатели насосной функции, как ударный объем (УО) ЛЖ в мл, который относили на квадратный метр поверхности тела — показатель сердечного индекса (СИ) в мл/м². Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки

(МЖП) по методике, приведенной в “Руководстве по кардиологическим расчетам Системы Компьютерной Сонографии Акусон 128XP” (1996).

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) выполняли на ультразвуковом сканере “Lojik — 400”, производимым компанией “General Electric” (USA), в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюмбальным и трансабдоминальным доступами. Оценивали размеры, положение почек и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе пирамидок и мозгового слоя по методике, описанной в руководстве под редакцией академика РАМН проф. Н.А. Мухина и др. (2002). Критерием патологических изменений размеров почек считали отклонение от нормальных величин продольного размера 90-120 мм (правая меньше на 10-15 мм) и толщины паренхимы (норма 15-22 мм) на 15%. Для оценки нефроптоза применяли орто-статическую пробу. В итоге было проведено исследование у 106 больных основной группы и у 26 больных в группе сравнения.

Цветную доплерографию почечных артерий выполняли на ультразвуковом аппарате “Esaote Technos MP” (Япония) в режиме цветного доплеровского картирования с использованием доступа из правого подреберья и из боковых проекций по подмышечным линиям. Оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектуру обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренально-аортальный индекс, диаметр артерии. Данные показатели измеряли на основной почечной артерии, а также на артериях I и II порядка обеих почек по методике, описанной в работе В.П. Куликова [1997].

Результаты исследования были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ “Excel” и “Statgraphics” (версия 2.6). Для сравнения непрерывных переменных использовали “t-критерий” Стьюдента. Для оценки признака, характеризующего частоту явления, применяли критерий хи-квадрат или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью “U-критерия” Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

АГ в анамнезе была отмечена у всех больных в группах исследования и в группе сравнения. В группе исследования ее длительность составляла от 2 до 15 лет, в среднем $5,2 \pm 1,9$ года. В группе сравнения — от 1 до 15 лет, в среднем $5,7 \pm 2,4$ года. Тяжесть АГ по классификации ESH/ESC (2013) в группе больных с тромбозом: 1 степени — 20,9% (27), 2 степени — 64,3% (83), 3 степени — 14,7% (19). Систолическая АГ

Таблица 1

Исходные значения параметров гемостаза в группах больных с острой и хронической ишемией конечностей

Параметры гемостаза	ОИК (n=129)	ХИНК (n=46)	Различие в %, достоверность различий
АЧТВ (сек)	28,5±1,3	30,2±2,3	5,6% (нд)
ПТИ (в %)	93,5±8,3	88,7±6,9	5,1% (нд)
Фибриноген (г/л)	5,47±0,24	4,15±0,16	24,1% (p<0,02)
МНО	1,06±0,07	1,14±0,04	7% (нд)
Число тромбоцитов (тыс в мкл)	240±37	272±52	11,8% (нд)
Гематокрит (в %)	40,5±1,6	38,0±1,1	6,2% (нд)
Эритроциты (млн в мкл)	4,62±0,28	4,22±0,17	8,6% (нд)

Примечание: нд — недостоверно (p>0,05).

была диагностирована в 17,8% (23), в группе сравнения — у 19,5% (9), (рис. 1). В группе сравнения: 1 степени — 21 (45,6%); 2 степени — 15 (32,3%); 3 степени — 10 (21,7%) больных. То есть АГ протекала у больных с ОИК почти в 2 раза чаще (p<0,01), чем с АГ 2 степени тяжести и реже — с более легкой АГ 1 степени, в 2,18 раза (p<0,01, достоверно). Лечение АГ привело к нормализации АД (не выше 120/80 мм рт.ст.) у 32,6% больных с тромбозами и у 52,2% с ХИНК, то есть доля больных с резистентным течением АГ была достоверно выше в группе больных с ОИК, в среднем на 19,6% (p<0,05, достоверно), (рис. 2). Операция тромбэктомии сопровождалась снижением среднего уровня АД у большей части больных с хорошим эффектом операции и восстановлением адекватного кровотока в конечности — у 82,2%, в среднем на 17,1% систолического и 21,4% — диастолического АД. У 31 больного динамика систолического и диастолического АД после операции не была однонаправленной и не превышала 5% от исходного, а в 7% случаев имело место повышение АД — в среднем на 19,4% систолического и на 22,6% — диастолического. Показатели СКФ были ниже значений нормы более чем у 70% больных в группе ОИК и более чем у 65% больных в группе сравнения. Анализ причин снижения показателей азотовыделительной функции почек позволил нам отметить, что одним из основных факторов, как нарушения почечной функции, так и возможного развития вазоренальных механизмов АГ у больных с ОИК, могли быть атеросклеротические изменения почечных артерий. Так, по данным исследования последних методом МСКТ с контрастированием, признаки атеросклероза артерий были выявлены у 63%, гемодинамически значимое сужение одной или двух артерий — у 25%, а признаки хронической ишемии почек с уменьшением их размеров — у 18,5% больных. Исходные показатели гемостаза у больных ОИК, в сравнении с показателями группы больных ХИНК, достоверно отличались только по уровню фибриногена в сыворотке крови. Средние значения показателя были на 24,1% (p<0,02) выше в группе больных с острым артериальным тромбозом (табл. 1). Макси-

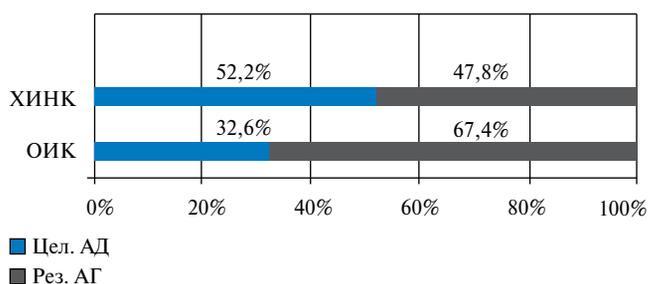


Рис. 1. Соотношение частоты резистентных к гипотензивной терапии форм гипертонии (рез.АГ) и достижения целевых значений АД (цел.АД) в группах больных с острой и хронической ишемией конечностей (в %).

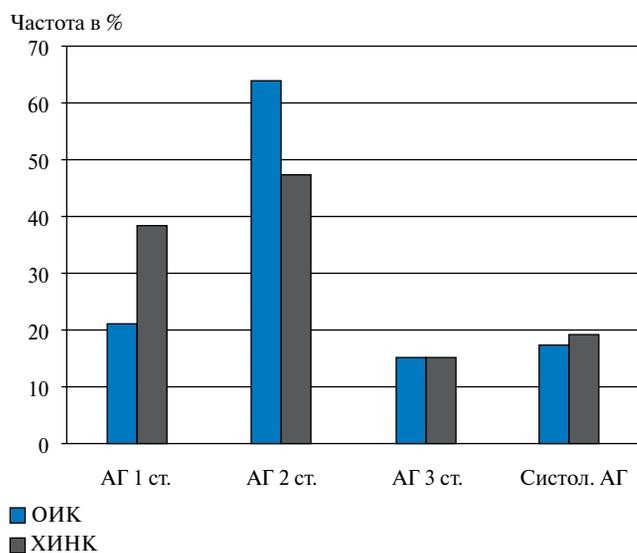


Рис. 2. Частота (в %) АГ 1-3 степени тяжести в группах больных с острой и хронической ишемией конечностей.

мально высокие значения показателя были отмечены в группе у 14 больных с явлениями ретромбоза артерии, артериального шунта и стента.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить очень высокую частоту АГ у больных с синдромом Лериша, осложнившимся острым артериальным тромбозом (тромбоземболией) сосудов нижних конечно-

стей. Подобных сведений в доступной литературе мы не встретили, поэтому считаем, что данная статистика требует уточнения при проведении дополнительных исследований вопроса. У исследованных больных тяжесть АГ и показатели резистентности к комбинированной гипотензивной терапии были выше в группе с острой артериальной ишемией конечностей, чем в группе сравнения с ХИНК. Наши данные позволяют предполагать, что такие характеристики АГ могут быть связаны с воздействием целого ряда факторов и механизмов, имеющих значение как в устойчивости повышения АД, так и сниженной чувствительности организма пациентов к комбинированной гипотензивной терапии. Помимо механизмов боли при ишемии конечности, как правило сопровождающихся активацией прессорных эффектов симпатико-адреналовой системы и приводящих к повышению системного АД, мы можем назвать и нестабильность психических реакций, нарушение ритма сна практически у всех исследованных больных с ОИК. Не исключено, что необходимость приема дополнительно целого ряда пероральных препаратов анальгетического и антитромботического действия может уменьшать биодоступность принимаемых одновременно пациентом гипотензивных средств.

Оперативное лечение тромботической окклюзии и восстановление магистрального кровотока в ишемизированной конечности у большинства больных с ОИК (свыше 80%) сопровождалось выраженным снижением как систолического, так и диастолического АД, что можно оценивать как очевидное свидетельство участия региональных ишемических механизмов в повышении системного АД. Труднее трактовать противоположную динамику АД (повышения) после успешной тромбэктомии у небольшой части пациентов (7%). Этот вопрос, по нашему мнению, требует дальнейшего изучения.

При анализе гемореологических изменений у больных с атеротромбозом аорты и магистральных артерий конечностей, происходивших в стадии острой ишемии, мы смогли отметить, что достоверно происходят только изменения, характеризующие образование и консолидацию фибринового тромба,

а характеристики тромбопластиновой и тромбиновой фаз каскада остаются практически неизменными, аналогичными тем, которые имеются у больных с хронической ишемией и стабильной атеросклеротической бляшкой. Наши данные могут свидетельствовать о том, что в развитии острой тромботической окклюзии у больных с синдромом Лериша основная роль может принадлежать надрыву интимы над атеросклеротической бляшкой, характеризующей ее нестабильное состояние.

Заключение

Хроническая АГ выявляется у большинства больных с атеросклерозом аорты, осложненным тромботической окклюзией артерий нижних и верхних конечностей. Более чем у 80% гипертензия характеризуется систоло-диастолическим типом и только у небольшой части (менее 20%) выявляется изолированный систолический характер последней.

В сравнении с больными хронической ишемией, при острой окклюзии артериальных сосудов конечностей диагностируется большее число средне-тяжелых и резистентных к гипотензивной терапии форм гипертензии.

Тромбэктомия и реконструктивные вмешательства на окклюзированных сосудах с успешным восстановлением магистрального кровотока в конечностях сопровождаются у большинства больных достоверным снижением системного систолического и диастолического АД.

Более чем у 65% больных, как с острой тромботической, так и ХИНК, выявляются патологически низкие значения скорости клубочковой фильтрации. При ангиографическом исследовании у них наиболее часто выявляются признаки атеросклероза и стенозирования почечных артерий и хронической ишемии почек.

У больных с острой тромботической окклюзией, в отличие от группы больных с ХИНК, изменения показателей гемостаза характеризуются достоверным повышением уровней сывороточного фибриногена и только тенденцией к увеличению числа эритроцитов и показателя венозного гематокрита.

Литература

- Allison MA, Budoff MJ, Nasir K, et al. Ethnic-specific risk for atherosclerotic calcification of the thoracic and abdominal aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am.J.Cardiol.* 2009; 104 (6): 812-7.
- Wong ND, Lopez VA, Allison MA, et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011; 214 (2): 436-41.
- Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Sur.* 2006; 30 (5): 476-88.
- Melnikov MV, Zelinskiy VF, Apresjan AY. Predictors and serum markers of aortic calcification. Regional circulation and microcirculation. 2012; 44 (4): 12-17. Russian (Мельников М.В., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Предикторы и сывороточные маркеры кальциноза брюшной аорты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 44 (4): 12-7).
- Melnikov MV, Zelinskiy VF, Zhorina AS, et al. An abdominal aortic calcification in peripheral arteries occlusive disease: risk factors and markers. *J of Atherosclerosis and Dislipidemias.* 2014; 3: 33-8. Russian (Мельников М.В., Зелинский В.А., Жорина А.С. и др. Кальцификация абдоминальной аорты при периферическом атеросклерозе: факторы риска и маркеры. Атеросклероз и дислипидемии. 2014; 16 (3): 33-8).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol;* 2014, 1 (105): 7-94. Russian (Рекомендации 2013 ESH/ESC по ведению больных с артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал 2014, 1 (105): 7-94).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ БИОАБСОРБИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Шугушев З. Х.^{1,2}, Максимкин Д. А.^{1,2}, Воробьева Ю. С.¹, Чепурной А. Г.², Веретник Г. И.¹, Файбушевич А. Г.¹

Цель. Оценить эффективность эндоваскулярных вмешательств у больных с сахарным диабетом, оперированных с использованием биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов и стентов, покрытых эверолимусом.

Материал и методы. В исследование изначально было отобрано 143 пациента. В дальнейшем включены 125 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы. Пациентам I группы (n=57) имплантировались биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы, а второй группы (n=68) — коронарные стенты, покрытые эверолимусом. Для контроля имплантации биоабсорбируемых эндопротезов использовали оптическую когерентную томографию, которая выполнялась в конце вмешательства и в отдаленном периоде наблюдения. Отдаленные результаты прослежены через 12 месяцев после вмешательства.

Результаты. Всего имплантировано 63 биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов пациентам из I группы и 102 стента, покрытых эверолимусом, пациентам II группы. Средний диаметр имплантируемых эндопротезов составил в I группе — 2,88±0,06 мм, а во II группе — 2,68±0,12 мм (p>0,05). Технический успех вмешательства составил 100% в обеих группах. Суммарная частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений в период госпитализации в обеих группах составила 3,5% и 2,94%, соответственно, (p>0,05). Отдаленные результаты прослежены у 41 пациента из I группы и у 52 пациентов из II группы. Через 12 месяцев выживаемость пациентов составила 100% в обеих группах. Частота нефатального ИМ среди пациентов I и II группы составила 4,9% и 3,8%, соответственно, (p>0,05). Причиной явилось прогрессирование атеросклеротического процесса в других артериях. Частота рестеноза, потребовавшего повторных вмешательств на целевом поражении, составила 2,4% и 1,9%, соответственно, (p>0,05). Позднего тромбоза в отдаленном периоде не наблюдалось ни в одной группе. Поздняя потеря внутреннего просвета сосуда по данным оптической когерентной томографии составила 0,14±0,19 мм и 0,12±0,23 мм, соответственно для I и II групп (p>0,05).

Заключение. Биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом и преимущественным поражением средних и дистальных сегментов коронарных артерий, показали одинаковую

эффективность и безопасность со стентами, покрытыми эверолимусом, через 12 месяцев после вмешательства.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-19-24>

Ключевые слова: сахарный диабет, биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы, стенты, покрытые эверолимусом.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²НУЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н. А. Семашко ОАО "РЖД", Москва, Россия.

Шугушев З. Х. — д.м.н., зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР медицинского института РУДН, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Максимкин Д. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Воробьева Ю. С. — аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Чепурной А. Г. — врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Веретник Г. И. — к.м.н. доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Файбушевич А. Г. — к.м.н. доцент, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

danmed@bk.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СРТ — сосудистая репаративная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 04.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

RESULTS OF BIODEGRADABLE VASCULAR ENDOPROSTHESES IMPLANTATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Shugushev Z. Kh.^{1,2}, Maksimkin D. A.^{1,2}, Vorob'eva Yu. S.¹, Chepurnoj A. G.², Veretnik G. I.¹, Fajbushevich A. G.¹

Aim. To evaluate efficacy of endovascular treatment in patients with diabetes, operated with biodegradable vascular endoprotheses and everolimus eluting stents.

Material and methods. Primarily, 143 patients were selected into the study. Then 125 patients included and randomized to 2 groups. Patients of I group (n=57) underwent implantation biodegradable vascular endoprotheses, and the II group (n=68) — coronary stents eluting everolimus. For the control of biodegradable endoprotheses implantation optical coherent tomography was used, that was performed at the end of intervention and in long-term follow-up by 12 months.

Results. Totally, 63 biodegradable vascular endoprotheses implanted to the patients of I group, and 102 everolimus coated stents to II group patients. Mean diameter of implanted endoprotheses in group I was — 2,88±0,06 mm, and in group II — 2,68±0,12 mm (p>0,05). Technical success of intervention was 100% in both groups. Total number of serious cardiovascular complications during in-patient phase was 3,5% and 2,94% in groups, respectively (p>0,05). Long-term results were followed-up in 41 patient from group I and in 52 from group II. In 12 months survival rate was 100%. Prevalence of non-fatal MI among I and II group patients was 4,9% and 3,8%, resp. (p>0,05). The reason was progression of atherosclerotic

process in other arteries. Restenosis prevalence that required new intervention on target lesion was 2,4% and 1,9%, resp. (p>0,05). Late thrombosis in long-term follow-up was not marked in both groups. Late loss of intrinsic lumen of the vessel, by the data of optical coherent tomography was 0,14±0,19 mm and 0,12±0,23 mm, respectively, for groups I and II (p>0,05).

Conclusion. Biodegradable vascular endoprotheses in CHD patients with diabetes and mostly involvement of middle and distal segments of coronary arteries, showed equal efficacy and safety, with everolimus coated stents, in 12 months after intervention.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 19–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-19-24>

Key words: diabetes, biodegradable vascular endoprotheses, everolimus coated stents.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²N. A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of "RGD", Moscow, Russia.

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием существенно снизило уровень неоинтимальной пролиферации и частоту осложнений, связанных с внутривенным рестенозом, открыв новые перспективы в лечении больных с коронарным атеросклерозом, в том числе и со сложными поражениями коронарного русла [1-3].

Однако, несмотря на то, что в целом стенты с лекарственным покрытием продемонстрировали свою высокую эффективность при вмешательствах на коронарных артериях, проблема рестеноза стентов в отдаленном периоде остается до конца нерешенной. Особенно это касается больных сахарным диабетом, у которых частота рестеноза стентов в 2-3 раза превышает аналогичные показатели у больных без диабета [4]. Это связано с тем, что сахарный диабет, сам по себе, является независимым фактором неблагоприятного прогноза больных ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом немаловажную роль играют и морфологические особенности поражения коронарного русла. Так, по данным коронароангиографии, у больных сахарным диабетом часто можно визуализировать диффузное поражение коронарного русла с преимущественной локализацией атеросклеротических бляшек в дистальных отделах артерий [5], при этом известно, что имплантация стентов в дистальные сегменты артерий имеет неблагоприятные перспективы, вследствие высокой частоты рестеноза стента [6].

В связи с этим, в настоящее время внимание эндоваскулярных хирургов обращено к новому альтернативному методу лечения — сосудистой репаративной терапии (СРТ), основной идеей которой является то, что поддержка сосуда изнутри и доставка лекарственного вещества в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии должны быть временными.

Каркасная функция имплантируемых металлических коронарных стентов, повышающих безопасность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), направлена преимущественно на предупреждение раннего эластического спадения артерии, которое можно ожидать, начиная с момента вмешательства и заканчивая несколькими сутками после ЧКВ, когда завершаются процессы заживления и реэнтотелизации в месте повреждения. В дальнейшем целесообразность в постоянном присутствии стента практически исчезает.

Следует также отметить, что наличие самого стента в артерии способствует хроническому течению воспалительных процессов стенки, нарушает ее вазомоторную функцию и, тем самым, повышает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, усугубляя неблагоприятный прогноз для пациентов.

Основой СРТ явилась разработка и внедрение в клиническую практику биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов, ставших революционным приемом в рентгенхирургии сердца [7].

СРТ включает три фазы процесса: реваскуляризацию, восстановление и растворение (абсорбцию). Фаза реваскуляризации длится около 3 месяцев после вмешательства и сопровождается контролируемым высвобождением антипролиферативного препарата, при этом сохраняется высокая радиальная жесткость эндопротеза. В фазу восстановления поддерживающая функция эндопротеза постепенно ослабевает, благодаря чему возобновляется способность к реагированию на физиологические стимулы (вазоконстрикция и вазодилатация). В процессе абсорбции эндопротез из цельного каркаса переходит в дифференцированную структуру и представляет собой инертные вкрапления в сосудистой стенке, которые в период от 12 до 24 месяцев после имплантации постепенно распадаются на молочную кислоту, которая, в конечном итоге, превращается в двуокись углерода и воду.

Через 24 месяца на месте страт эндопротеза образуются скопления протеогликанов и отсутствуют признаки воспаления, а через 36 месяцев начинается замещение бывших страт фибробластами, гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом.

Полное замещение соединительной тканью участков, в которых находились страты эндопротеза, происходит ближе к 4 годам [8].

В ходе экспериментальных исследований доказано, что биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы способны нивелировать эффект хронического воспаления вокруг инородного тела, потенцирующего рестеноз, за счет полной абсорбции до двуокси углерода и воды в цикле Кребса [8].

В Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к практическому применению биоабсорбируемый эндопротез “Absorb” (“Abbott Vascular”, США).

Основной целью данной работы явилась оценка эффективности эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом, оперированных по поводу ИБС с использованием биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов и стентов с лекарственным покрытием III поколения.

Материал и методы

Исследование проводится на базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии в негосударственном учреждении здравоохранения “Центральная клиническая больница №2 им. Н. А. Семашко” и в ОАО “РЖД” г. Москвы в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения с 2013г.

Изначально в исследование отобрано 143 больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом II типа.

Критерии включения: первичный характер поражения коронарных артерий, стабильная стенокардия напряжения II-III ФК (ССС), ишемия миокарда (>10%), подтвержденная данными нагрузочных

тестов, сахарный диабет II типа в стадии компенсации и субкомпенсации, стеноз среднего или дистального сегмента магистральных артерий сердца $\geq 70\%$ по данным цифровой ангиографии.

Критерии исключения: диаметр целевого сосуда не более 4 мм; острый коронарный синдром, чрезмерная извитость сосуда, выраженный кальциноз коронарных артерий, бифуркационное поражение, поражение основного ствола левой коронарной артерии, операции по реваскуляризации миокарда в анамнезе.

Согласно указанным критериям, в исследование включено 125 пациентов, которые методом конвертов были рандомизированы в 2 группы.

В I группе стентирование коронарных артерий выполнялось с использованием биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов; во II группе — с использованием стентов с лекарственным покрытием, покрытых эверолимусом.

Критерии оценки непосредственных результатов: частота серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), экстренные повторные вмешательства).

Успешным считали ЧКВ в случае отсутствия диссекций и ишемических изменений на ЭКГ.

Критерии оценки отдаленных результатов: выживаемость, частота серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторные вмешательства), частота рестеноза биоабсорбируемого сосудистого эндопротеза/стента, частота тромбоза биоабсорбируемого сосудистого эндопротеза/стента.

Методика имплантации биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов имела некоторые особенности — такие, как обязательное выполнение преддилатации в месте предполагаемой имплантации эндопротеза, при этом диаметр баллонного катетера был аналогичным диаметру эндопротеза. Имплантация самого эндопротеза выполнялась путем медленной дилатации баллонного катетера доставки (2 атм./сек) и таким же медленным возвращением баллонного катетера в исходное состояние. ЧКВ завершали обязательным выполнением постдилатации баллонными катетерами высокого давления.

Всем пациентам из II группы эндоваскулярное вмешательство также завершалось обязательной постдилатацией баллонными катетерами высокого давления.

В качестве дополнительного метода контроля адекватной имплантации, у пациентов I группы по окончании ЧКВ выполнялась оптическая когерентная томография.

Для изучения отдаленных результатов лечения пациенты повторно приглашались на госпитализацию, в ходе которой им выполнялись исследования: нагрузочная проба, трансторакальная эхокардиография и коронароангиография.

Таблица 1

Клинико-ангиографические характеристики пациентов

Характеристика	I группа n=57	II группа n=68
Мужчины	37 (64,9%)	47 (69,1%)
Женщины	10 (17,5%)	11 (16,2%)
Средний возраст	55,2±1,16	56,08±0,08
Фракция выброса левого желудочка, %	49±1,26	51±2,12
ИМ в анамнезе	19 (33,3%)	23 (33,8%)
Артериальная гипертензия	57 (100%)	68 (100%)
Средний уровень холестерина крови, ммоль/л	5,63±1,01	5,46±1,18
Средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	7,44±1,44	7,64±1,73
Средний уровень гликозилированного гемоглобина, %	7,84±0,13	7,41±0,33
ХСН (НУНА)		
I ФК	15 (26,3%)	20 (29,4%)
II ФК	38 (66,7%)	41 (60,3%)
III ФК	4 (7%)	7 (10,3%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	5 (8,7%)	3 (4,4%)
Однососудистое поражение	37 (64,9%)	42 (61,8%)
Многососудистое поражение	20 (35,1%)	26 (38,2%)

У пациентов I группы коронароангиографию дополняли выполнением оптической когерентной томографии.

Все пациенты принимали антиагрегантные препараты минимум за 4 дня до операции (кардиомагнил 75 мг/сут. + тикагрелор 180 мг/сут.) и затем в течение 12 месяцев после вмешательства. Тикагрелор в качестве основного антиагрегантного препарата был выбран с целью исключения возможных случаев тромбоза стентов, возникающих вследствие резистентности больных к клопидогрелю, обусловленной генетическим дефицитом цитохромов в печени, необходимых для метаболизма препарата в активное вещество.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы MS Statistica 7.0.

Результаты

В исследование включено 125 пациентов. В I группу вошли 57 пациентов, во II группу — 68 пациентов. По клинико-ангиографическим показателям группы были сопоставимы и не различались между собой. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в таблице 1.

Всего было имплантировано 63 биоабсорбируемых сосудистых эндопротеза и 102 стента, покрытых эверолимусом. Средний диаметр имплантируемых эндопротезов составил в I группе $2,88 \pm 0,06$ мм, а стентов во II группе — $2,68 \pm 0,12$ мм ($p > 0,05$).

Технический успех вмешательства составил 100% в обеих группах. На 2-е сутки после вмешательства у I



Рис. 1 (А, Б, В, Г). Коронароангиограмма пациента на 5-е сутки после вмешательства: А – знаком показаны признаки тромбоза биоабсорбируемого эндопротеза, Б – финальный результат после повторной баллонной ангиопластики, В – оптическая когерентная томография (в просвете эндопротеза визуализируются тромботические массы), Г – контрольный результат после баллонной ангиопластики.

пациента из I группы возникло осложнение в виде ИМ без подъема сегмента ST и еще у 1 пациента на 4-е сутки после вмешательства — ИМ с подъемом сегмента ST, потребовавшие срочного повторного эндоваскулярного вмешательства. В первом случае причиной ИМ явился перелом биоабсорбируемого эндопротеза, а во втором случае — замена в послеоперационном периоде тикагрелора на клопидогрел (рис. 1).

Выполнено повторное эндоваскулярное вмешательство — баллонная ангиопластика имплантируемого эндопротеза при фармакологической поддержке вмешательства прямым ингибитором тромбина — бивалирудином. В первом случае через страты деформированного эндопротеза не удалось провести гидрофильный коронарный проводник, в связи с чем принято решение о дальнейшем консервативном лечении пациента, второе вмешательство было успешным, с полным восстановлением кровотока.

Во II группе также у 2 пациентов был диагностирован тромбоз стентов, который возник на 5-е сутки

после вмешательства. Основной причиной тромбоза в обоих случаях явилась низкая приверженность больных к лечению (самостоятельно прекращен прием антиагрегантных препаратов). Выполнено повторное вмешательство — баллонная ангиопластика на фоне интраоперационной инфузии прямого ингибитора тромбина — бивалирудина с хорошим ангиографическим и клиническим результатом.

Таким образом, суммарная частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений в период госпитализации составила 3,5% и 2,94%, соответственно изучаемым группам ($p > 0,05$).

Отдаленные результаты были прослежены у 41 пациента из I группы и у 52 пациентов из II группы через 12 месяцев после вмешательства (рис. 2).

Выживаемость пациентов в обеих группах составила 100%.

К 12 месяцам после вмешательства у 1 пациента из I группы был диагностирован рестеноз биоабсорбируемого эндопротеза, потребовавший повторного

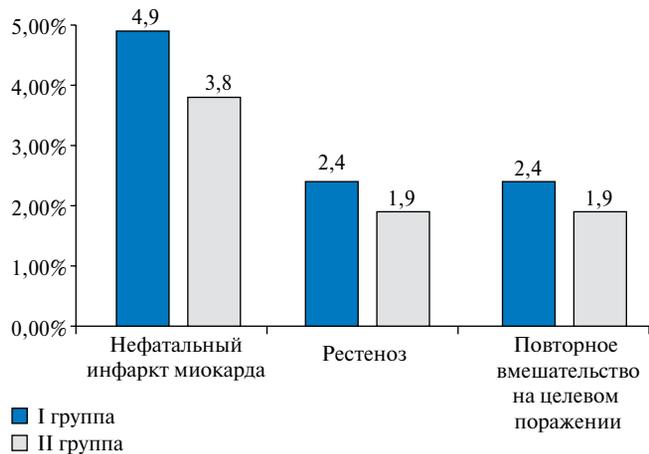


Рис. 2. Отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства (через 12 месяцев).

вмешательства. Пациенту была выполнена баллонная ангиопластика под контролем оптической когерентной томографии с хорошим ангиографическим результатом. Аналогичная картина была диагностирована у 1 пациента из II группы. После ЧКВ у обоих пациентов отмечалось исчезновение ангинозных болей при нагрузке. При сравнении частоты рестеноза и повторных вмешательств у пациентов обеих групп достоверных различий не получено. В обеих группах зарегистрировано по 2 случая нефатального ИМ (4,9% и 3,8%, соответственно), развившегося вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса в других коронарных артериях. При этом достоверной разницы по данному показателю между группами не выявлено.

Тромбоз стентов и биоабсорбируемых эндопротезов в течение 12 месяцев не зарегистрировано. Таким образом, суммарная частота серьезных сердечно-сосудистых событий в обеих группах составила 7,3% и 5,7% соответственно, ($p>0,05$).

При проведении оптической когерентной томографии у пациентов I группы выявлены признаки частичной абсорбции эндопротеза через 12 месяцев после имплантации (рис. 3).

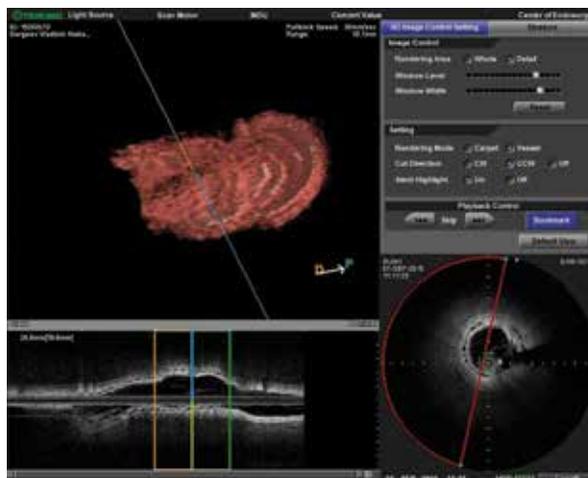
Поздняя потеря внутреннего просвета сосуда по данным оптической когерентной томографии составила $0,14\pm 0,19$ мм и $0,12\pm 0,23$ мм, соответственно для I и II групп ($p>0,05$).

Обсуждение

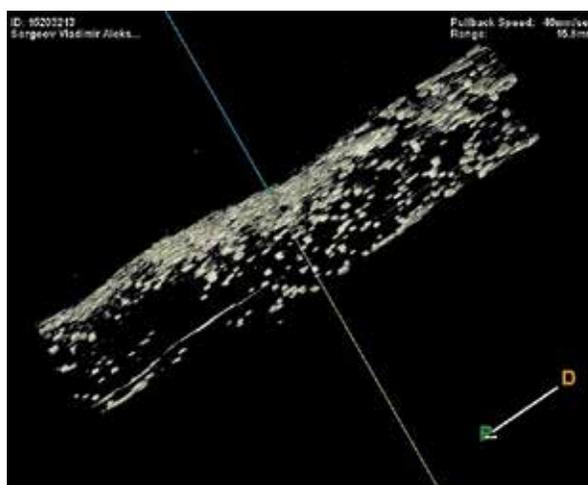
Рандомизированные исследования ABSORB, ABSORB II, FSSU REREGISTRY показали, что биоабсорбируемый эндопротез “Absorb” достоверно снижает частоту повторных вмешательств и серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства). Методами внутрисосудистой визуализации в данных клинических исследованиях доказано полное исчезновение страт кар-



А



Б



В

Рис. 3. Результат эндоваскулярного лечения через 12 месяцев после вмешательства: А – коронароангиограмма (фигурой обозначено место имплантации биоабсорбируемого эндопротеза — протез полностью проходим), Б — контрольная оптическая когерентная томография (визуализируется частичная абсорбция страт эндопротеза), В — частичная абсорбция эндопротеза на 3D-модели.

каса через 4 года [9-11]. При этом в исследовании ABSORB Cohort A выяснилось, что поздняя потеря внутреннего просвета протеза составила лишь 0,44 мм (11,8%) от исходного уровня [12], а по результатам исследования ABSORB Cohort B, в котором использовались протезы с измененным дизайном страт, поздняя потеря внутреннего просвета сосуда к 6 месяцам составляла $0,19 \pm 0,18$ мм, а к 24 месяцам — $0,27 \pm 0,20$ мм [13].

В нашем исследовании поздняя потеря внутреннего просвета сосуда к 12 месяцам составила $0,14 \pm 0,19$ мм, что, говорит о высокой эффективности имплантируемых эндопротезов в артериях малого диаметра.

Анализ исследования ABSORB II показал, что в эти же сроки наблюдения частота повторных вмешательств у больных с биоабсорбируемым эндопротезом “Absorb” была на 51% ниже по сравнению со стентами, покрытыми эверолимусом (“Xience”, “Abbott Vascular”, США) [11].

Отсутствие достоверных различий по частоте рестеноза и повторных вмешательств между группами в представленной работе, вероятнее всего, связано с небольшой выборкой пациентов. При этом следует отметить, что у пациентов из группы эндопротеза “Absorb” произошла частичная абсорбция

эндопротеза, подтвержденная данными оптической когерентной томографии, что обеспечивает возможность возобновления вазомоторной функции сосуда.

В течение 12 месяцев нами не зарегистрировано летальных исходов и случаев позднего тромбоза стентов, что можно связать с адекватной имплантацией эндопротезов в обеих группах, а также высокой приверженностью пациентов к проводимому лечению. Напротив, в исследовании ABSORB III отмечена тенденция к увеличению частоты тромбоза в группе биоабсорбируемых эндопротезов по сравнению со стентами, покрытыми эверолимусом (1,5% и 0,7%, соответственно), а также частоты смерти от кардиальных причин (0,6% и 0,1%, соответственно). Однако данные результаты не имели статистически значимых различий.

Таким образом, результаты имплантации биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом и преимущественным поражением средних и дистальных сегментов коронарных артерий показали одинаковую эффективность и безопасность со стентами, покрытыми эверолимусом через 12 месяцев после вмешательства. При этом у больных с биоабсорбируемыми эндопротезами может восстанавливаться вазомоторная функция сосудов благодаря частичной абсорбции эндопротеза.

Литература

- Serruys PW, Kutryk MJV. Coronary artery stents. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 483-95. doi:10.1056/NEJMra051091.
- Doron A, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: Angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010; 11(11): 75-86.
- Stettler C, Allemann S, Wandel S. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a1331-a1334.
- Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential Clinical Responses to Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2011; 124: 893-900. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031070.
- Shustov SB, Krjukov NN, Nikolaevskij EN, et al. Atherosclerosis in diabetes mellitus. Coronary heart disease: modern aspects of clinic, diagnostics, treatment, prevention, medical rehabilitation, examination. Samara; 2010: 75-8. Russian (Шустов С.Б., Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н. и др. Атеросклероз при сахарном диабете. Ишемическая болезнь сердца: современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы. Самара; 2010: 75-8).
- Kedhi E, Généreux P, Palmerini T, et al. Impact of Coronary Lesion Complexity on Drug-Eluting Stent Outcomes in Patients With and Without Diabetes Mellitus Analysis From 18 Pooled Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2111-8.
- Depukat R, Dudek D. Biodegradable stents — 4th revolution of the interventional cardiology. *Postep Kardiologii.* 2009; 5: 144-7.
- Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation.* 2010; 122: 2288-300.
- Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *Eurointervention.* 2012; 7: 1060-1.
- Nieman K, Dudek D, Ormiston J, et al. ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold. *Circulation.* 2011; 124: A10570.
- Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet.* 2009; 373: 897-910.
- Gomez-Lara J, Diletti R, Brugaletta S, et al. Angiographic maximal luminal diameter and appropriate deployment of the everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold as assessed by optical coherence tomography. *Eurointervention.* 2012; 8: 214-24.
- Farooq V, Gomez-Lara J, Brugaletta S, et al. Proximal and distal maximal luminal diameters as a guide to appropriate deployment of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a sub-study of the ABSORB Cohort B and the on-going ABSORB EXTEND Single Arm Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012; 79: 880-8.

КОМОРБИДНОСТЬ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Мамедов М. Н.¹, Дидигова Р. Т.², Угурчиева З. О.²

Цель. Определение коморбидности соматических заболеваний в когорте мужчин и женщин, страдающих стенокардией напряжения (СтН).

Материал и методы. В многоцентровое, одномоментное и когортно-клиническое исследование были включены 300 мужчин (в среднем возрасте 54±0,4 лет) и 230 женщин (в среднем возрасте 55,7±0,5 лет) со СтН ФК I-III ст. В исследование принимали участие четыре ЛПУ Республики Ингушетия. Клинико-инструментальные обследования включало измерение антропометрических параметров, офисное измерение артериального давления, частоту сердечных сокращений и регистрация ЭКГ в покое в 12 отведениях. В венозной крови натощак определяли содержание общего холестерина (ммоль/л) и концентрацию глюкозы (ммоль/л). Соматические заболевания зарегистрировались на основании физикального осмотра, инструментальных исследований и клинических заключений специалистов в истории болезни (амбулаторных картах) пациентов.

Результаты. В когорте пациентов со СтН наиболее часто встречаются желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и хронические заболевания поджелудочной железы в отдельности или в сочетании, тогда как хронический бронхит выявлен у каждого третьего, а мочекаменная болезнь в 15% случаев. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический бронхит, и мочекаменная болезнь выявляются в 2 раза чаще среди мужчин по сравнению с женщинами, тогда как желчекаменная болезнь и хронические заболевания поджелудочной железы среди мужчин и женщин выявляются с одинаковой частотой. Среди женщин со СтН заболевания щитовидной железы выявляются в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Заключение. Таким образом, у пациентов со СтН коморбидное состояние встречается довольно часто. Тактика лечения и профилактики больных со СтН должны носить многокомпонентный характер с учетом широкого спектра социально-демографических показателей, основных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Ключевая роль в координации и реализации всех этих действий должна принадлежать терапевту широкого профиля или врачу общей практики.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 25–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-25-28>

Ключевые слова: коморбидность, ишемическая болезнь сердца, когортное исследование.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²Ингушский государственный университет, Назрань, Ингушетия, Россия.

Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, Дидигова Р. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Угурчиева З. О. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 mmamedov@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ЖКБ — желчекаменная болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ — мочекаменная болезнь, СД — сахарный диабет, СтН — стенокардия напряжения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка.

Рукопись получена 19.10.2015
 Рецензия получена 21.10.2015
 Принята к публикации 28.10.2015

SOMATIC COMORBIDITY AMONG MEN AND WOMEN WITH STABLE ANGINA

Mamedov M. N.¹, Didigova R. T.², Ugurchieva Z. O.²

Aim. To assess somatic comorbidity in male and female cohort with stable angina (SA).

Material and methods. Into multicenter, simultaneous cohort-clinical study, 300 men included (mean age 54±0,4 y.o.) and 230 women (mean age 55,7±0,5 y.o.) with SA of I-III functional class. Four institutions participated from Ingushetia Republic. Clinical and instrumental assessment included anthropometry, office blood pressure, heart rate, ECG in 12 leads recording. In fasting venous blood we measured total cholesterol (mM/L) and glucose (mM/L)

Results. In cohort of patients with SA the most prevalent are cholelithiasis, gastric and duodenal ulcer disease, chronic diseases of pancreas, separately or together; chronic bulbitis is found in each third person, and urinary lithiasis in 15% of cases. Gastric ulcer and duodenal ulcer diseases, chronic bronchitis and urinary lithiasis are two times more prevalent in men compare to women, but cholelithiasis and chronic diseases of pancreas show the same prevalence among men and women. Among women with SA thyroid diseases are 3 times more prevalent than in men.

Conclusion. So, in SA patients comorbidity is quite common. Management and prevention in SA patients cohort should be multifactorial taken a broad spectrum of social and demographic parameters, main risk factors and comorbidities. The key role in coordination and realization of all these activities should be granted to an internist of broad spectrum or general care physician.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 25–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-25-28>

Key words: comorbidity, ischemic heart disease, cohort study.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Ingushsky State University, Nazran, Ingushetia, Russia.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются основной причиной смертности взрослого населения, что составляет 84% в общей структуре. Среди них 49,9% занимают осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

Известно, что более 200 социально-поведенческих и биологических факторов риска, способствуют к развитию ряда ХНИЗ, включая ССЗ, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД), хронические обструктивные заболевания легких и т.д. В совокупности факторы риска и генетическая предраспо-

ложенность у одного и того же индивидуума могут вызывать сочетанную патологию [2]. Крупные эпидемиологические и клинические исследования, посвященные проблемам коморбидности малочисленны. В последние годы коморбидность носит пандемический характер и приобретает все большее прогностическое значение.

Результаты международного исследования DYSIS II свидетельствуют, что среди больных стабильной ИБС 90% страдали артериальной гипертензией (АГ), 21,3% заболеваниями периферических артерий, 17,5% СД, 9,8% хроническими болезнями почек, 37,8% ожирением и 9,35 перенесли мозговой инсульт. По данным Румянцевой С. А. и др. при обследовании 529 пациентов с ишемическим инсультом у 90,8% из них были выявлены различные сердечно-сосудистые осложнения (АГ имели все пациенты): у 74% имелась стенокардия, у 34,5% стенокардия и фибрилляция предсердий, у 23% перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), у 9% стенокардия, фибрилляция предсердий и СД. Среди пациентов с перемежающейся хромотой 40–60% одновременно страдают ИБС и 25–50% цереброваскулярными заболеваниями [3].

В целом, сочетание факторов риска и заболеваний у одного и того же пациента могут иметь несколько форм:

- Причинно-следственная связь.
- Патогенетически обусловленная ассоциация.
- Механическая коморбидность.

По данным нескольких проспективных исследований (PROCAM, KUORO, San Antonio study) коморбидность факторов риска ХНИЗ увеличивает риск развития осложнений в 3–4 раза [4, 5]. По убеждению отечественных исследователей, наличие дополнительных заболеваний увеличивает риск развития осложнений на 20–40% [6]. Так, наблюдение за пациентами в течение года после ангиопластики коронарных артерий показало, что имелась только ИБС, то смертность составила 5%, если ИБС и цереброваскулярное заболевание 10%, а если ИБС, заболевания цереброваскулярных и периферических артерий 17%.

Изучение коморбидности среди пациентов с ИБС имеет актуальное значение, так как ассоциация с другими хроническими заболеваниями негативно влияет на качество и продолжительности пациентов. Кроме того, изучение особенностей коморбидности позволяет разработать общую стратегию лечения и реабилитации пациентов с ИБС.

Целью настоящего исследования было определение коморбидности соматических заболеваний в когорте мужчин и женщин, страдающих стенокардией напряжения (СтН).

Материал и методы

В многоцентровое, одномоментное и когортно-клиническое исследование были включены 300 муж-

чин (в среднем возрасте $54 \pm 0,4$ лет) и 230 женщин (в среднем возрасте $55,7 \pm 0,5$ лет) со СтН ФК I–III ст. В исследование принимали участие четыре ЛПУ Республики Ингушетия: Республиканская клиническая больница, $n=170$; Назрановская городская больница, $n=130$; Сунженская центральная районная больница, $n=125$; Ингушская республиканская поликлиника, $n=105$.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 40–69 лет; СтН ФК I–III ст.; в сочетании или без ИМ в анамнезе.

Критерии исключения: возраст до 40 и старше 69 лет; нарушения ритма сердца высоких градаций по Lowry; пороки сердца и сосудов; миокардиты, миокардиодистрофии; почечная, печеночная недостаточность; заболевания крови; легочная недостаточность; онкологические заболевания (3–4 ст.); эндогенные психические заболевания.

ИБС диагностировали на основании данных анамнеза, физикального и инструментального обследования, включая стандартный опросник ВОЗ на выявление болей в грудной клетке при физическом напряжении и наличии перенесенного ИМ (ИМ), изменений на ЭКГ, характерных для стенокардии и перенесенного ИМ по Миннесотскому коду.

Для анализа социально-демографических показателей, поведенческих факторов риска проводилось анкетирование с помощью вопросников, разработанные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7].

Клинико-инструментальные обследования включало измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии, а также расчет индекса массы тела), офисное измерение АД (дважды на правой руке пациента, сидя в спокойном положении после 5-минутного отдыха), частоту сердечных сокращений и регистрация ЭКГ в покое в 12 отведениях. Расшифровка ЭКГ проводилась по схеме, специально разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода, Rose G, Blackburn H, 1968). Лабораторные исследования определялись централизованно в одной лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию (Республиканская клиническая больница). В венозной крови натощак определяли содержание общего холестерина (ХС) (ммоль/л) (с помощью ферментных наборов на автоанализаторе биохимическом автоматическом “Сапфир 400”, фотоколориметрическим методом) и концентрацию глюкозы (ммоль/л) (глюкозооксидазный метод на биохимический анализатор “Сапфир 400”). Для верификации СД проводилось повторное тестирование на следующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией (или очевидными симптомами).

Соматические заболевания зарегистрировались на основании физикального осмотра, инструментальных исследований и клинических заключений специалистов в истории болезни (амбулаторных картах) пациентов. Зарегистрировались заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, органов дыхания, заболевания магистральных сосудов.

Редактирование и статистический анализ осуществлялся программой SAS (Statistical Analysis System) сотрудниками ФГБУ Государственного научного исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России (Москва). Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

Согласно исходному протоколу в исследование были включены пациенты в возрастном диапазоне 40-69 лет. Большинство мужчин и женщин с ИБС оказались в возрастном диапазоне 50-59 лет, тогда как почти каждый третий мужчина с ИБС находился в возрасте 60-69 лет, что достоверно чаще по сравнению с женщинами аналогичного возраста ($p < 0,01$). Женщины в старшей группе составили 15% от общего числа. Интересно, что среди обследованных мужчин в возрасте 40-49 лет оказались только 18%, тогда как среди женщин этот показатель составил 23%. У 38 женщин (16%) ИБС диагностирована до климактерического периода, у 140 женщин (61%) менопауза наступила в возрасте до 50 лет. Абсолютное число пациентов в возрастных группах представлено в таблице 1.

В обследованной когорте у 69% мужчин и женщин выявлена СтН ФК II ст., тогда как ФК III ст диагностирована у 17% мужчин и 23% женщин, у остальных пациентов выявлен ФК I СтН. Среди женщин ФК III СтН также встречалась чаще по сравнению с ФК I ($p < 0,001$). У 6,7% мужчин и 5,2% женщин в анамнезе был ИМ различной локализации. В целом, между мужчинами и женщинами не выявлено достоверных различий по частоте различных классов СтН, ИМ и нарушений ритма. ЭКГ признаки нарушения ритма и проводимости зафиксированы у 14% мужчин и 14,8% женщин с ИБС СтН (наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, мерцание предсердий, внутрижелудочковая блокада одной ветви и двух ветвей). В исследование ATR-Survey (международное исследование с участием 9 стран, в том числе 18 центров на территории России) по Российской Федерации, в котором преобладали больные стенокардией II и III ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, получены аналогичные данные. Причем последних почти в два раза больше, чем в других странах, участвующих в этом исследовании [6].

Известно, что в реальной клинической практике пациенты часто имеют несколько соматических заболеваний, что является важным фактором, влияющий на прогноз основного заболевания, то есть ССЗ [8-11]. В целом, в когорте пациентов с ИБС наиболее часто выявляются заболевания ЖКТ и хронический обструктивный бронхит и другие формы ХОБЛ (табл. 2). Согласно полученным данным каждый третий мужчина с ИБС имеет те или иные заболевания ЖКТ. Аналогичная картина выявляется и по ХОБЛ. У каждого пятого пациента с ИБС (22,8%) выявлен СД 2 типа, в том числе, впервые выявленный СД 2 типа у 10,4% лиц. Ранее диагностированный СД 2 типа выявлен у 12,7% мужчин и 12,2% женщин с ИБС. Впервые выявленный СД 2 типа обнаружен у 10% мужчин и 10,9% женщин, страдающих ИБС. У мужчин, страдающих ИБС, высокая гликемия натощак выявлена у 5,3%, тогда как у женщин не выявлена вообще.

Таблица 1

Возраст и гендерные показатели обследованной когорты пациентов с ИБС

Возрастной диапазон	Мужчины, n=300	Женщины, n=230
40-49 лет	54	54*
50-59 лет	155**	143**
60-69 лет	91** ^{§§}	34

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ достоверность различия по численности мужчин или женщин с ИБС в трех возрастных диапазонах, ^{§§} — $p < 0,01$ достоверность различий по численности мужчин и женщин с ИБС в возрасте 60-69 лет.

Таблица 2

Соматические заболевания у мужчин и женщин со СтН (абсолютные числа и %)

Дополнительные соматические заболевания	Мужчины	Женщины
Заболевания щитовидной железы	10 (3,3%)	21 (9%)*
Атеросклероз сосудов головного мозга, в том числе инсульт в анамнезе	24 (+8)** (8+2,3%)	3 (+1) (1,3+0,4%)
Нефриты	18 (6%)*	3 (1,3%)
МКБ	64 (21,3%)*	22 (9,6%)
ХОБЛ	103 (34,3%)*	42 (18,3%)
ЯБЖ	81 (27%)*	31 (13,5%)
Заболевания поджелудочной железы	93 (31%)	60 (26%)
Сахарный диабет 2 типа	68 (22,7%)	53 (23,1%)
ЖКБ	97 (32%)	80 (34,8%)
Жировая дистрофия печени	8 (2,7%)	9 (3,9%)
Заболевания толстого кишечника	15 (5%)	6 (2,3%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	4 (1,3%)	2 (0,9%)

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ достоверность различия по частоте сопутствующих соматических заболеваний между мужчинами и женщинами с ИБС.

Сокращения: МКБ — мочекаменная болезнь, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, ЖКБ — желчекаменная болезнь.

Язвенная болезнь желудка, мочекаменная болезнь и ХОБЛ у мужчин с ИБС выявляется в 2 раза больше по сравнению с женщинами, тогда как среди женщин с ИБС заболевания щитовидной железы встречаются в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Полученные результаты свидетельствуют, что в когорте пациентов со СтН наиболее часто встречаются заболевания ЖКТ, к числу которых относятся желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и хронические заболевания поджелудочной железы. Частота некоторых заболеваний сопоставима с данными лиц идентичного возраста без ИБС, однако вероятность коморбидности при ИБС увеличивается.

Безусловно, не только ССЗ, но и другие ХНИЗ имеют причинно-следственную связь с факторами риска. В популяционном исследовании ПРИМА было продемонстрировано, что среди лиц с АГ в 40% случаев выявляется хронический холецистит, у 34% жировая дистрофия печени, у 30% атеросклероз сосудов головного мозга или варикозная болезнь нижних конечностей, нефриты в 17% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в 11,5% случаев и 6% ХОБЛ [12].

В дальнейшем требуется проведение проспективных исследований для установления причинно-

следственной связи между факторами риска, формирования коморбидных патологий и их прогностических значений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Создание шкалы для оценки прогностического значения коморбидности соматических заболеваний может рационализировать вторичную профилактику и реабилитацию пациентов с ИБС.

Заключение

Таким образом, в отдельно взятой республике Северо-Кавказского федерального округа в когорте пациентов со СтН наиболее часто встречаются заболевания ЖКТ, тогда как хронический бронхит и мочекаменная болезнь диагностированы не более 15% — 30 случаев. Выявлены также гендерные особенности коморбидности соматических заболеваний. С учетом этих данных тактика лечения и профилактики больных со СтН должны носить многокомпонентный характер с учетом основного и сопутствующих заболеваний. Ключевая роль в координации и реализации всех этих действий должна принадлежать терапевту широкого профиля или врачу общей практики. Подобная тактика может улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с коморбидным состоянием.

Литература

- Oganov RG. Vascular comorbidity: a common approach to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (1); 4-7. Russian (Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(1); 4-7).
- Kovsh EV, Adzerikho IE, Leshkevich KF, et al. Prediction of adverse clinical outcomes in the long term at the stage of stable CAD patients with angina pectoris. *Medical News*. 2011; 4: 88-92. Russian (Ковш Е.В., Адзерихо И.Э., Лешкевич К.Ф. и др. Прогнозирование неблагоприятных клинических исходов в долгосрочном периоде на этапе стабильного течения ИБС у пациентов со стенокардией напряжения. *Медицинские новости*. 2011; 4: 88-92).
- Rumyantseva SA, Oganov RG, Silin EB. Cardiovascular disease in acute stroke (some aspects of the prevalence, prevention and treatment). *Cardiovascular Therapy and Prevention in 2014*; 13 (4): 47-53. Russian (Румянцева СА, Оганов Р.Г., Силин Е.В. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(4): 47-53).
- Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal* 1998. 19 (Suppl A): 2-11.
- Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr*. 2000 Mar; 83 Suppl 1: S67-70.
- Oganov RG, Lepahin VK, Fitylyev SB, et al. The diagnosis and treatment of stable angina in the Russian Federation (an international study ATP- Angina Treatment Pattern). *Cardiology* 2003; 5: 9-15. (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP- Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15).
- Glazunov IS, Potemkina RA, Popovich MV, et al. Development of the system of monitoring behavioral risk factors development of chronic non-communicable diseases in Russia (study in Moscow). *Max press*. Moscow. 2002: 6-95. Russian (Глазунов И.С., Потемкина Р.А., Попович М.В., и др. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России (исследование в Москве). *Макс-пресс*. Москва. 2002: 6-95).
- Diagnosis and treatment of patients with hypertension and COPD. *Systemic hypertension*. 2013; 10 (1): 5-34. Russian (Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ. *Системные гипертензии*. 2013; 10(1): 5-34).
- Nikolsky E. Peripheral arterial occlusive disease in patients with coronary artery disease compromises the recovery and postoperative quality of life of patients who undergo myocardial revascularization. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1536-9.
- Aronov DM, Krasnitskiy VB, Bubnov MG, et al. Effect of physical training on physical capacity, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prognosis of patients with coronary artery disease after acute coronary events in the complex rehabilitation and secondary prevention. *Cardiology*. 2009. 3: 49-56. Russian (Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г., и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз больных ИБС после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактики. *Кардиология*. 2009; 3: 49-56).
- Tolppanen AM, Kettunen R, Ahonen R, et al. Incident ischaemic heart disease in persons with Alzheimer's disease in a Finnish nationwide exposure-matched cohort. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 10; 170(2): 195-201.
- Evdokimova AA, Mamedov MN, Deev AD, et al. Assessing the prevalence of risk factors and determination of total cardiovascular risk in a random sample of urban men and women. *Preventive Medicine* 2010; 2: 3-8. Russian (Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Оценка распространенности факторов риска и определение суммарного сердечно-сосудистого риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. *Профилактическая медицина* 2010; 2: 3-8).

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

Рыньгач Е. А., Татарина А. А., Рыжкова Д. В., Буданова М. А., Трешкур Т. В.

Как известно, желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца могут быть самого различного происхождения. Поэтому выбор антиаритмической тактики у таких пациентов должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным.

Цель. Определить антиаритмические возможности метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с различными по характеру желудочковыми аритмиями III-V градации (по классификации Myerburg RJ).

Материал и методы. 42 пациентам с желудочковыми аритмиями высоких градаций со стабильной ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка выполнены до и после лечения: холтеровское мониторирование, тредмил тест; по показаниям: коронароангиография, радионуклидные методы оценки перфузии и метаболизма миокарда, неинвазивная топическая диагностика. К индивидуально подобранной антиангинальной и антигипертензивной терапии всем пациентам был добавлен Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС) в суточной дозе 300 мг, курс 2 месяца.

Результаты. В ходе исследования в зависимости от взаимосвязи желудочковой аритмии с транзиторной ишемией пациенты были разделены на 2 группы. В I группе с ишемическими аритмиями спустя 2 месяца приема ЭС был получен достоверный антиаритмический эффект: количество одиночных желудочковых эктопических комплексов уменьшилось на 55%, парных — на 90%, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии — на 100%. На контрольной позитронно-эмиссионной томографии в участках миокарда с транзиторной ишемией отмечен достоверный прирост процента выведения ¹¹C-бутирата Na, что свидетельствовало об увеличении эффективности энергетического метаболизма в зонах гипоксии. Во II группе — с неишемическими желудочковыми аритмиями — антиаритмического эффекта получено не было.

Заключение. ЭС можно рассматривать в качестве патогенетического звена в комплексном антиаритмическом лечении ишемических желудочковых аритмий у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 29–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-29-34>

Ключевые слова: желудочковые аритмии, желудочковая тахикардия, стабильная ишемическая болезнь сердца, кардиоцитопротекторы.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Рыньгач Е. А.* — н.с., Татарина А. А. — с.н.с., Рыжкова Д. В. — д.м.н., зав. НИЛ ядерной кардиологии, Буданова М. А. — м.н.с., Трешкур Т. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ электрокардиологии.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФН — физическая нагрузка, ЛЖ — левый желудочек, КАГ — коронароангиография, РМ — реваскуляризация миокарда, ЖК — жирная кислота, ЭС — этилметилгидроксипиридина сукцинат, СТ — стенокардия, ФВ — фракция выброса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХМ — холтеровское мониторирование, ТТ — тредмил тест, ЭхоКГ — эхокардиография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы, НГ — нитроглицерин.

Рукопись получена 14.02.2016

Рецензия получена 11.03.2016

Принята к публикации 18.03.2016

ANTIARRHYTHMIC ACTION OF CARDIOCYTOPROTECTORS IN TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Ryngach E. A., Tatarinova A. A., Ryzhkova D. V., Budanova M. A., Treshkur T. V.

It is known that ventricular dysrhythmias in patients with ischemic heart disease can be of various origin. Hence selection of antiarrhythmic tactics in such patients should be individual and pathogenetically proved.

Aim. To check antiarrhythmic abilities of metabolic therapy for ischemic heart disease combined with variety of ventricular arrhythmias of III-IV grades (by Myerburg RJ).

Material and methods. For 42 patients with ventricular arrhythmias of high grade and stable ischemic heart disease with saved ejection fraction of the left ventricle, before and after treatment were done the following: Holter monitoring, treadmill test, and as indicated — coronary arteriography, radionuclide methods of perfusion assessment and metabolism of myocardium, non-invasive topical diagnostics. To individually selected antianginal and antihypertension therapy for all patients was added ethylmethylhydroxypyridine succinate (ES) in daily dosage 300 mg, for 2 months.

Results. During the study, according to relationship of ventricular arrhythmia with transient ischemia, patients were selected to 2 groups. In the 1 group, with ischemic arrhythmias, in 2 months after start of ES, there was significant antiarrhythmic

effect: number of single ventricular premature beats decreased by 55%, couplets — by 90%, and episodes of non-sustained ventricular tachycardia — by 100%. At control positron-emission tomography in the areas of myocardial ischemia there was significant increase of ¹¹C-buthirate sodium excretion, which witness on the increase of efficacy of energetic metabolism in zones of hypoxia. In the II group, with non-ischemic ventricular arrhythmias — antiarrhythmic effect was not achieved.

Conclusion. ES should be regarded as pathogenetic chain in complex antiarrhythmic treatment of ventricular arrhythmias in patients with stable ischemic heart disease.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 29–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-29-34>

Key words: ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, stable ischemic heart disease, cardiocytoprotectors.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia.

По данным Европейского общества кардиологов, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире составляет порядка 17 миллионов случаев ежегодно; при этом 25% приходится на внезапную сердечную смерть (ВСС) [1]. В структуре причин ВСС доля ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 80% [2].

Еще в прошлом веке желудочковая аритмия (ЖА) признавалась прогностически неблагоприятным осложнением ИБС и считалась одним из ведущих факторов в развитии ВСС. Результаты ряда последних работ поставили под сомнение представление о потенциальной опасности ЖА, несмотря на то, что у 90-99% больных ИБС регистрируется желудочковая эктопия различной степени выраженности, а у трети из них — ЖА высоких градаций [3]. Так, в частности, при изучении эффективности имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов было выявлено, что тахикардии только в 10% случаев предшествовали ВСС, трансформируясь в фатальные, в то время как в 90% — устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков (ФЖ) были лишь механизмом её развития. Пусковым же фактором могли выступать: острая транзиторная ишемия, повышение симпатической активности, эмоциональный стресс и другие причины [4, 5]. Разноречивость суждений о роли ЖА во многом связана с отсутствием всеобъемлющей классификации, которая учитывала бы не только качественные и количественные характеристики ЖА, но и другие, не менее важные для прогноза, данные [6]. К ним могут относиться: локализация очага эктопии; ситуация, на фоне которой зарегистрирована аритмия (покой, физическая нагрузка (ФН), ангинозный приступ, эмоциональный стресс). Ухудшают прогноз перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и другие [1]. Справедливо упомянуть единичные работы, в которых сделаны попытки клинической интерпретации ЖА. Так, некоторые исследователи выделяют аритмии, четко связанные по времени с транзиторной ишемией миокарда — ишемические (или коронарогенные) ЖА [7, 8], дополнительно аргументируя их характер опосредованным антиаритмическим эффектом от нитратов, предполагая, что зона аритмии и ишемии совпадают [2, 9]. Последнее было подтверждено сопоставлением результатов топической диагностики и данных коронароангиографии (КАГ) [8]. Тем более важно принять во внимание результаты, показывающие, что именно ЖА ишемического генеза наиболее опасны в отношении развития фатальных событий — было отмечено почти 20% случаев ВСС [7]. Эти данные согласуются с теми, в которых летальность была в 3 раза выше в группе больных ИБС и нагрузочными ЖА в сравнении с теми, у кого аритмий при ФН не было [10, 11]. Есть публикации, в которых было продемонстрировано, что успех лечения желудочковой эктопии у пациентов с ИБС определен выявлением ее

причины. Так, еще в 1959г Couch OA, предположив локализацию ЖА в области постинфарктного рубца, показал, что его иссечение привело к исчезновению аритмии [12]. В исследовании Татариновой А.А. была доказана более высокая антиаритмическая эффективность реваскуляризации миокарда (РМ) в лечении ишемических ЖА по сравнению с неишемическими [13].

Поиск неишемических причин желудочковой эктопии выявил, что психологический стресс может выступать как в качестве первопричины, так и триггера ВСС [14, 15]. Есть сообщения о применении психокоррекции, в частности, приводится клинический случай успешного лечения ЖА высоких градаций психогенного происхождения у пациента с перенесенным ИМ без применения антиаритмических препаратов [16].

Таким образом, по данным литературы, генез ЖА у пациентов с ИБС может быть различным, а подходы к лечению аритмии должны быть индивидуальными и патогенетически обоснованными.

Формирование аритмогенного очага при ИБС — крайне сложный процесс. Доказано, что помимо сдвигов в нейрогенной и гуморальной регуляции, развитие ЖА обусловлено каскадом нарушений метаболизма. Поэтому улучшение обменных процессов в кардиомиоцитах, находящихся в условиях гипоксии и образующих очаг ишемических ЖА, может привести к нормализации его электрофизиологических свойств и, соответственно, к устранению причины электрической нестабильности миокарда. Неоднократно предпринимались попытки использования препаратов с кардиопротективным действием: начиная от глюкозо-калий-инсулиновой и поляризующей смесей, полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) и заканчивая специфическими модуляторами метаболизма (реамберин, милдронат, ранолазин, триметазидин, омакор и др.). Одним из представителей метаболических цитопротекторов является препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС), который доказал антиаритмическую активность в острой стадии ИМ [17-18]. В другой работе был показан аналогичный эффект у пациентов со стабильной ИБС и ишемическими ЖА [19]. В связи с этим представляет интерес, есть ли точка приложения для антиаритмического действия ЭС при аритмиях другого происхождения — в литературе эти данные не освещены.

Поэтому цель нашей работы заключалась в определении антиаритмических возможностей метаболической терапии у больных ИБС и ЖА различного генеза.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие ЖА III-V градаций по классификации Myerburg RJ у пациентов со стабильной ИБС [6].

Критерии исключения: стенокардия (СТ) напряжения IV функционального класса (ФК), нестабильная СТ, острый коронарный синдром (за 6 месяцев до включения), аневризма ЛЖ, фракция выброса ЛЖ



расширение показаний
к применению



Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
 - острого инфаркта миокарда (с первых суток);
 - хронической формы ИБС, сердечной недостаточности;
 - острых нарушений мозгового кровообращения;
 - черепно-мозговой травмы, последствий черепно-мозговых травм;
 - дисциркуляторной энцефалопатии;
 - синдрома вегетативной (нейроциркуляторной) дистонии;
 - легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза;
 - тревожных расстройств при невротических и неврозоподобных состояниях;
 - абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
 - острой интоксикации антипсихотическими средствами.
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.
- Повышение эффективности гипотензивной терапии.
- Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома).
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных.
- Улучшение качества жизни.



Рис. 1. Фрагмент ЭКГ (отведение V6) во время ТТ с ишемическими ЖА (на фоне значимой депрессии ST и СТ).

Примечание: ЖА в покое (в том числе, при ХМ) не регистрировались. Жалоб на нарушения ритма пациент не предъявлял. На 1-й мин II ступени появились одиночные ЖЭК, затем парные и неустойчивая ЖТ (до 7 комплексов, в том числе, сливные). Появление одиночных ЖЭК опережало ангинозные боли и развитие ишемической депрессии ST. Стрелкой показано окончание физической нагрузки.

≤45%, терапия препаратами с цитопротективным действием (за 2 месяца до начала исследования).

Было включено 42 пациента (36 мужчин — 85,7%), средний возраст — 60,4 (±7,2) лет:

1) 20 пациентов (47,6%) — со СТ I-III ФК, из них 12 перенесли ИМ;

2) 17 пациентов (40,5%) — с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и с выполненной полной РМ (чрескожные коронарные вмешательства — 11, коронарное шунтирование — 6) без возобновления СТ;

3) 5 (11,9%) — с безболевого формой ишемии миокарда.

У 27 человек (64,3%) ЖА зарегистрированы во время холтеровского мониторирования (ХМ), а у 15 человек (35,7%) были “находкой”, обнаруженной только при проведении тредмил-теста (ТТ).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ была сохранной (52±5% по Симпсон).

Всем пациентам к индивидуально подобранной антиангинальной и антигипертензивной терапии был добавлен ЭС в суточной дозе 300 мг, курс которого составил 2 месяца.

До назначения ЭС всем пациентам были выполнены: электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях (ЭКГ— MAC 1200 ST, GE), ХМ (“КТ— Result 3”, ЗАО “Инкарт”), ТТ (Full Vision) по стандартному протоколу Bruce, ЭхоКГ (VIVID 7, GE), по показаниям — КАГ. Через 2 месяца терапии ЭС всем пациентам повторно были выполнены ХМ и ТТ.

Кроме того, 20 больным с нагрузочной ЖА и клиническими и/или ЭКГ проявлениями ишемии миокарда во время ТТ с целью верификации области ишемии и оценки метаболизма выполнялись: перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ — Ecam 71.61, Siemens) с ^{99m}Tc-технетрилом и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ — Ecat-Exact-47, Siemens)

с ¹¹C-бутиратом Na (11C-БН) [19]. Анализ результатов ПЭТ проводился по ранним (2-5 минут от введения ¹¹C-бутирата Na) и отсроченным (26-29 минут от введения ¹¹C-бутирата Na) изображениям миокарда ЛЖ.

У 22 пациентов для установления локализации очага аритмии, не связанной с ишемией миокарда, применялись неинвазивные методы. Так, у 8 человек без ПИКС по поверхностной ЭКГ с помощью алгоритма Голуховой Е. З. определялось расположение очага аритмии в одном из желудочков сердца, а затем использовались алгоритмы Kuchar D для левого и Ревисвили А. Ш. — для правого желудочков. У 14 человек с ПИКС из-за ограниченных топической диагностики по ЭКГ алгоритмам использовался новый метод — неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца (Amucard 01C EP Lab).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics 20.

Результаты и обсуждение

В зависимости от взаимосвязи между ЖА и транзитной ишемией миокарда в ходе ТТ пациенты были разделены на 2 группы.

I группу составили 20 человек, у которых ЖА имели ишемический характер. Из них: 16 пациентов были со СТ I-III ФК, а 4 — с безболевого ишемией миокарда; 9 человек с ПИКС. В этой группе отмечено характерное “поведение” ЖА в ходе ТТ: прогрессирование по количеству и/или сложности (появление парных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК)/неустойчивой ЖТ), регистрация на пике ТТ или на 1-й минуте восстановительного периода (ВП) ЖЭК иной морфологии, чем в покое. Следует отметить, что в предтесте ЖА были лишь у 5 (25%) человек.

При анализе взаимосвязи ЖА с признаками транзитной ишемии миокарда в I группе во время ТТ были выделены следующие подгруппы:

IA — 8 (40%) больных, у которых ЖА появлялись и/или прогрессировали на фоне СТ и депрессии сегмента ST ишемического характера (рис. 1);

IB — 5 (25%) человек — ЖА совпадали по времени (и прогрессировали) только с нарастающей депрессией ST;

IV — 3 (15%) больных — появление ЖА сочеталось лишь с СТ;

IG — 4 (20%) пациента, у которых прогрессирование ЖА до неустойчивой ЖТ не сопровождалось ни СТ, ни депрессией ST*.

* Подгруппа IG представляла особый интерес, так как критерием прекращения нагрузочного теста у этих пациентов была только бессимптомная неустойчивая ЖТ. При этом нагрузка прерванного ТТ была ниже повседневной — обычно СТ появлялась у них при более интенсивных нагрузках. Результаты парного ТТ с нитроглицерином (НГ) косвенно подтвердили связь аритмии с ишемией миокарда. Таким образом, неустойчивая (воспроизводимая) ЖТ на высоте нагрузки, купирующаяся НГ, была признана ишемической, несмотря на то, что не сопровождалась ни изменениями на ЭКГ, ни СТ [9].

Толерантность к ФН исходно в среднем по группе оценивалась как средняя — $6,7 \pm 1,2$ МЕТ.

При ХМ в I группе ЖА регистрировались только у 5 человек (25%): полиморфные, преимущественно с дневным типом распределения.

По результатам ОФЭКТ и ПЭТ исходно: у всех пациентов I группы были выявлены обратимые дефекты перфузии, соответствующие зонам стресс-индуцированной ишемии миокарда. При этом у 9 больных определялись стабильные дефекты перфузии, соответствующие участкам ПИКС. При сопоставлении полученных результатов с данными ПЭТ в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии на ранних изображениях миокарда ЛЖ наблюдалось снижение захвата ^{11}C -БН по сравнению с участками интактного миокарда, что свидетельствовало о замедлении метаболических процессов в этих зонах. На отсроченных изображениях на фоне общего снижения концентрации ^{11}C -БН отмечалось замедление выведения радиоактивной метки в участках стресс-индуцированного нарушения перфузии, что объясняется аккумуляцией промежуточных продуктов катаболизма меченой ЖК в зоне преходящей ишемии миокарда. Результаты ПЭТ подтвердили нарушение метаболизма в области ишемии миокарда, которые могут являться аритмогенными. Всем пациентам I группы определены показания к плановой КАГ и РМ.

II группу составили 22 пациента с ИБС и ЖА неишемического генеза. Из них: СТ I-III ФК была у 4 (18,2%), ПИКС с ранее выполненной полной РМ без возобновления СТ — у 17 (77,3%), безболевого форма ишемии миокарда была определена у 1 (4,5%) больного. У всех пациентов II группы ЖА регистрировались в преддверии, но ни у кого из них аритмия не была связана с транзиторной ишемией миокарда при ФН.

По “поведению” аритмий во время ТТ были выделены следующие подгруппы:

II А — 12 пациентов (54,5%), у которых ЖА исчезли с первых минут пробы и возобновились на 2-3 минуте ВП;

II Б — 6 человек (27,3%) с уменьшением количества ЖЭК во время ФН (минимум в 2 раза);

II В — 4 пациента (18,2%) без динамики на протяжении ТТ.

ТТ только у 5 пациентов (22,7%) был положительный (из II А и II Б подгрупп), им была выполнена КАГ и определены показания к плановому коронарному шунтированию. У остальных 17 (77,3%) пациентов ТТ был отрицательный. Толерантность к ФН так же, как и у пациентов I группы оказалась средней — $6,7 \pm 1,8$ МЕТ.

При анализе ХМ у пациентов II группы (в сравнении с I группой) были выявлены ЖА более высоких градаций с достоверно большим среднесуточным количеством ЖЭК ($p < 0,05$) и более высокой комплексности, имеющие смешанный тип распределе-

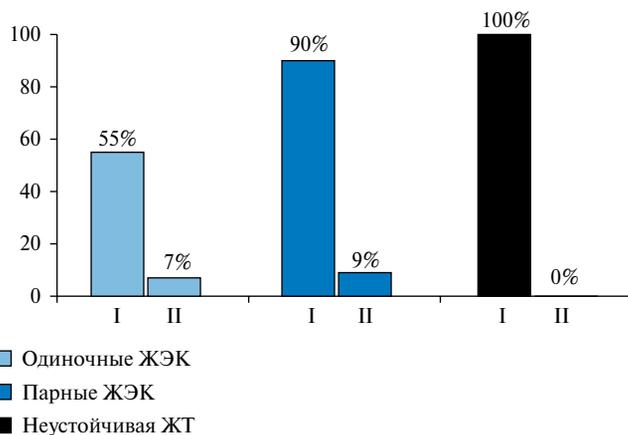


Рис. 2. Антиаритмическая эффективность Мексикора в I и II группах.

Примечание: шкала X — антиаритмическая эффективность Мексикора в %, шкала Y — I группа, II группа.

ния в течение суток: одиночные ЖЭК $331,1 \pm 64,6$ против $189 \pm 73,9$ в 1 час; парные ЖЭК $3,2 \pm 1,0$ против $1,14 \pm 1,0$ в 1 час; неустойчивая ЖТ $4,7 \pm 1,0$ против $2,2 \pm 1,0$ в 1 час. Связи ЖА с ФН и изменениями на ЭКГ во II группе не наблюдалось.

Во II группе при проведении топической диагностики аритмий было выявлено: у половины больных (55%) очаг желудочковой эктопии располагался в области выносящих трактов правого желудочка, у 35% — в области выносящих трактов ЛЖ и только у 10% пациентов — в области свободной стенки ЛЖ. При этом во II группе больных с неишемическими ЖА сопоставление локализации очага с зоной постинфарктного рубца, а также с бассейном стенозированных артерий (по результатам КАГ) не дало совпадения ни в одном случае. Необходимости в радионуклидных методах исследования у пациентов с доказанным неишемическим генезом ЖА не было.

I и II группы были сопоставимы по полу, возрасту, толерантности к ФН, степени артериальной гипертензии. В период исследования медикаментозная терапия не менялась.

Результаты двухмесячной терапии ЭС. В I группе больных по данным ТТ и ХМ достоверно снизилось количество и комплексность ЖА ($p < 0,05$).

Во время ТТ регистрировались только редкие (1-2 в 1 мин) одиночные ЖЭК. При ХМ (напомним, что ЖА регистрировались лишь у 5 пациентов I группы): одиночные ЖЭК уменьшились с $189 \pm 73,9$ до $67,6 \pm 26,1$ в 1 час; парные ЖЭК — с $1,14 \pm 1,0$ до $0,38 \pm 0,37$ в 1 час; ЖТ не зарегистрировано.

Толерантность к ФН в I группе несколько увеличилась с $6,7 \pm 1,2$ до $6,9 \pm 1,5$ МЕТ ($p > 0,05$).

У всех пациентов I группы на контрольной ПЭТ в участках миокарда с транзиторной ишемией отмечался достоверный прирост процента выведения ^{11}C -БН, что свидетельствовало об увеличении эффективности энергетического метаболизма в зонах

гипоксии на фоне проводимого лечения. При этом у 5 пациентов отмечалось увеличение процента выведения ¹¹C-БН из миокарда до значений, аналогичных интактным сегментам ЛЖ, в которых процент выведения ¹¹C-БН достоверно не изменился. Тогда как накопление и скорость выведения ¹¹C-БН в области рубца остались неизменными.

Во II группе достоверной динамики ЖА ни по результатам ТТ, ни по данным ХМ не отмечалось ($p < 0,05$) (рис. 2). Незначительное повышение толерантности к ФН с $6,91,8$ до $7,8 \pm 1,2$ MET отмечалось только у 5 пациентов II группы, которые имели исходно положительный ТТ ($p > 0,05$).

Заключение

Итоги проведенного исследования показали, что ЖА у больных ИБС могут иметь как ишемическое, так и неишемическое происхождение.

Аритмии, обусловленные ишемией миокарда, сопровождали её клинические/электрокардиографические проявления (СТ и/или значимая депрессия сегмента ST) и исчезали при приёме нитратов. Связь ЖА с ишемией доказывали также результаты ОФЭКТ и ПЭТ — в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии наблюдалось снижение захвата ¹¹C-

БН по сравнению с участками интактного миокарда, что свидетельствовало о замедлении метаболических процессов в этих зонах.

О неишемическом характере ЖА судили, в первую очередь, по отсутствию взаимосвязи с транзиторной ишемией миокарда. К тому же сопоставление результатов КАГ и данных топической диагностики ЖА подтверждало, что очаг желудочковой эктопии располагался вне зоны как постинфарктного рубца, так и бассейна стенозированных артерий.

На фоне двухмесячной терапии одним из представителей метаболических цитопротекторов — ЭС — у пациентов с ишемическими ЖА было получено статистически значимое снижение количества и комплексности ЖЭК высоких градаций. По-видимому, антиаритмический эффект обусловлен улучшением обменных процессов в зонах гипоксии миокарда, что проявлялось нормализацией метаболизма при контрольной ПЭТ.

Таким образом, ЭС можно рассматривать в качестве патогенетического звена в комплексном антиаритмическом лечении ишемических ЖА у больных стабильной ИБС. В группе больных с доказанным неишемическим характером ЖА антиаритмической активности ЭС не показал.

Литература

- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
- Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YN, et al. National guidelines for the risk stratification and prevention of sudden cardiac death (Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти). scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf
- Potievskaya VI, Alekseev YM, Doroginin SV, et al. Perioperative management of patients with ventricular arrhythmias (Потиевская В.И., Алексеев Ю.М., Дорогинин С.В. и др. Периоперационное ведение больных с желудочковыми аритмиями). http://kubanesth.ru/conference2014/2014_far_project_pom_ventr_arrhythmia.pdf (01February 2016).
- Bokeria LA, Revishvili AS, Neminuschiy NM. Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian (Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011г).
- Bokeria OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and coronary artery disease. *Annals aritmologii* 2013; 10 (2): 69-79. Russian (Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии* 2013, 10 (2): 69-79).
- Myerburg RJ, Huikuri HV, Castellanos A. Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: *Foundations of Cardiac Arrhythmias*. Eds. P.M. Spooner, M. R. Rosen. New York — Basel: Marcel Dekker Inc 2001; 547-69.
- Treshkur TV. Clinical and electrocardiographic parameters of ischemic ventricular arrhythmias. *Vestnik Arrhythmology* 2002; 30: 31-9. Russian (Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. *Вестник Аритмологии* 2002, 30: 31-9).
- Teregylov AY, Teregylov YA, Fadeev VA, et al. Differentiated treatment of ventricular arrhythmias induced by exercise in patients with coronary artery disease. *Practicheskaya medicina* 2013, 69 (1): 117-9. Russian (Терегулов А.Ю., Терегулов Ю.Э., Фадеев В.А., и др. Дифференцированное лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой у пациентов ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина* 2013, 69 (1): 117-9).
- Treshkur TV, Parmon EV, Demidova MM, et al. Method for diagnosing ischemic ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease 2006. (Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца 2006). <http://bd.patent.su/2280000-2280999/pat/servlet4390.html> (01 February 2016)
- Mazur NA. Sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. M.: Medicine; 1985. Russian (Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1985).
- Sumarokov AB. The risk stratification of patients with coronary artery disease. *Russ J Med* 1998; 6(14) 896-907. Russian (Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. *Российский медицинский журнал* 1998, 6: 896-907)
- Couch OA. Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm. *Circulation* 1959; 20(2): 251-3.
- Tatarinova AA. Effect of revascularization on ventricular arrhythmias high grade and myocardial electrical instability markers in patients with coronary artery disease, 2011. (Татарина А.А. Влияние реваскуляризации миокарда на желудочковые аритмии высоких градаций и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца, 2011). <http://medical-diss.com/medicina/vliyanierevaskulyarizatsii-miokarda-na-zheludochkovye-aritmii-vysokih-gradatsiy-i-pokazateli-elektricheskoy-nestabilnost> (01 February 2016)
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 15: 334(7): 413-9.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Straining Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med* 2005; 35: 539-48
- Treshkur T, Panova E, Chmelevsky M, et al. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20 (8): 2388-94
- Syrensky AV, Galagudza MM, Egorova EI, et al. Effect of changes in metabolic and antioxidant status in the severity of myocardial ischemia and its reperfusion. *Russ J Physiol* 2008; 94 (10): 1171-80 (Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2008, 94 (10): 1171-80).
- Michin VP, Kharchenko AV, Nikolenko TA, et al. Antiarrhythmic effect Mexicor in patients with coronary artery disease (Михин В.П., Харченко А.В., Николенко Т.А. и др. Изучение эффективности применения препарата Мексикор для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца). http://www.mexicor.ru/cardiology/pdf/2008_3.pdf (01 February 2016).
- Treshkur TV, Tatarinova AA, Parmon EV, et al. The role of revascularization and metabolic therapy in the treatment of ischemic ventricular arrhythmias. *Russ J Cardiol* 2011; 4 (90): 67-74. Russian (Трешкур Т.В., Татарина А.А., Пармон Е.В. и др. Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал* 2011, 4 (90): 67-74).

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА: КОМУ И ДЛЯ ЧЕГО?

Недогода С. В.

В настоящей статье рассматриваются аргументы “за” и “против” использования тиазидсодержащих комбинаций для лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. На основании данных доказательной медицины четко обозначены показания для эффективного и безопасного применения фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 35–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-35-40>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рамиприл, гидрохлоротиазид, диуретик, фиксированная комбинация.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГХТЗ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИРТ — интенсивный режим терапии, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, САС — симпатoadренальная система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, СРТ — группа стандартного режима терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 04.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

FIXED COMBINATION OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE: TO WHOM AND WHAT FOR?

Nedogoda S. V.

The article focuses on the “pros” and “contras” of thiazide containing combinations usage for treatment of arterial hypertension in real clinical practice. Based on evidence, clear indications are formulated for effective and safe application of the ramipril and hydrochlorothiazide combination.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 35–40

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-35-40>

Key words: arterial hypertension, ramipril, hydrochlorothiazide, diuretics, fixed combination.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

В настоящее время тиазидсодержащие комбинации остаются одними из наиболее часто применяемых вариантов лечения артериальной гипертензии (АГ) в условиях реальной клинической практики [1], несмотря на критику такого подхода [2]. В этой связи представляется важным четко обозначить границы эффективного и безопасного применения комбинации с использованием средств, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы и гидрохлоротиазида (ГХТЗ).

“За” и “Против” тиазидсодержащих комбинаций

Критика тиазидных диуретиков и тиазидсодержащих комбинаций основывается на более чем “трех китах”:

— слабая антигипертензивная активность ГХТЗ как при монотерапии, где он в дозе 12,5–25 мг/день снижает систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в среднем на 7,5 и 4,6 мм рт.ст., соответственно [3], так и при его использовании в комбинации, где добавление ГХТЗ в качестве препарата “второй” линии в дозах 12,5 мг и 25 мг дополнительно снижает

артериальное давление (АД), соответственно, на 6/3 и 8/4 мм рт.ст. [4];

— повышение риска развития сахарного диабета в исследованиях CAPPP, INVEST, INSIGHT, ALLHAT, ASCOT, STAR (необходимо отметить, что в части исследований был использован хлорталидон);

— негативное влияние на конечные точки при монотерапии в исследованиях MRFIT, Oslo Hypertension Study, ANBP2, при использовании в комбинации в исследованиях ASCOT, STAR, ACCOMPLISH, HYVET-PILOT, позволившее декларировать, что “все положительные данные по конечным точкам по так называемым “тиазидам” основаны на хлорталидоне и индапамиде, а ГХТЗ — слабый антигипертензивный препарат, худший среди всех других классов препаратов, не имеющих доказательств в отношении снижения риска инсульта или инфаркта” [3];

— слабая органопротекция [5] и худшее влияние на центральное систолическое АД в исследованиях ASCOT-CAFÉ [6] и J-CORE [7];

— отрицательные метаболические эффекты (повышение уровня глюкозы крови, мочевого кислоты, холестерина, СРБ, снижение ЛПВП) в сочетании с ухудшением гломерулярной фильтрации, усилением инсулинорезистентности и активацией САС в исследованиях ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA, VAL-MARC. Также было доказано, что снижение калия на 0,37 ммоль/л при терапии тиазидными диуретиками вызывает повышение глюкозы на 0,33 ммоль/л [8].

Казалось бы, что после всего вышеперечисленного тиазидсодержащим комбинациям фактически нет места в лечении АГ. Но это не так!

В этой связи встает логичный вопрос о том, насколько комбинация рамиприла и ГХТЗ может отвечать современной концепции антигипертензивной терапии?

Прежде всего, необходимо отметить, что весь негатив в отношении тиазидных диуретиков и их комбинации был накоплен в исследованиях, где участвовали пациенты из группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, имевшие избыточную массу тела, метаболический синдром или несколько его компонентов. Так, например, в исследованиях STAR и ACCOMPLISH, наиболее сильно скомпрометировавших тиазидсодержащие комбинации, индекс массы тела пациентов был 33,8 и 31 кг/м² при уровне глюкозы 5,9 и 7 ммоль/л, соответственно. Кроме этого, в ряде исследований в состав тиазидсодержащей комбинации входили бета-адреноблокаторы, а такое сочетание в настоящее время вряд ли можно считать оптимальным.

Взглянем на комбинацию рамиприл + ГХТЗ с позиции основополагающих критических моментов, высказанных в отношении тиазидсодержащих комбинаций в целом:

— слабая антигипертензивная активность: в 24-недельном исследовании комбинация 5 мг рамиприл + 12,5 мг ГХТЗ снижала САД и ДАД на 28,6 и 14,3 мм рт.ст. при исходном уровне 159,6 и 100,7 мм рт.ст., соответственно [9]. В другом исследовании комбинация рамиприл + ГХТЗ снижала САД и ДАД на 25,1 и 12,3 мм рт.ст., обеспечивая достижение целевого АД у 87% пациентов с исходным уровнем АД 161,8/94,7 мм рт.ст. через 3 месяца лечения [10];

— повышение риска развития сахарного диабета и отрицательные метаболические эффекты в сочетании с ухудшением гломерулярной фильтрации, усилением инсулинорезистентности и активацией САС: в упомянутом выше исследовании не было выявлено негативного влияния комбинации на уровень гликемии. В другом крупном наблюдательном исследовании было показано, что только комбинация рамиприла с 25 мг ГХТЗ вызывает снижение калия крови на 0,47 ммоль/л, а рамиприл существенно ослабляет

гиперурикемический эффект ГХТЗ [11]. Высокая антигипертензивная активность в сочетании с метаболической нейтральностью комбинации рамиприл + ГХТЗ была подтверждена в ряде других исследований [11, 12];

— слабая органопротекция: необходимо отметить лучшее, чем у других комбинаций ИАПФ влияние комбинации рамиприл + ГХТЗ на суточный профиль АД и его вариабельность, что создает необходимую основу для кардио- и ангиопротекции [13].

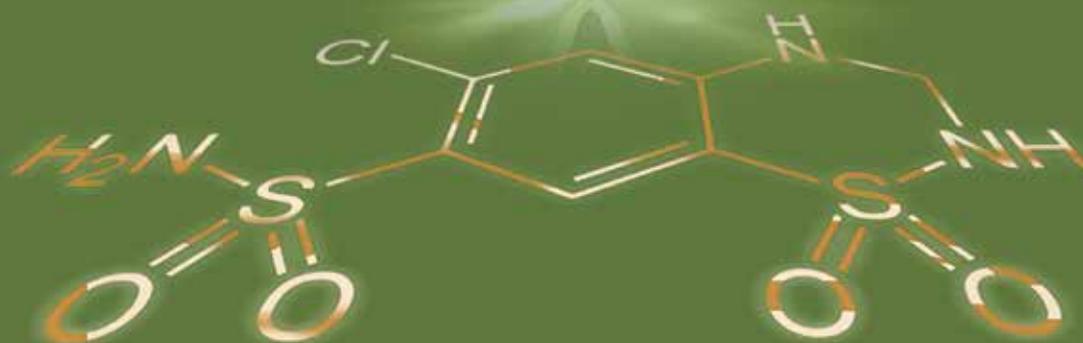
Положение о негативном и худшем влиянии на конечные точки комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии требует отдельного анализа. Если отбросить исследования, использовавшие комбинацию тиазидных диуретиков с бета-адреноблокаторами, то скомпрометированными окажутся две комбинации: лозартан + ГХТЗ (исследование STAR) и беназеприл + ГХТЗ (исследование ACCOMPLISH). Особенности популяции пациентов, участвовавших в них, уже анализировались выше. Но здесь имеет место еще одна важная проблема — различие в составляющих комбинаций. Сегодня имеется около 10 фиксированных комбинаций ИАПФ/БРА + ГХТЗ, без учета комбинаций с индапамидом и хлорталидоном. Очевидно, что решающим в их дифференцированном применении становятся особенности блокатора РААС. Ярким подтверждением существенных различий внутри класса ИАПФ является сравнение результатов исследований по их антиатеросклеротическому действию — SECURE (рамиприл) [14], QUIET (квинаприл) [15] и SCAT (эналаприл) [16], в которых только рамиприл продемонстрировал способность оказывать дозозависимое замедление темпа прогрессирования атеросклеротического процесса. Необходимо понять те исключительные возможности, которые открывает наличие рамиприла в комбинации с ГХТЗ.

Рамиприл обладает одной из наиболее внушительных доказательных баз положительного влияния на различные конечные точки практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума у самого широкого круга пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, АГ (исследование CARE) [17], при гипертрофии левого желудочка у больных с АГ (исследования RACE и HUCAR) [18], с ХСН, с инфарктом миокарда (исследования AIRE, AIREX и MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry) [19-21], выявивших преимущество рамиприла по влиянию на выживаемость больных по сравнению с другими ИАПФ, стабильном течении ишемической болезни сердца (исследование HOPE, PEACE) [22-25], диабетической и недиабетической нефропатией (исследования MICRO-HOPE, DIABHYCAR и AASK, REIN) [22, 26-28].



РАМИПРИЛ + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД Рамазид Н

ФОРМУЛА ЖИЗНИ



100
таблеток



ЛСР-003066/07

Единственная молекула*
среди иАПФ, которая
доказанно снижает
сердечно-сосудистую
смертность у пациентов
с высоким риском**

*Рамиприл /
Исследование HOPE

РЕКЛАМА



Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «СиЭнВиТи ФАРМА ЛИМИТЕД», Кипр, входит в состав Xantis pharma.
Организация, принимающая претензии на территории РФ: ООО «Ксантер Фарма», Россия, 115035, г. Москва, Садовническая набережная, д. 75,
БЦ «Аврора», +7 (495) 970-07-50, info.ru@xantispharma.com ** S.Yusuf et al./New Engl J Med 2000;342:145-153. RAM.02.07.16.RU

Еще одной важной отличительной чертой рамиприла является его способность вызывать так называемую “память на антигипертензивные препараты”, проявившуюся тем, что не только в основном исследовании HOPE было получено снижение сердечно-сосудистой смертности, инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности, риска развития сахарного диабета, но и тем, что все эти эффекты сохранились спустя более чем 2 года после его окончания в группе пациентов, принимавших рамиприл. При этом необходимо подчеркнуть, что сегодня только два ИАПФ — рамиприл и периндоприл (в комбинации с индапамидом) доказали способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Все это говорит о том, что наличие рамиприла в комбинации с ГХТЗ в значительной мере способствует решению проблем применения тиазидсодержащих антигипертензивных комбинаций.

Но наиболее существенный вклад в реабилитацию и прямую поддержку тиазидсодержащих комбинаций внесло недавно завершившееся исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3). Его целью была оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи препаратов снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг) и статинов (розувастатин 10 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных значений ЛПНП и АД и у них оценивался как отдельный эффект от применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, ИАПФ, БРА, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты: наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, а второй первичной комбинированной точки — наступление СС смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца. Среднее время наблюдения в исследовании составило 5,6 лет.

При анализе результатов по применению препаратов по снижению АД было установлено следующее. Среднее АД на момент включения в исследование составило 138,1/81,9 мм рт.ст., то есть было ниже тех цифр, при которых рекомендуется начало медикаментозной антигипертензивной терапии. В группе активного лечения по окончании исследования САД и ДАД, соответственно, было на $6,0 \pm 13,0$ мм рт.ст. и $3,0 \pm 8,0$ мм рт.ст. ниже, чем в группе контроля. Первая первичная комбинированная точка наступила

у 4,1% пациентов в группе лечения и у 4,4% в группе плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,1; $p=0,4$). Вторая первичная комбинированная точка наступила у 4,9% пациентов в группе лечения и у 5,2% в группе плацебо (ОР 0,95; 95% ДИ 0,81-1,11; $p=0,51$). Различий по числу инсультов и госпитализации из-за СС причин также не было. При подгрупповом анализе было выявлено, что применение кандесартана вместе с гипотиазидом снижало риск наступления, как первой (ОР 0,7395% ДИ 0,56-0,94), так и второй (ОР 0,7695% ДИ 0,60-0,96) первичной комбинированной точки в группе пациентов с исходным САД $>143,5$ мм рт.ст., в то время как в группах с более низким САД эффекта от терапии не было. В группе лечения было больше отмен в связи с симптомами гипотонии и головокружением (3,4% против 2,0%, $p<0,001$), но при этом число отмен активной терапии за счет синкопе, нарушений функции почек или изменений уровня калия в крови не отличалось между группами.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + гидрохлоротиазидом, отмечалось снижение ЛПНП на 0,87 ммоль/л и снижение САД на 6,2 мм рт.ст. больше в сравнении с группой плацебо. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% пациентов в группе лечения и у 5,0% — в группе плацебо (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56-0,90; $p=0,005$). Вторая первичная конечная точка наступила у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% — в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,89; $p=0,003$). При этом число отмен из-за терапии было одинаковым в группе терапии и контроля (26,3% и 28,8%, соответственно) [29].

Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки продемонстрировал, что эффект от комбинированной терапии больше у пациентов с САД выше 143 мм рт.ст. в сравнении с пациентами с более низкими цифрами САД, и у пациентов с САД выше 143 мм рт.ст. наблюдается сравнимый вклад в терапию розувастатина и комбинации кандесартана с гипотиазидом.

Таким образом, использование комбинации липофильного блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и проблемного, с метаболической точки зрения, гидрохлоротиазида у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий, при САД $>143,5$ мм рт.ст. снизило риск наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации, сердечной недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца.

На практике это означает целесообразность начала комбинированной терапии с использованием блокатора РААС и диуретика при САД ниже 160 мм рт.ст. и умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений. При этом комбинированная гипополипдемиче-

ская терапия с использованием розувастатина и тиазидсодержащей комбинации обладала синергизмом, а не антагонизмом в отношении анонсированных конечных точек.

Экстраполяция результатов исследования HOPE-3 на другие препараты выдвигает на особое место рамиприл, потому что он не только, как и кандесартан, отличается высокой липофильностью, но и продемонстрировал эффективность при высоком нормальном давлении в исследовании PHARAO study (Prevention of Hypertension with the Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in patients with high normal blood pressure), как и кандесартан в исследовании TROPHY (TRial Of Preventing Hypertension).

Косвенный вклад в поддержку тиазидсодержащих комбинаций оказало также исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), целью которого была оценка преимущества снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. у больных с исходным САД 130 мм рт.ст. или более и повышенным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, но без СД [30].

В исследование были включены пациенты старше 50 лет, уровнем САД от 130 до 180 мм рт.ст. и повышенным риском развития осложнений ССЗ (наличие одного и более следующих критериев: наличие клинического или субклинического ССЗ, хроническая болезнь почек, кроме поликистоза почек, при рСКФ от 20 до менее 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела, риск развития ССЗ в течение 10 лет 15% или более по данным Фремингемской шкалы, возраст 75 лет или старше). В исследование не включали больных с сахарным диабетом или инсультом в анамнезе.

В одной группе пациентов планировалось достижение целевого уровня САД менее 140 мм рт.ст. (группа стандартного режима терапии — СРТ), а в другой группе — целевого уровня САД менее 120 мм рт.ст. (группа интенсивного режима терапии — ИРТ).

В качестве основного комбинированного показателя оценивали частоту развития ОИМ, инсульта, острой декомпенсации СН и смертность от осложнений ССЗ. В качестве дополнительных показателей оценивался комбинированный показатель, включающий компоненты основного показателя и общую смертность.

Через 1 год после рандомизации средний уровень САД в группе ИРТ и СРТ составил 121,4 и 136,2 мм рт.ст. и ДАД 68,7 и 76,3 мм рт.ст., соответственно. Через 3 года наблюдения в группах ИРТ и СРТ средний уровень САД составил 121,5 и 134,6 мм рт.ст., при использовании 2,8 и 1,8 антигипертензивных препаратов, соответственно. При этом частота использова-

ния препаратов, относящихся к каждому из классов, была выше в группе ИРТ.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, имели место в группах ИРТ и СРТ в 1,65% и 2,19% (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,64 до 0,89; $p < 0,001$), причем различие между группами становилось достоверным через 1 год после рандомизации.

Различие между группами по смертности становилось отчетливым через 2 года после рандомизации. В группе ИРТ по сравнению с группой СРТ средний относительный риск смерти от осложнений ССЗ достигал 43% ($p = 0,005$).

Авторами исследования был сделан вывод о том, что у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии СД снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к достоверному снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе ИРТ.

Таким образом, для достижения более жесткого контроля АД у пациентов с исходно высоким риском ССО для его снижения требуется терапия с использованием более двух антигипертензивных препаратов с высокой частотой использования тиазидсодержащей комбинации (в группе ИРТ 77% получали блокаторы РАС и 67% — диуретики, в группе СРТ — соответственно, 55% и 43%). Следовательно, чтобы минимизировать частоту назначения тройной комбинации, которая потенциально уменьшает приверженность к терапии в силу того, что такие фиксированные комбинации практически отсутствуют, необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, а такой комбинацией является рамиприл 5 мг + ГХТЗ 25 мг.

Итак, комбинацию рамиприл + ГХТЗ рационально использовать у больных АГ с умеренным и низким сердечно-сосудистым риском; при необходимости достижения более жесткого контроля АД (в том числе и в качестве основы для тройной терапии), а также для лечения больных АГ в сочетании с такой коморбидной патологией, как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая СН, СД, недиабетическая нефропатия.

В 2016г в арсенале практического врача появилась еще одна фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида — Рамазид Н (СиЭнВиТи, входящий в группу Ксантис Фарма). Это генерический препарат, имеющий доступную стоимость лечения и доказанную биоэквивалентность, что делает возможным его назначение широкому кругу пациентов.

Литература

- Leonova MV, Shtejnberg LL, Belousov YB, et al. Pharmacoeconomics of hypertension in Russia: analysis of commitment of doctors (according to the study PIFAGOR IV). *Sistemnye gipertenzii* 2015; 1: 19-25. Russian (Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные гипертонии* 2015; 1: 19-25).
- Nedogoda S.V. Diuretics in arterial hypertension: angels and demons. *Russ J Cardiol.* 2013; 3 (101): 62-66. Russian (Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертонии: ангелы и демоны. *Российский кардиологический журнал* 2013; 3 (101): 62-66).
- Messerli FH, Makani H, Bangalore S, et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension*; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
- Chen JM, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Pal C, et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J. Hypertens* 1995; 13 (11): 1325-34.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012; 59: 1132-8.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219-24.
- Bhushan B, Gupta S, Khajuria V, et al. Comparative Efficacy and Safety of Triple Therapy (Ramipril, Telmisartan, Hydrochlorothiazide) Vs Dual AntiHypertensive Therapy (Ramipril or Telmisartan, Hydrochlorothiazide) in Stage 2 Hypertensive Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(8): 25-8.
- Jagar B, Vozelj S, Golob J. Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients. *KardioList* 2010; 5(7): 100.
- Scholze J. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. *Journal of Hypertension*; 1993; 11: 217-21.
- Heidbreder D, et al. Combination of Ramipril and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Mild to Moderate Hypertension: Part 1-A Double-Blind, Comparative, Multicenter Study in Nonresponders to Ramipril Monotherapy. *Clin. Cardiol.* 1992; 15: 904-10.
- Modesti PA, Rocchi F, Tedeschini RC, et al. Blood Pressure Response to Combination Therapy with Ramipril or Captopril Plus Hydrochlorothiazide: A Randomized, Active-Controlled, Crossover Study. *Curr Ther Res* 2001; 62: 16-25.
- Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. SECURE Investigators Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103 (7): 919-25.
- Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Amer. J. Cardiology* 2001; 87 (9): 1058-63.
- Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102 (15): 1748-54.
- Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther.* 1996; 18 (4): 658-70.
- Livre M, Guret P, Gayet C. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *HYCAR Study Group Hypertension* 1995; 25 (1): 92-7.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342 (8875): 821-8.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy Lancet* 1997; 349: 1493-7.
- Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. MITRA PLUS Study Group Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiology* 2002; 90 (10): 1045-9.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 22 (355): 253-9.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145-53.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 351 (20): 2058-68.
- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Amer. Heart J.* 1991; 121 (Pt 1): 1244-63.
- Marre M, Lieve M, Chatellier G, et al. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328 (7438): 495.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2421-31.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
- Carl J. Pepine HOPE-TOO: Extended use of ACEI reduces CV risk and new diabetes, independent of baseline risk. *Data Alert www.VBWG.org*
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ. ФОРМИРОВАНИЕ ИНСТИТУТА НЕЗАВИСИМЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЭКСПЕРТОВ.

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.

Повышение качества оказания медицинской помощи в России напрямую зависит от внедрения в широкую практику профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ медицинского профиля. При этом в оценке соответствия профессиональной образовательной программы подготовки специалистов, в том числе врачей, требованиям рынка труда и профессиональным стандартам, ключевую роль играет личность эксперта, участвующего в аккредитационной процедуре. В рамках реализации проекта Российского кардиологического общества «Профессионально-общественная аккредитация образовательных программ — элемент системы повышения качества медицинского образования» и при участии Центрального экспертного совета Российского Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата» в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России проводится подготовка экспертов профессионально-общественной аккредитации программ медицинского профиля.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 41–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-41-45>

Ключевые слова: профессионально-общественная аккредитация, образовательные программы медицинского профиля, подготовка экспертов.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Сироткина О. В.* — д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики, начальник учебно-методического управления Института медицинского образования, Ищук Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Института медицинского образования, Пармон Е. В. — к.м.н., директор Института медицинского образования, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор.

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

ПОА — профессионально-общественная аккредитация, РКО — Российское кардиологическое общество.

Рукопись получена 01.08.2016

Рецензия получена 02.08.2016

Принята к публикации 08.08.2016

ISSUES OF MEDICAL SPECIALISTS EDUCATION. FOUNDATION OF INSTITUTE OF INDEPENDENT PROFESSIONAL EXPERTS

Sirotkina O. V., Ishchuk T. N., Parmon E. V., Shlyakhto E. V.

Medical care improvement in Russian Federation directly depends upon implementation to broad practice of professionally-public accreditation of professional educational programs of medical profile. Important role in the evaluation of professional education and specialists preparing, including physicians, for the labour market and professional standards, play a personality of expert participating in accreditation procedure. Under the realization of Russian Society of Cardiology project «Professional-public accreditation of educational programs as an element of medical education improvement» and with involvement of the Central expert board of Russian Unity of medical association «National medical board» in FSBI «North-Western Federal Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov» of the Ministry of Health, experts training is go for professional-public accreditation of the programs of medical profile.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 41–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-41-45>

Key words: professional-public accreditation, educational programs of medical profile, experts training.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia.

Актуальность проблемы оценки качества медицинского образования

Экономические и социальные условия жизни российского общества значительно изменились при переходе к рыночной экономике, которая выдвинула на передний план задачи по модернизации всех отраслей, в том числе здравоохранения, на основе знаний и высокой квалификации специалистов. Об этом говорит и указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012г № 598 [1]: «В целях дальнейшего совершенствования государственной политики в сфере здравоохранения, направленной на сохранение и укрепление здоровья граждан Российской Федера-

ции, увеличение продолжительности их жизни разработать программы, направленные на повышение квалификации медицинских кадров, проведение оценки уровня их квалификации...». Качество оказания медицинской помощи населению страны, оптимальное использование ресурсов системы здравоохранения, повышение эффективности здравоохранения субъектов Российской Федерации напрямую зависят от уровня подготовки медицинских специалистов, владеющих современными методами диагностики и лечения заболеваний, способных применять новейшие достижения медицинской науки, обеспечить профилактическую направленность ведения паци-

ента. Согласно данным АККОРК (Агентство по контролю качества образования и развитию карьеры), конкуренция заставляет работодателей повышать требования к фактическим результатам обучения на всех уровнях образования. Однако ужесточение требований к квалификации и направлению подготовки выпускников очень часто выявляет несоответствие образовательных программ учебных заведений требованиям работодателей и рынка труда. В настоящее время и образовательные организации, и государственные органы, контролирующие сферу образования, в том числе Рособнадзор, оценивают качество образования по соответствию программ обучения требованиям федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС). Как следствие, государственная аккредитация образовательных программ и учебных заведений в России не оценивают готовность выпускника к профессиональной деятельности, ее критерии не учитывают требования работодателей и рынка труда. С другой стороны, согласно закону “Об образовании в Российской Федерации” именно “признание качества и уровня подготовки выпускников, ..., отвечающим требованиям профессиональных стандартов, требованиям рынка труда...” является задачей профессионально-общественной аккредитации образовательных программ [2].

Таким образом, повышение качества оказания медицинской помощи в России напрямую зависит от внедрения в широкую практику профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ медицинского профиля.

Особенности подготовки экспертов ПОА образовательных программ в сфере здравоохранения

Национальный совет при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям (НСПК), созданный в соответствии с Указом Президента Российской Федерации [3] и координирующий профессионально-общественную аккредитацию образовательных программ (далее ПОА), определил порядок привлечения, отбора и наделения полномочиями экспертных организаций и отдельных экспертов, привлекаемых для проведения процедуры ПОА.

Действительно, в оценке соответствия профессиональной образовательной программы подготовки специалистов, в том числе врачей, требованиям рынка труда и профессиональным стандартам, ключевую роль играет личность эксперта, участвующего в аккредитационной процедуре. Эксперт — это супер-профессионал. Он должен быть одинаково компетентен и как работник, и как педагог по своей специальности. Идеально, если специалист, привлеченный в качестве эксперта, имеет стаж практической работы в здравоохранении, при этом еще и преподает, является наставником для ординаторов и имеет ученую степень по своей специальности.

В настоящее время в рамках реализации проекта Российского кардиологического общества (далее — РКО) по ПОА образовательных программ “Профессионально-общественная аккредитация образовательных программ — элемент системы повышения качества медицинского образования” и при участии Центрального экспертного совета Российского Союза медицинского сообщества “Национальная медицинская палата” (далее — Союз НМП) проводится подготовка экспертов ПОА программ медицинского профиля [4]. На первом этапе реализации проекта на обучение по программе повышения квалификации для получения статуса экспертов ПОА образовательных программ приглашаются врачи-специалисты по специальностям “Кардиология” и “Детская кардиология”.

Следует отметить, что кандидату в эксперты нужно обязательно пройти обучение по соответствующей, специальной программе, более того, при подаче документов для зачисления на такое обучение проверяются все необходимые показатели и требования к квалификации, в соответствии с требованиями к экспертам, установленными локальным нормативным актом Союза НМП [5].

Специалист, привлекаемый в качестве эксперта ПОА профессиональных образовательных программ медицинского профиля должен отвечать следующим обязательным формальным требованиям:

1) Основные требования к уровню образования и опыту работы — наличие высшего образования, соответствующего направленности аккредитуемой образовательной программы; наличие опыта работы в области профессиональной деятельности соответствующей направленности и деловой репутации; прохождение обучения по программе подготовки экспертов ПОА;

2) специальные компетенции эксперта ПОА — умение осуществлять деятельность в соответствии с порядком и методикой проведения ПОА, утвержденными государственными нормативными актами и локальными нормативными актами Союза НМП; способность организовывать и осуществлять коммуникации с различными участниками процесса аккредитационной экспертизы профессиональных образовательных программ медицинского профиля; способность применять различные методы, приемы и способы предотвращения и разрешения конфликтов, осуществлять посредническую функцию при возникновении конфликтов; умение формировать и высказывать независимое мнение; способность анализировать значительные объемы информации, обобщать и критически осмысливать информацию; умение проводить оценку заявленных к ПОА образовательных программ, условий и качества их реализации; умение подготавливать и проводить интервью с работодателями, руководством образовательной

организации, выпускниками и обучающимися, анализировать и интерпретировать результаты интервью; умение формировать заключения, готовить отчеты по итогам оценки образовательных программ.

Дополнительным и обязательным требованием к эксперту является регулярное повышение квалификации по программе подготовки экспертов ПОА не реже 1 раза в 3 года.

Таким образом, чтобы подготовить специалиста в соответствии с вышеуказанными требованиями, курс подготовки кандидатов в эксперты ПОА профессиональных образовательных программ должен включать в себя несколько направлений. Во-первых, слушатель цикла повышения квалификации “Проведение профессионально-общественной аккредитации образовательных программ медицинского профиля” изучает государственные нормативные акты, регламентирующие процедуру ПОА профессиональных образовательных программ, а именно — федеральный закон “Об образовании в Российской Федерации”; базовые принципы ПОА НСПК, Порядок ПОА НСПК [2, 6, 7], а также локальные нормативные акты Союза НМП, которому НСПК делегировал полномочия Совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении [8], в том числе на проведение ПОА в сфере здравоохранения. Для объективного проведения экспертизы профессиональных образовательных программ медицинского профиля слушатель должен научиться интерпретировать образовательные и профессиональные стандарты, анализировать нормативные документы, государственные и локальные, по реализации образовательных программ, регламенты экспертной деятельности. Крайне важно подготовить будущего эксперта избежать конфликта интересов.

Значимым этапом подготовки эксперта является самостоятельная работа. Действительно, согласно “Порядку проведения профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ, реализуемых организациями, осуществляющими образовательную деятельность в сфере здравоохранения”, эксперту вменяется в обязанность осуществлять деятельность по проведению профессионально-общественной аккредитации независимо и не предвзято, самостоятельно принимать решения о соответствии оцениваемых образовательных программ обобщенным показателям и самостоятельно составлять экспертные заключения [9].

Задание на самостоятельную работу составляется таким образом, чтобы кандидат в полной мере ощутил объем будущей экспертной деятельности. Задание, само по себе несложное, но оно включает в себя анализ больших объемов информации, выделение из нее значимых элементов и их систематизацию. Например, из действующего перечня всех медицинских услуг (более 700 страниц) нужно выделить те услуги, кото-

рые может оказывать врач-лечебник в области кардиологии после окончания ВУЗа и врач-кардиолог после окончания ординатуры. Успешное выполнение этого задания является гарантией освоения программы подготовки эксперта ПОА профессиональных образовательных программ медицинского профиля и получения удостоверения о повышении квалификации.

Как только специалист получает удостоверение, его данные заносятся в регистр аккредитующей организации, которая проводит ПОА программ, и в рамках данной статьи на сегодняшний день мы говорим о РКО и Союзе НМП.

Следует особо подчеркнуть, что именно от эксперта зависит репутация аккредитующей организации, ее ответственность за качество и объективность экспертизы, доверие к результатам экспертной деятельности со стороны органов власти, профессионального сообщества, руководителей образовательных организаций, работодателей и работников.

Критерии оценки, которыми руководствуется эксперт ПОА образовательных программ в сфере здравоохранения

Главный вопрос, который нужно понять эксперту, это нужна ли подготовка врачей-специалистов по данной конкретной программе практическому здравоохранению? Или вуз работает автономно, в отрыве от реальных нужд медицинской практики? Чтобы это понять существуют определенные показатели — “Стандарты и критерии профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ организаций, осуществляющих образовательную деятельность по программам среднего профессионального, высшего и дополнительного профессионального образования медицинского профиля”, разработанные в соответствии с “Базовыми принципами ПОА НСПК” [6]. В качестве примера следует привести некоторые из них:

— Участвуют ли профессиональные общества и работодатели в составлении рабочих учебных планов и программ учебных дисциплин образовательной программы?

— Участвуют ли работодатели в преподавании программы и оценке знаний и умений выпускников?

— Сколько выпускников получили приглашения на работу по итогам практики?

— Сколько выпускников трудоустраиваются в течение года после окончания учебы?

— Чем подтверждается компетентность профессорско-преподавательского состава в областях знаний программы?

— Чем подтверждается обеспеченность образовательной программы — соответствующей материально-технической базой, литературой?

— Как определяется удовлетворенность обучающихся по профессиональной образовательной программе?

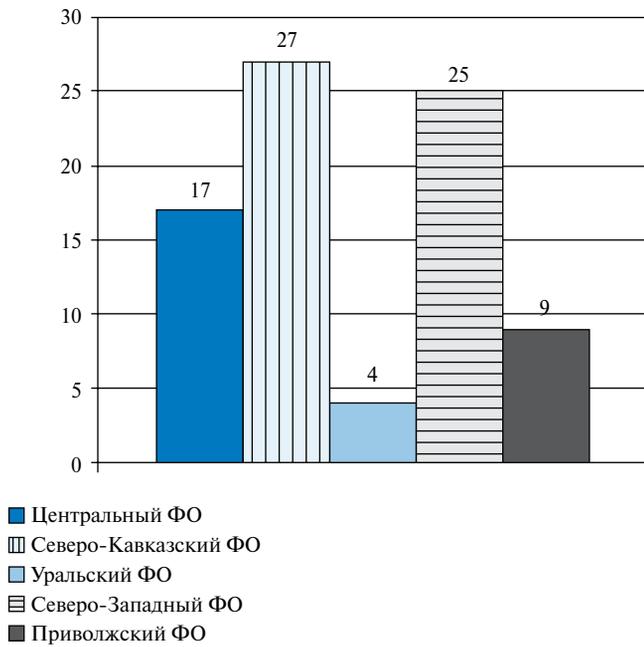


Рис. 1. Количество подготовленных экспертов ПОА в регионах Российской Федерации.

Если показатели средние или ниже среднего, то эксперт должен дать образовательной организации конкретные практические рекомендации по повышению качества данной программы. И здесь хотелось бы отметить твердые моральные и этические установки экспертов, необходимые для выполнения качественной и объективной экспертизы.

Важно понимать, что работа эксперта постоянно контролируется аккредитующей организацией. В первую очередь, основным документом, на основании которого идет оценка работы эксперта — это экспертный отчет. Он проходит стадию проверки и корректировки со стороны председателя экспертной комиссии. Имеют значение степень проработанности и детализации выводов и заключений, правильность применения профессиональных стандартов, отсутствие нарушений нормативных правил, количество обоснованных апелляций на работу эксперта, некорректное поведение. Кроме того, существует проверенная практика оценки работы эксперта — это участие в работе экспертной комиссии и непосредственное наблюдение за ходом экспертизы со стороны аккредитующей организации. В рамках реализуемого проекта «Профессионально-общественная аккредитация образовательных программ — элемент системы повышения качества медицинского образования» такой аккредитующей организацией сегодня является Российское кардиологическое общество при участии Центрального экспертного совета Союза НМП. Периодические проверки очень важны, так как на момент проведения профессионально-общественной аккредитации РКО и Союз НМП веряют свою репутацию в руки отдельного человека и должны быть уверены в его профессиональных и личностных качествах.

Подготовка экспертов ПОА в сфере здравоохранения в Северо-Западном федеральном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова

В рамках реализуемого проекта РКО «Профессионально-общественная аккредитация образовательных программ — элемент системы повышения качества медицинского образования» подготовка экспертов ПОА профессиональных образовательных программ проводится на базе Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России (далее — Центр Алмазова).

Центр Алмазова взял на себя подготовку экспертов из числа специалистов в области кардиологии, детской кардиологии, терапии и сестринского дела. Модульная программа подготовки экспертов профессионально-общественной аккредитации образовательных программ «Проведение профессионально-общественной аккредитации образовательных программ медицинского профиля» в рамках дополнительного профессионального образования/повышения квалификации включает в себя 2 учебных модуля — универсальный и специальный, интегрированных между собой, каждый из которых представляет собой автономный курс программы. Универсальный модуль раскрывает «Основы государственной политики в сфере профессионального образования» и «Сопряжение требований сферы профессионального образования и практического здравоохранения». Специальный модуль раскрывает «Нормативное правовое и организационно-методическое обеспечение профессионально-общественной аккредитации программ медицинского образования». Каждый модуль, как правило, состоит из теоретического материала, который последовательно закрепляется в ходе семинаров, практических занятий, в том числе при самостоятельной подготовке к выпускной квалификационной работе. Контроль результатов обучения, полученных в результате компетенции, знаний и умений, логично завершает освоение каждого учебного модуля, как относительно автономной дидактической единицы программы повышения квалификации. Нормативный срок освоения программы обучения экспертов составляет 24 часа.

В настоящее время реестр включает 82 подготовленных специалиста в 15 регионах Российской Федерации (рис. 1), а именно: Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Ленинградская область, Белгород, Курск, Нижний Новгород, Самара, Казань, Пермь, Ростов-на-Дону, Нальчик, Ставрополь, Пятигорск, Красноярск, которые могут выступать в каче-

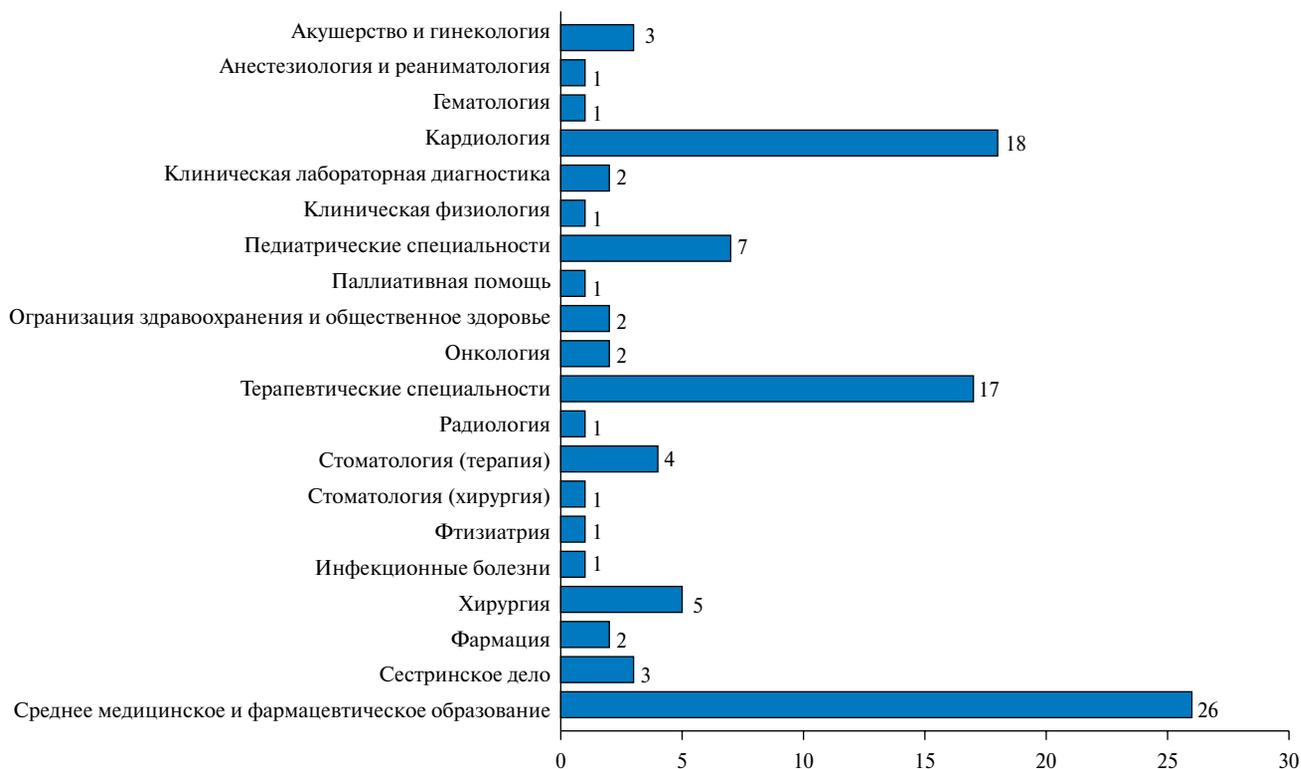


Рис. 2. Количество подготовленных экспертов ПОО по направлениям подготовки медицинских специалистов.

стве экспертов ПОО по 18 направлениям подготовки врачей и 2 направлениям подготовки медицинских работников среднего звена; 13% из упомянутых специалистов могут выступать экспертами по двум и более специальностям (рис. 2).

Заключение

Подготовка экспертов ПОО и их участие в реализации пилотного проекта РКО позволит внедрить разработанную и апробированную модель профессионально-общественной аккредитации образовательных программ медицинского профиля во всех регионах Российской Федерации и существенно улучшить качество образования в медицинских образовательных учреждениях, а также создаст предпосылки для

развития саморегулирования врачебной деятельности, когда именно профессиональное сообщество медицинских работников участвует в разработке образовательных программ.

Таким образом, РКО и НМП приступили к формированию Института независимых профессиональных экспертов в области оценки качества профессионального медицинского образования.

Благодарности. При реализации проекта используются средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента РФ от 01.04.2015 № 79-рп и на основании конкурса, проведенного обществом “Знание” России”.

Литература

1. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года N 598 “О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения”. Российская газета — Столичный выпуск №5775 (102) от 9 мая 2012 г. <https://rg.ru/2012/05/09/zdorovje-dok.html>
2. Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. N 273-ФЗ “Об образовании в Российской Федерации” (с изменениями и дополнениями). <http://base.garant.ru/70291362/>
3. Указ Президента РФ от 16 апреля 2014 г. № 249 “О Национальном совете при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям”. <http://www.garant.ru>.
4. Российское кардиологическое общество. <http://scardio.ru/poa/>
5. Российский Союз медицинской палаты “Национальная медицинская палата”. <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&id=17803>
6. Базовые принципы профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ в рамках деятельности Национального совета при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям, утвержденные Председателем Национального совета при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям 20 апреля 2015 г. <http://www.nark-rspp.ru>.
7. Порядок проведения профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ, оформления ее результатов и представления информации в Национальный совет при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям, утвержденный решением Национального совета при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям (протокол от 20 мая 2015 года № 10). <http://www.nark-rspp.ru>.
8. Решение Национального совета при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям по вопросу создания Совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении (протокол от 24 сентября 2014 года №4). <http://nspkrf.ru/documents/materialy-natsionalnogo-soveta>.
9. Порядок проведения Центральным экспертным советом “Российского Союза медицинской палаты” профессионально-общественной аккредитации профессиональных образовательных программ, реализуемых организациями, осуществляющими образовательную деятельность в сфере здравоохранения. <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&id=17800>

“МЕДИЦИНА ЦЕЛОСТНОГО БОЛЬНОГО”: СОВРЕМЕННОЕ ПРОЧТЕНИЕ ТЕКСТА КЛАССИКА КЛИНИЧЕСКОЙ МЫСЛИ

Таратухин Е. О., Ноздрачев Д. И.

Медицина двадцать первого века вобрала в себя широчайшие знания биохимии, генетики, патологии, фармакологии, которые позволяют творить настоящие чудеса. Она всё чаще обозначается как персонализированная или пациент-центрированная. Но представления о подобной “центрированности” по-прежнему размыты. В статье делается попытка взглянуть современным взглядом на классический текст Г. А. Захарьина, одного из важнейших представителей классической клинической мысли. Предлагается “комментированное чтение” его “Клинических лекций” с акцентом на представлениях о целостности больного как погружённого в социальную среду, имеющего психологическое страдание наряду с собственно соматической патологией. Комментируется возможность экспликации представлений автора в современную, основанную на науке, практику врачевания.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 46–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-46-50>

Ключевые слова: пациент-центрированная медицина, человеко-центрированная медицина, клиническая школа, персонализированная медицина, холистический подход, неинфекционная патология, Захарьин Г. А.

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О.* — к.м.н., кардиолог, доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Ноздрачев Д. И. — студент лечебного факультета.

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

Рукопись получена 01.08.2016

Рецензия получена 02.08.2016

Принята к публикации 08.08.2016

“MEDICINE OF THE WHOLE PATIENT”: A MODERN PERUSAL OF CLASSICAL CLINICIAN’S TEXT

Taratukhin E. O., Nozdrachev D. I.

Medicine of 21st Century has absorbed a broadest knowledge of biochemistry, genetics, pathology, pharmacology, which make to do wonders. More and more common is definition of medicine as personalized or patient-centred. However exact meanings of such “centredness” are still vague. This article is an attempt for modern reading of a classical text by G. A. Zakharyin, one of the most prominent figures in classical medical thought. A “commented reading” is provided of his “Clinical Lectures” with emphasis on the meanings of wholeness of a patient as the one merged into social background, having psychological suffering together with somatic pathology itself. The possibility is commented on how to explicate the author’s thoughts to modern evidence based practice of medicine.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 46–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-46-50>

Key words: patient-centered medicine, person-centered medicine, clinical tradition, personalized medicine, holistic approach, non-communicable diseases, Zakharyin G A.

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

Современная медицинская практика всё больше внимания уделяет пациенту как непосредственному участнику лечебного процесса. Понятия “пациент-центрированной” или “человеко-центрированной” медицины активно изучаются, концептуализируются, проникают в организацию помощи больным людям. Эти понятия до сих пор однозначно не определены [1, 2]. Возвращение к *человеку* есть возвращение к основам врачевания, известным с глубокой древности. Естественнаучная парадигма, столь глубоко позволившая изучить биологию тела, патофизиологию болезней, сегодня, наконец, позволила точно также изучать и душу. Психология, учение о душе, за сто с небольшим лет дала возможность понимать процессы невидимые и неслышимые — лишь выражаемые — процессы внутреннего мира человека. Междисциплинарное изучение позволило объединить биологию и упомянутые процессы в целостное знание о человеке, как одушевленном существе, чьи душевные процессы могут соматизироваться, а соматические процессы — влиять и даже обуславливать душевный уровень переживания.

О взаимосвязях психических процессов и тела говорилось всегда — как в традиционной медицине, так и в нетрадиционных практиках. Новое сегодня — возможность изучения и практического применения таких взаимосвязей, легитимное с точки зрения науки, а, значит, достойное быть формализованным, рекомендованным для врачей и включённым в программу вузов. Будет ли это так, покажет время. Слишком много ещё в культуре оттенков смыслов, не подвластных науке. Для лечебного процесса и для обучения будущих врачей возможность на принципиально другом уровне понимать классические формулы больного как целостности — завораживающая и манящая перспектива. В этой статье мы попытаемся взглянуть по-новому на столь знакомый текст классика русской клинической школы Г. А. Захарьина (1829–1898). Мы попытаемся рассмотреть этот текст как культурное явление, актуальное сегодня и имеющее потенциал быть понятым сегодня по-новому, в контексте многократно возросшего объёма знания о человеке.

Текст “Клинических лекций” [3] состоит из материалов, сгруппированных не по последовательности чтения, но по случаям заболеваний, что позволяет проследить развитие патологии у каждого отдельного пациента с учетом оказавших на него влияние социальных условий, образа жизни, психических факторов. Это помогает уяснить суть терапии каждого больного, в отличие от терапии нозологических единиц. Само понятие индивидуализации Захарьин подчёркивает не менее пяти раз, указывая уже во введении: “...каждая напечатанная клиническая лекция, как и произнесённая, *должна быть образцом правильной, методической и индивидуализирующей клиники...*” (здесь и далее — курсив наш — *Е. Т., Д. Н.*). Важнейшей чертой правильной клиники, по Захарьину, является не только методичность, но и индивидуализированность, позволяющие увидеть целую личность реального больного, теряющуюся за абстрактными схемами теоретической семиотики болезней. В механистической модели возможно свести состояние организма — здоровое или патологическое — к набору определённых соматических параметров, которые объективно измеримы и на которые можно влиять медикаментозно, физически и хирургически; но такой подход неизбежно влечёт за собой потерю образа личности пациента как целого. Теряется и представление о целостности организма.

Один из корней таких негативных явлений в развитии современной ему медицины Захарьин видит в развитии теоретической семиотики болезней, оторванной от практики — то есть от живого пациента. Именно семиотику в том виде, в каком её преподавали в западноевропейских и русских университетах конца XIX века, Захарьин подвергает критике: “Действительно, для семиотики как самостоятельной науки, как отрасли естествознания, всякое болезненное явление имеет свой интерес, а *для диагностики лишь то, что составляет симптом, признак болезни*, и чем вернее <...> указание на болезнь, <...> тем оно важнее для диагностики. <...> В клинике самые методы исследования гораздо проще (без потери при этом своей верности), чем обыкновенно рекомендуемые учебниками и преподаванием семиотики”. Это высказывание может показаться удивительным современному специалисту. Можно ли воздерживаться от проникновения в детали понимания патологического процесса? Не станет ли это путём недостаточно полного исследования и затем ошибочного лечения? По Захарьину, клиническая диагностика должна искать лишь наиболее верные и удобные в диагностической практике признаки болезней. За таким представлением стоит качественно другой способ осмысливать получаемую при исследовании больного информацию — сущностное понимание процессов в их целостности. Сегодня наука предоставляет обширное знание о деталях устройства чело-

века и течения патологических процессов. Выделить из этого знания наиболее важное и сделать эту информацию плотью клинического мышления — задача для врача: различить тонкие грани состояния больного благодаря мощной оптике современной науки. Захарьин указывает: “Как некогда необходимость помочь больному человеку была причиной создания медицинской практики и затем медицинской науки, так и доселе *клиническая, т.е. врачебно-практическая, деятельность продолжает быть источником и стимулом прогресса медицины*, совершенствуя семиотику, диагностику, патологию вообще и терапию, давая повод к экспериментальным исследованиям с целью выяснения самой сущности болезней и их лечения”.

Сущность клиники и заключается в медицинском наблюдении и лечении человека в целом — именно человека, а не отдельных изолированных патологий. Захарьин подчёркивает важность общей клиники, в отличие от специальной: “Обыкновенное содержание <...> клиник составляют болезни органов, отправления которых лежат в основе *животного обмена* <...> функциональные *расстройства нервной системы, неизбежно встречающиеся* при вышеназванных болезнях...”. Упоминание “животного обмена” указывает на то, что расстройства органов и систем — это ещё не болезнь. Должна учитываться не только конкретная патология, но и сопровождающие её функциональные расстройства нервной системы. Соответственно, и лечение такого пациента предполагает воздействие на телесное расстройство и нервное состояние. Уделено внимание душевному настрою больного, его ожиданиям относительно своей болезни и перспектив выздоровления: “Следует помнить, что серьёзно-больные вообще, за редчайшими исключениями, находятся <...> в угнетённом настроении духа, — мрачно, малонадежно смотрят в будущее. Для самого успеха лечения врач должен ободрить больного, обнадежив выздоровлением или, по крайней мере, смотря по случаю, поправлением здоровья, указывая на те хорошие стороны состояния больного, которых последний в своём мрачном настроении не замечает или не ценит”. Более того, Захарьин говорит: “...если припомнить факты того, что называется *внушением* (suggestion), то сделается понятным, что здесь предсказание совпадает с лечением (выделено автором)”. Внимание акцентируется на настроении, как факторе выздоровления больного, а бодрость и надежда считаются необходимыми для истинного восстановления здоровья. Если принять во внимание представления нейронауки, настроение является состоянием тела, в котором воплощается феноменальное Я. Биологические процессы протекают определённым образом в хорошем настроении или плохом. Они равно индуцируются настроением и индуцируют его в нисходящих и восходящих связях. Повлиять на настроение можно тем или иным смыс-

лом, принеся его больному, поспособствовав тому или иному его переживанию вербально и невербально. Здесь большую роль играет подход врача в общении с больным. Врач должен видеть в больном не абстрактного пациента, а личность со своим субъективным взглядом на болезнь, и потому должен этот взгляд учитывать, потому что он оказывает непосредственное влияние на состояние больного в целом. Роль врача — и это напрямую подчеркнута словами Захарьина — заключается не в сокрытии фактов о состоянии больного, а в наиболее позитивной и обнадеживающей интерпретации реально имеющихся сведений, что поможет больному справиться с болезнью. Такая интерпретация не будет ложью, но войдёт в картину переживаний больного должным образом, с максимальной эффективностью для процесса лечения.

Особым значением следует наделить указание на важность амбулаторного наблюдения, приёма больных. “Тогда как в клиниках-больницах наблюдаются обыкновенно более тяжёлые болезни, в амбулаторных клиниках могут встречаться все остальные болезненные формы, т.е. и более лёгкие <...> При этом амбулаторные клиники дают возможность наблюдать течение и лечение болезней не в больничной обстановке, а в разнообразных бытовых условиях...” Это не просто указание на разные варианты течения заболеваний и врачебного подхода. Комплекс жизненного мира больного, его отношения, его действия и привычки, окружающий его информационный, эмоциональный, визуальный фон могут влиять на течение болезни как к выздоровлению, так и к усугублению. Интериоризация окружающего пространства сегодня рассматривается как фактор психосоматический: городская среда, рабочее место, экология и множество других факторов обуславливают изменения иммунной системы, способствуют хроническому стрессу и дистрессу, метаболическим сдвигам [4]. В равной степени они могут быть и исцеляющими. Знание об “амбулаторной” стороне жизни больного, даже госпитализированного, — необходимая часть анамнеза, а правильная интерпретация, дешифровка анамнеза — ключ к целостному лечебному подходу. Именно протекание болезней в бытовых условиях является особенно ценным для наблюдателя, ведь реальные болезни развиваются на фоне быта и образа жизни; больной не существует лишь в стенах клиники, а сложно взаимодействует с реальностью, будучи целостным биопсихосоциальным субъектом.

Важность изучения образа жизни и вообще социальных условий существования пациента занимают у Захарьина центральное место. Во всех двадцати двух разборах больных, приведенных в клинических лекциях, именно описание условий быта и трудовой деятельности, гигиены жилища, социального положения больного, перенесённых им стрессов — при-

чём в динамике, за предшествовавшие дебюту болезни годы, — неизменно составляет сущность анамнеза. Анамнез представляет собой не только описание развития симптомов и болезненных состояний во времени, но, напротив, включает в себя описание больного как личности. Необходимость такого целостного рассмотрения Захарьин заявляет ещё во введении к лекции:

“Расспрос о настоящем начинаю с осведомления о важнейших условиях, в которых живёт больной, и об образе жизни: <...> 2. Жилое помещение: размеры, пол, место кровати, температура и вентиляция, какое отхожее место и пр.? Помещение, где проводится трудовая часть дня? <...> 7. Пища <...> 8. Жизнь, семейная или холостая, одинокая? <...> 10. Достаточен ли сон <...> 11. Деятельность умственная и телесная? — Отдых?”

Опросник Захарьина, ставший классической схемой для составления анамнеза, охватывает практически все сферы жизнедеятельности человека, при этом акцентируя внимание на тех из условий, которые могут оказать заметное влияние на развитие болезни, или даже стать причиной болезни: опросником охвачен быт человека, его образ жизни и моменты профессиональной деятельности, семейное положение. При этом частные вопросы подчинены главной цели — всестороннему раскрытию факторов образа жизни больного. Далее по тексту Захарьин объясняет такой взгляд: “Равно избегая терапевтического нигилизма и увлечения лекарствами, в особенности следует ясно и добросовестно сознавать, что *истинный, действительный, а не кажущийся только, врачебный совет есть лишь тот, который основывается на полном осведомлении об образе жизни, а также настоящем и прошлом состоянии больного, и который заключает в себе не только план лечения, но и ознакомление больного с причинами, поддерживающими его болезнь и коренящимися в его образе жизни* — разъяснение больному, что лечение лишь облегчает выход к здоровью, а прочное установление и сохранение последнего невозможно без избежания названных причин — словом, разъяснение больному его индивидуальной гигиены”.

Если выше по тексту говорилось о важности принципа целостности в процессе сбора анамнеза и постановки диагноза, то здесь указывается уже на значение полного, целостного и исторического рассмотрения больного как личности и его болезней в контексте клинической терапии. Более того, Захарьин идёт дальше: отвергнув представление о больном как об объекте терапии, Захарьин делает его деятельным субъектом, целостностью, участвующей в собственном лечении и ведущей себя к выздоровлению. Больной лечит себя сам, осознавая свою болезнь и изменяя свой образ жизни сообразно состоянию своего организма. Врач же направляет этот процесс, пользу-

ясь своими знаниями и клиническим опытом. А играть роль направляющего как раз и позволяет врачу его интегральное знание о жизни и болезни пациента, полученное в результате правильного сбора анамнестических сведений.

Выявление сущности целостного подхода к человеку и обоснование необходимости его применения в медицинской практике влечёт к поиску воплощения этого подхода в организационных формах. Захарьин находит такую форму в общей клинике, иначе говоря, клинике внутренних болезней: “Дело в том, что специальным клиникам присущ коренной недостаток — трудность для специального клинициста в данном болезненном случае, *совершеннейшим образом рассмотрев страдание органа его специальности, определить*, не говорю уже столь же совершенно, но, по крайней мере, удовлетворительно, *общее состояние*, состояние остальных частей организма...”. Здесь Захарьин показывает, что именно в специальных клиниках чаще всего практикуется отчужденный подход к человеку и его болезни, сведение болезни к узкой патологии одного органа или системы нескольких органов. Это связано с самим характером узкой специализации, о чём и сказано в тексте. Альтернативой же является параллельное рассмотрение разных систем органов в их взаимосвязи и взаимодействии. Это позволяет увидеть как коморбидные состояния, так и влияние применяемых для лечения одного органа терапевтических средств на другие органы и системы.

Частное изложение клинических принципов в лекциях Захарьина предлагается рядом примеров, структурированных в рамках существовавшей в то время нозологической классификации. Несмотря на наличие той или иной болезни, всегда оговаривается целостный подход. Уже в первом случае, после описания ведения больного, указывается на дальнейшее его лечение вне клиники: “Главное же затруднение состоит в том, что если нам и удастся, в клинике, устранив местные страдания, поправить питание и поставить на правильный путь улучшение и дальнейшее развитие сложения больного, то насколько возможно будет последнему оставить клинику и, возвратясь в прежние неблагоприятные для здоровья условия, — найтись, при помощи наших указаний, в этих условиях, чтобы не потерять уже приобретённое и укреплять здоровье далее”. Целью лечения является не устранение болезни, а изменение жизни больного в целом, которое неизбежно приведёт к устранению самих причин возникновения заболевания. Отмечено, что условия среды останутся в основном неблагоприятными, и Захарьин советует “найтись” в таких условиях, частично подстроив свой быт под терапевтические рекомендации. О положении дел больному рассказано лишь частично: “Таков <...> взгляд врача

на будущее. Больному следует открыть этот взгляд лишь настолько, чтобы он понимал своё положение и свою индивидуальную гигиену <...> но не настолько, чтобы лишить его бодрости духа, отнять у него необходимую для борьбы энергию”. Объём информации, сообщаемой больному, обусловлен, с одной стороны, необходимостью осознания больным своей болезни и деятельного личного участия в борьбе с ней — участия вполне сознательного, а, с другой стороны, поддержанием умонастроения больного, опять же необходимого для успешного лечения, для борьбы с болезнью. Важно обратить внимание на эти тонкие грани информирования — разговора с человеком, страдающим некоей болезнью. Избыточное или недостаточное информирование могут в равной степени быть вредны для дальнейшего самостоятельного восстановления. Не имея ещё когнитивно-научных, феноменологических, психологических представлений, клиницист имплицитно оперирует ими, определяя тактику взаимодействия с больным.

В другом клиническом случае Захарьин акцентирует внимание на психологических аспектах. Больной не только неправильно и нерегулярно питался, но и подвергся воздействию стрессогенных факторов — будучи приказчиком, весьма волновался за вверенное ему хозяйство: “Летом больной, в качестве управляющего имением, занимается сельским хозяйством, много хлопот и довольно переносит неприятностей, не досыпает, утомляется, ест не вовремя и крайне торопливо; зимой — другие крайности <...> комнатная жизнь...”. На основании анамнеза поставлен диагноз: “Заметны и признаки нервной диспепсии, т.е. большее или меньшее развитие диспептических явлений под влиянием худшего или лучшего душевного настроения, хотя расстройства последнего, так же, как и общие нервные (плохой сон, общая слабость) — по-видимому, последовательные, в свою очередь зависят от страдания желудка...”. Это пример явного психосоматического заболевания, для которого сегодня была бы предложена психотерапия и психофармакотерапия. Захарьин подчёркивает взаимосвязанную работу с диспепсией, влияющей на психическое состояние, и с психическим состоянием, усугубляющим диспепсию. Соматическое и психическое здесь неразрывны, как и в других клинических случаях. Добавим вскользь, что слово “стресс” не используется Захарьиным, а обозначаемые сегодня этим универсальным термином понятия дифференцированы по происхождению и влиянию на самочувствие.

В шестом клиническом случае терапия корректируется с учётом важных для больного обстоятельств: “Больной заявляет, что, боясь потерять место, желает как можно скорее оставить клинику; поэтому назначим Карлсбад несколько более того, сколько обыкновенно следует давать в холодное время года, при

постоянном пребывании в комнате...” Если не учитывать переживание социальных аспектов, влияние тревоги и страхов может нивелировать, казалось бы, доказанно эффективное соматическое лечение.

В четырнадцатом случае указывается: “Крепление на низ и кишечный метеоризм зависят от слабости мышечного аппарата кишок, столь естественной при недеятельном образе жизни и общей мышечной слабости <...> Лёгкая истерия больной развилась под влиянием комнатной и недеятельной жизни, постоянной бессонницы и давнишних сильных болей. <...> Расстройства питания в настоящем случае очень типичны: под влиянием вышеупомянутого образа жизни и с прекращением беременностей развилось общее ожирение...” Больная характеризуется как личность, с суждением о прогнозе: “Что же касается излечения или, по крайней мере, значительного поправления здоровья, то и оно, как увидим, встречает крайние затруднения, не говоря уже о слабохарактерности больной, парализующей все усилия к прочному восстановлению её здоровья”.

Подробные рекомендации по немедикаментозному лечению — главное, чем обычно запоминаются тексты клиницистов прошлого. И, казалось бы, это объясняется тем, что мало было средств для успешной терапии. Не было противотуберкулёзных, бронходилатирующих, антибактериальных препаратов; акцент делался на нормализации иммунитета, покое, полноценной диете. Но только ли это? За простыми рекомендациями лежит смысл коренного преобразования целостности человека — его психологического и социального взаимодействий как соматизируемых и соматически обусловленных.

Сегодня немедикаментозное лечение предписывается наравне с лекарственным. Однако часто оно так и остаётся лишь рекомендованным. Попробовав предписанные действия, очень скоро больные всё возвращают на круги своя. Причиной такого положения можно назвать абстрактность подобных рекомендаций. Недостаёт одного звена: глубинного понимания жизненного мира больного, в котором могут

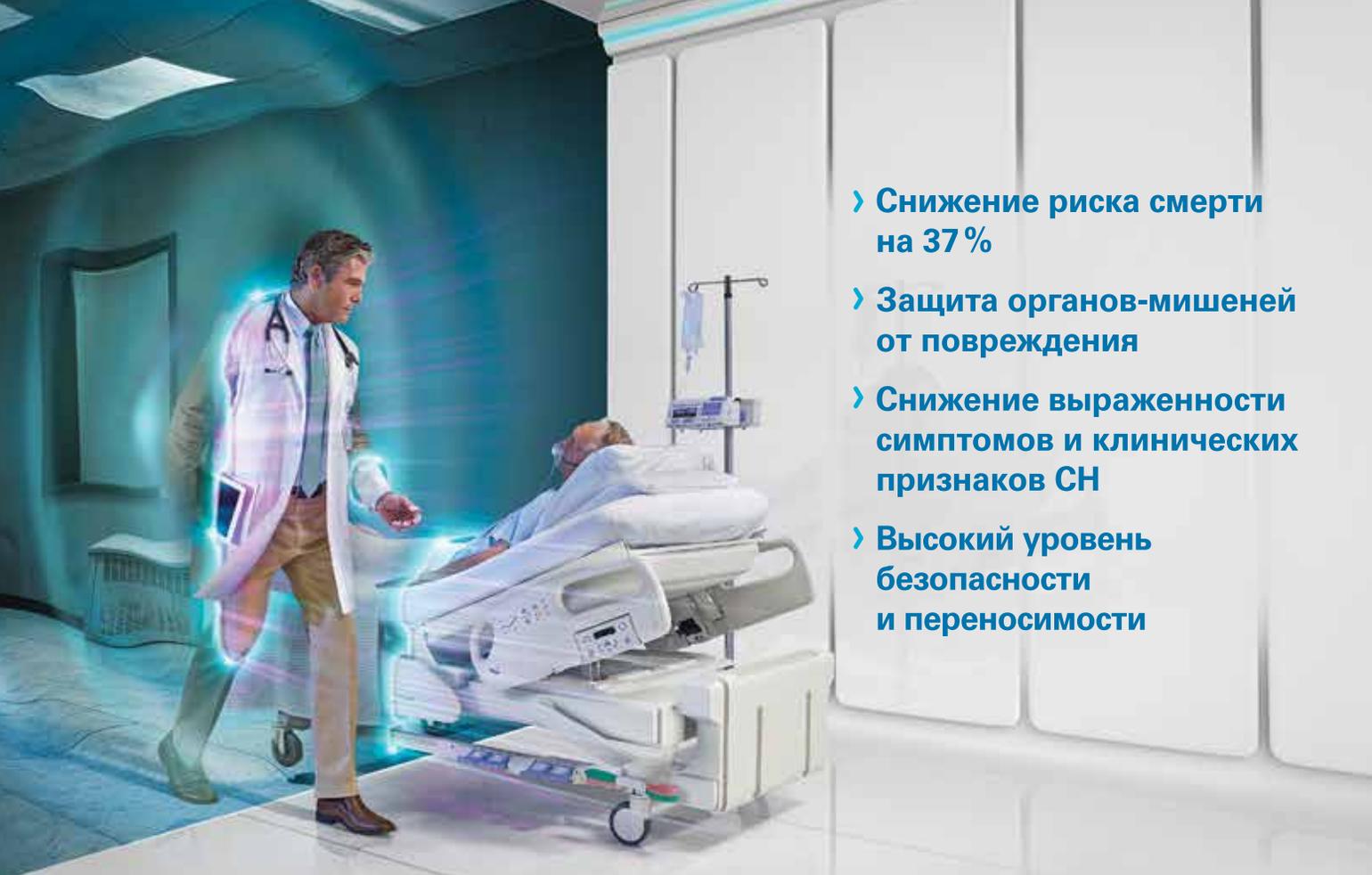
оказаться факторы, напрочь исключающие саму возможность следования полученным рекомендациям [5, 6]. Увидеть их и учесть — сложнейшая, почти невыполнимая в условиях потокового здравоохранения задача врача.

Всё описанное выше относится к сердечно-сосудистой патологии не меньше, чем к любому другому заболеванию. Как никогда актуален высказанный Г.А. Захарьиным подход, учитывая эпидемиологические данные и преобладание неинфекционных заболеваний в структуре смертности и потери качества жизни, учитывая обусловленность большинства хронических болезней психосоциальными факторами. Нужно лишь эксплицировать его, наделить универсальные концепты новыми смыслами, которые даёт современная междисциплинарная наука. Одно только “избегание стрессов” как фактор профилактики сердечно-сосудистой патологии и её осложнений — целый массив индивидуализируемых для конкретного пациента или больного понятий. Что является стрессом для этого человека? Каковы предпосылки переживания ситуации как стрессовой? Как гиподинамия способствует стрессу? Как стресс усугубляет гиподинамию и другие варианты деструктивного поведения? На такие вопросы можно ответить. Но для каждого человека ответ будет свой.

В этой статье мы оставили за рамками множество важных тем, например, блестящую дифференциальную диагностику, демонстрируемую Г.А. Захарьиным в его Клинических лекциях, его новаторские предложения о применении минеральных вод в удалении от источников, о применении кисломолочных продуктов. Эти аспекты важны как раздел истории медицины. Не музейной, но истории, которая есть постоянное движение, возникновение новых смыслов из прежних. И сегодня, обладая невиданным арсеналом технических и химических средств, зная геном человека и зная, как его социальное Я воплощается в теле, мы можем вновь научиться вечной ценности целостного, сфокусированного на больном клинического подхода.

Литература

- Zoffmann V, Hörnsten A, Storbækken S, et al. Translating person-centered care into practice: A comparative analysis of motivational interviewing, illness-integration support, and guided self-determination. *Patient Education and Counseling*, 2016; 99(3): 400-7.
- Patel V, Chatterji S. Integrating mental health in care for noncommunicable diseases: An imperative for person-centered care. *Health Affairs*, 2015; 34(9): 1498-505.
- Zakharin GA. *Clinical Lectures. Issue 2. Moscow: Typography of Snegiryova A.I., 1910-557 p. Russian (Захарьин Г.А. Клинические лекции. Выпуск 2. Москва: Печатня А.И. Снегирёвой; 1910-557 с.)*.
- van Dooren FE, Verhey FR, Pouwer F, et al. Association of Type D personality with increased vulnerability to depression: Is there a role for inflammation or endothelial dysfunction? *The Maastricht Study. J Affect Disord*, 2016; 189118-25.
- Lambert-Kerzner A, Havranek EP, Plomondon ME, et al. Perspectives of patients on factors relating to adherence to post-acute coronary syndrome medical regimens. *Patient Preference Adherence*, 2015; 91053-9.
- Jakovljević M. Non-adherence to medication: A challenge for person-centred pharmacotherapy to resolve the problem. *Psychiatria Danubina*, 2014; 262-7.



- › Снижение риска смерти на 37%
- › Защита органов-мишеней от повреждения
- › Снижение выраженности симптомов и клинических признаков СН
- › Высокий уровень безопасности и переносимости

РЕАСАНЗ® – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РЕАСАНЗ® / REASANZ™. Лекарственная форма. Серелаксин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. **Показания к применению.** Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками. **Противопоказания.** Шок различной этиологии. Повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Выраженная обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). Препарат Реасанз® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемую дозу препарата Реасанз® следует рассчитывать, исходя из массы тела пациента, и разводить в 250 мл 5%-го стерильного раствора декстрозы (глюкозы) для проведения двух последовательных внутривенных инфузий по 24 часа каждая при постоянной скорости введения 10 мл/ч. Если уровень САД снижается более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт. ст., скорость в/в инфузии препарата Реасанз® необходимо уменьшить на 50%. Если САД снижается у пациента до уровня ниже 100 мм рт.ст., следует прекратить инфузию препарата Реасанз®. **С осторожностью.** В связи с риском выраженного снижения АД во время введения препарата Реасанз® следует регулярно контролировать АД. Применение препарата Реасанз® у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердца или недавно перенесенными цереброваскулярными заболеваниями, такими как инсульт, не рекомендуется. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение препарата Реасанз® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется, за исключением случаев, когда предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований, посвященных взаимодействию серелаксина с другими лекарственными препаратами, не проводилось. **Побочное действие.** Часто (1–10%): выраженное снижение АД. **Форма выпуска.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. По 3,5 мл во флакон из бесцветного стекла класса I, укупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Teerlink et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet 2013; 381: 29–39;
Косицина И.В., Терещенко С.Н., Усачев Т.М. и соавт. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности // Кардиологический вестник, 2014; 2 (9): 68–74.
СН – сердечная недостаточность.
Рег. удост. ЛП-002410 от 31.03.2014

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

ООО «Новartis Фарма»: Россия, 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;
тел.: (495) 967-12-70; факс: (495) 967-12-68; www.novartis.ru

594161/REA/A4/07.16/7000

 NOVARTIS

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЧТО НОВОГО?

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н., Николаева О. А., Ледяхова М. В.

На сегодняшний день острая сердечная недостаточность (ОСН) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, так как является одной из наиболее частых причин госпитализации в специализированные отделения, а также в блок интенсивной терапии. Около 80% случаев ОСН приходится на острую декомпенсацию сердечной недостаточности (ОДСН) и если раньше ОДСН рассматривали как состояние актуальное только для возрастных пациентов (старше 70 лет), то сейчас это уже больные более "молодого" возраста — работающие люди (50-65 лет), что делает ОДСН не только важной медицинской, но и социальной, экономической проблемой, требующей особого внимания со стороны государства и системы здравоохранения. Важно отметить, что своевременная диагностика и быстрая постановка диагноза имеют жизненно важное значение для стратификации риска больного и обеспечения соответствующего лечения. Вместе с тем механизмы развития ОСН являются сложными и до конца не изучены, почему до сих пор и нет единой стратегии ведения таких пациентов. Понимание патофизиологических механизмов развития СН претерпело за последние десятилетия значительные изменения от простой гемодинамической модели к концепции системного и многофакторного процесса, в который вовлечены многочисленные механизмы взаимодействия различных систем и органов. Гемодинамические перегрузки, венозный застой, активация нейрогуморальных систем, натрийуретические пептиды, воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и его влияние на ремоделирование сердца и сосудов, а также механизмы клеточной дезадаптации в настоящее время считаются основными причинами патогенеза ОСН.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 52–64<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>**Ключевые слова:** острая декомпенсация сердечной недостаточности, патофизиология, повреждение органов мишеней.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Николаева О. А. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Ледяхова М. В. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

izhirov@mail.ru

ОСН — острая сердечная недостаточность, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АВП — аргинин-вазопрессин, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВБД — внутрибрюшное давление, КРС — кардиоренальный синдром, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое почечное повреждение, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФПН — функциональная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВД — центральное венозное давление, NO — оксид азота.

Рукопись получена 04.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE HEART FAILURE. WHAT'S NEW?

Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Nasonova S. N., Nikolaeva O. A., Ledyakhova M. V.

By the date, acute heart failure (AHF) is of the most significant problems in whole world healthcare, as it is one of the main causes for hospitalization to specialized units and intensive care units. About 80% of AHF cases are due to acute decompensation (AD) of heart failure (HF), and if formerly AHF was regarded as a condition actual only for elderly (older than 70), now these are the patients "younger" — economically active (50-65 y.o.), what makes AHF not just medical but social, economical problem, demanding special attention from policies and healthcare. It is crucial to diagnose on-time for risk stratification and correct assessment. Also, mechanisms of AHF are complicated and are not studied completely, that is why till now there is no single strategy for that sort of patients management. Understanding of pathophysiological mechanisms of HF development has been changed significantly recent decades, from simple hemodynamic model to a conception of systemic multifactorial process, with involved multiple mechanisms of various organs and systems interaction. Hemodynamic overloads,

venous congestion, neuro-humoral systems activation, natri-uretic peptides, inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and its influence on the heart and vessels remodeling, as mechanisms of cellular adaptation are currently the main in AHF pathogenesis reasons.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 52–64<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>**Key words:** acute decompensation of heart failure, pathophysiology, target organ damage.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Крупные эпидемиологические исследования (ADHERE, OPTIMIZE-HF, EHFS I, II, ESC-HF, ALARM-HF) показали, что госпитальная летальность у больных, поступающих с диагнозом острая сердечная недостаточность (ОСН) колеблется от 4% до 7%, за исключением исследования ALARM-HF, в котором смертность составляла 11%, по всей видимости,

из-за относительно высокой доли пациентов с кардиогенным шоком (около 12% по сравнению с 4% в остальных регистрах). Летальность в течение первых 3 мес. после выписки из стационара составила от 7% до 11%, смертность же в течение первого года после выписки из стационара при госпитализации по поводу ОСН достигала 30%, а в регистре

Таблица 1

Подтипы ОСН

Этиология	Клинические проявления
ОДСН (впервые возникшая или декомпенсированная СН)	Признаки и симптомы ОСН, которые не отвечают критериям для гипертензивной ОСН, отека легких или кардиогенного шока.
Гипертензивная ОСН	Признаки и симптомы ОСН, ассоциированные с высоким АД. Может быть нормальной функция ЛЖ. При рентгенографии грудной клетки может выявляться отек легких.
Отек легких (выявленный при рентгенографии органов грудной клетки)	Тяжелая дыхательная недостаточность с ортопноэ. Влажные хрипы при аускультации. Сатурация кислорода в целом ниже 90% до начала лечения.
Кардиогенный шок	Снижение перфузии тканей, обусловленное СН при нормальных показателях преднагрузки.
СН с высоким сердечным выбросом	Высокий сердечный выброс. Обычно пациенты с высокой частотой сердечных сокращений, отеком легких и иногда гипотонией. Как правило, вызванные анемией, аритмиями или тиреотоксикозом.
Правожелудочковая СН	Повышение центрального венозного давления, набухание яремных вен, увеличение размеров печени, гипотония.

ADHERE — 36%, что дает законное право считать сердечную недостаточность (СН) одной из печально лидирующих проблем здравоохранения [1].

В зависимости от особенностей гемодинамики можно выделить следующие типы ОСН: острую декомпенсацию СН (ОДСН) (65%), гипертензивную ОСН (11,4%), острую правожелудочковую недостаточность (3,3%), кардиогенный шок (3,9%), а также кардиогенный отек легких (табл. 1).

Вместе с тем, Европейское общество кардиологов различает впервые возникшую ОСН и ОДСН [2, 3]. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день единого мнения и активную дискуссию в отношении терминологии — под ОСН мы все же понимаем многофакторный, гетерогенный по своей клинической симптоматике, патофизиологии, прогнозу и терапевтической стратегии синдром, который характеризуется быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной систолической и/или диастолической функции сердца. В качестве пускового механизма могут лежать различные провоцирующие факторы, запускающие целый каскад патологических процессов, приводящих к развитию ОСН.

По данным исследования EHFS II ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий являлись наиболее распространенными заболеваниями, лежащими в основе развития ОСН. При этом, в одной трети случаев аритмии, клапанная дисфункция и острый коронарный синдром (ОКС) отмечены как наиболее распространенные провоцирующие факторы. Также в ряде исследований было показано, что в 40-50% случаев ОСН провоцирующие факторы установить так и не удалось [4].

Механизмы, лежащие в основе ОСН сложны и до сих пор до конца неясны. За последние годы к гемодинамической модели добавилось понимание нейрогормональных механизмов. С точки зрения

патофизиологии процесса все больше набирают актуальность и другие явления — такие, как гемодинамические перегрузки, венозный застой, воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и влияние последнего на ремоделирование сердца и сосудов [5].

В данном обзоре мы постарались представить обновленный взгляд на различные механизмы, участвующие в развитии различных типов ОСН, в зависимости от преобладания того или иного патогенетического звена. Стоит отметить, что наиболее подробно на сегодняшний день изучен механизм развития ОДСН, как одной из самых частых причин развития ОСН.

Острая декомпенсация сердечной недостаточности

В основе декомпенсации СН лежит каскад патологических реакций с вовлечением многочисленных механизмов взаимодействия — таких, как гемодинамические перегрузки, венозный застой, воспаление, дисфункция почек, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и его влияние на ремоделирование сердца и сосудов (рис. 1). Процесс перехода от стабильной ХСН к ОДСН растянут во времени. Как было показано в ряде исследований, ухудшение течения ХСН: снижение толерантности к нагрузкам, увеличение веса пациентов, рост периферического сопротивления предшествовали развитию клинически выраженного отека легкого синдрома, определяющего необходимость внеочередного визита к врачу или госпитализации [6].

Гемодинамическая перегрузка и адаптация. Первоначальная и классическая теория СН основывается на необходимости организма поддерживать адекватный сердечный выброс, который обеспечивает метаболические потребности тканей в кислороде. При нарушении работы миокарда (снижение сократимости, клапанная недостаточность), происходит снижение фракции выброса (ФВ), что приводит к уве-

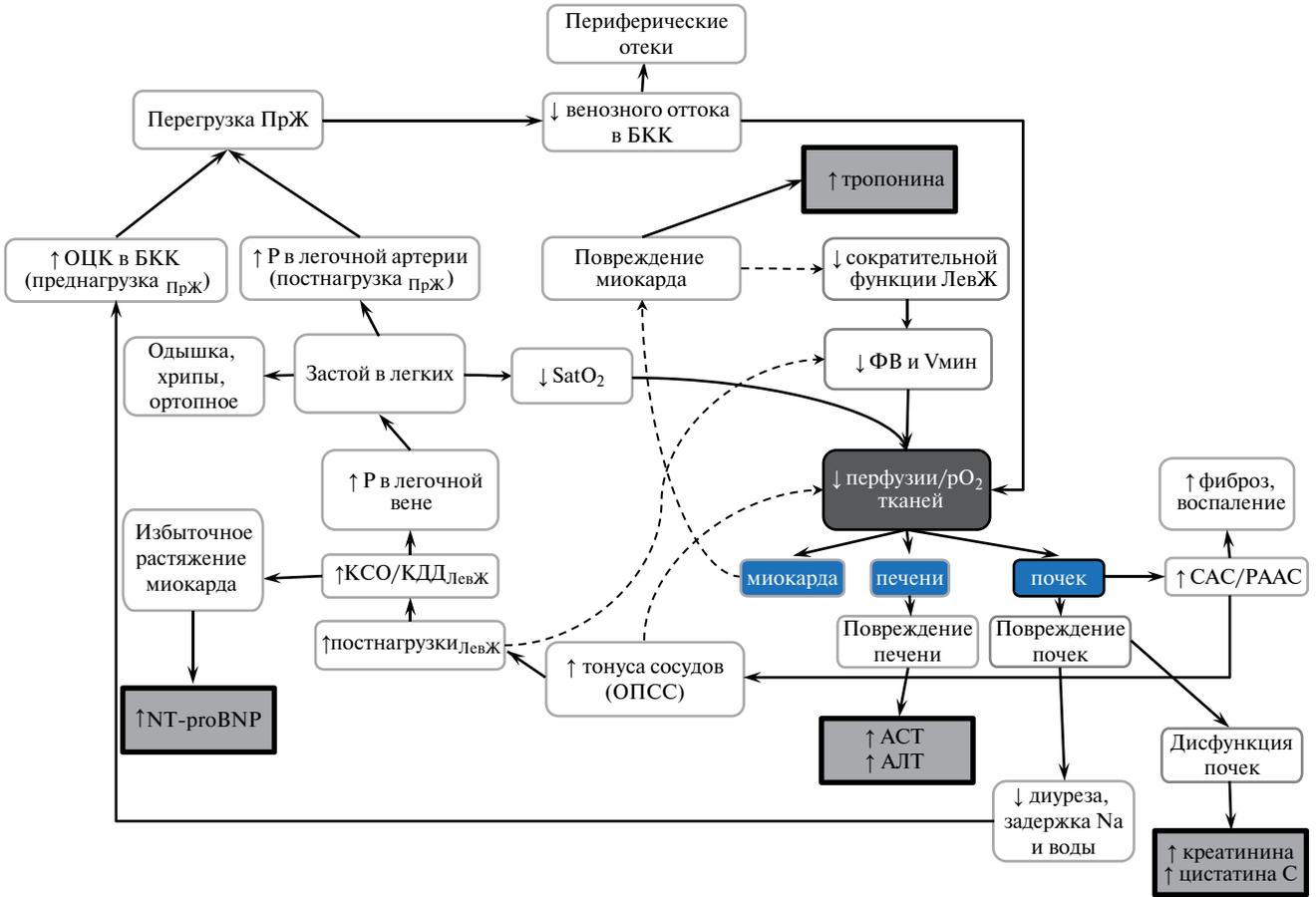


Рис. 1. Патофизиология ОДСН.

личению конечного диастолического объема и конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и, как следствие, повышению нагрузки на предсердия. Кроме того, в течение нескольких минут, наряду с активацией симпатической нервной системы, запускается механизм Франка-Старлинга, в результате чего увеличивается сократительная способность миокарда [7]. При длительно сохраняющейся перегрузке объемом адаптационный резерв иссякает, что приводит к изменениям конфигурации и функции ЛЖ, определяемой как ремоделирование миокарда ЛЖ.

Наличие признаков и симптомов, таких как одышка, ортопноэ, отеки, набухание шейных вен, увеличение в объеме живота, гепатомегалия и влажные хрипы в легких во время эпизода ОДСН свидетельствуют о наличии гемодинамической перегрузки. При этом отмечается повышение центрального венозного давления (ЦВД) и объема циркулирующей жидкости [8].

Существуют две основные теории, объясняющие генез полнокровия при ОДСН. Классическая теория объясняет застойные явления задержкой натрия и воды, что приводит к накоплению внеклеточной

жидкости, увеличению веса и эффективного объема и развитием почечной дисфункции. Вторая, более поздняя, теория объясняет перегрузку, как следствие внезапного смещения баланса объема циркулирующей жидкости в венозную систему, вследствие увеличения симпатической стимуляции при декомпенсации СН. В результате гипоперфузии тканей постоянная стимуляция симпатической нервной системы, сопровождается снижением стимуляции каротидных барорецепторов. В результате небольшого повышения симпатического тонуса в начале декомпенсации СН происходит перераспределение объема жидкости в организме, что и объясняет перегрузку объемом и симптомы застоя. Согласно второй теории, нет экзогенной задержки жидкости и набора веса, предшествующих декомпенсации СН.

Венозный застой является не только следствием прогрессирования СН и ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом, но и выступает важным звеном в патогенезе повреждения почек при ОДСН. Негативное влияние венозного застоя на функцию почек известно уже более века. В экспериментах было показано, что частичная окклюзия почечной вены приводила к немедленному снижению почеч-

ного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия, которые разрешались после декомпрессии вены. Несмотря на эти исследования, патофизиологическая роль венозного застоя оставалась до последнего времени до конца неясна и интерпретировалась как ретроградный феномен при СН. Однако, последние исследования акцентируют внимание на венозном застое в качестве одного из главных факторов в формировании кардиоренального синдрома (КРС) тип I и ОСН как таковой. В одном из таких исследований было показано, что у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ, с развившейся функциональной почечной недостаточностью (ФПН) после интенсивной мочегонной терапии, определялся более высокий базовый уровень ЦВД, чем у больных с нормальной функцией почек. Кроме того, ФПН была редкостью среди пациентов, с ЦВД менее 8 мм рт.ст., и отношение между уровнем ЦВД и риском ФПН оставалось независимым от других характеристик пациента (АД, давления заклинивания капилляров легочной артерии, сердечного индекса и скорости клубочковой фильтрации). Авторы пришли к выводу, что наиболее предрасполагающим гемодинамическим фактором к развитию ФПН является венозный застой, определяемый уровнем ЦВД, для которого был предложен термин “застойная почечная недостаточность” [9]. Почечный кровоток также определяется внутрибрюшным давлением (ВБД). Он напрямую связан с АД и обратно пропорционален ВБД. В норме ВБД составляет примерно 5-7 мм рт.ст. Вздутие кишечника, асцит, задержка мочи и ожирение могут вызвать повышение ВБД. Давление выше 8 мм рт.ст. было связано с повышением частоты развития ФПН. Ко всему этому мы должны добавить, что почечная перфузия зависит не только от скорости потока и давления в почечной артерии, но и от так называемого “перфузионного” давления в результате разницы между ЦВД и АД, изменение которых характерно для декомпенсации СН. Полученные данные свидетельствуют о том, что системная перегрузка объемом и изменение ВБД определенно играют основополагающую роль, однако не создают общей картины понимания патофизиологии СН [10, 11]. Кроме того, точное измерение гемодинамических параметров по-прежнему достаточно проблематично. Считается, что сочетание признаков и симптомов венозного застоя (отеки, асцит, набухание шейных вен) с эхокардиографическими параметрами (ФВ ЛЖ, диаметр и коллабирование нижней полой вены, систолическое АД в легочной артерии) связаны с увеличением смертности и повторных госпитализаций, даже при отсутствии ФПН. Измерение и использование этих параметров может быть полезным для выявления СН на ранней стадии заболевания у пациентов, которые входят в группу риска развития почечной недостаточности. Интересно

отметить также, что для оценки системной перегрузки не так давно был предложен маркер, представляющий собой гликопротеин, синтезируемый из серозных эпителиальных клеток, имеющий сложную структуру и высокий молекулярный вес и широко применяемый в диагностике рака яичников — СА 125. Помимо рака яичников, концентрация СА125 в сыворотке крови может быть увеличена также при циррозе печени, нефротическом синдроме, воспалительных заболеваниях органов малого таза и туберкулезе. Однако патофизиологические механизмы, посредством которых концентрация СА125 растет при ОСН, не известны. Есть предположение, что существуют факторы воспаления, запускающие его продукцию в сыворотке крови в ответ на перегрузку и накопление интерстициальной жидкости [12].

Патологическое ремоделирование. Механизмы структурной перестройки миокарда при СН на сегодняшний день достаточно хорошо изучены. Ремоделирование — это процесс, при котором морфологические и структурные изменения сопровождаются снижением функции. Таким образом, длительная АГ, приводящая к гипертрофии ЛЖ и острое ишемическое повреждение, которые вызывают некроз и фиброз, способствуют истончению стенки желудочков, которое может, в конечном счете, привести к дилатации ЛЖ [7].

Тем не менее, эта классическая концепция в последние годы была заменена, потому как термин ремоделирования миокарда уже выходит далеко за рамки только макроскопических изменений. Патологическое ремоделирование происходит из-за отклонений во внеклеточном матриксе и молекул, регулирующих его. Есть два основополагающих элемента, которые поддерживают и регулируют жесткость миокарда ЛЖ желудочка: внеклеточный матрикс и кардиомиоциты. Внеклеточный матрикс состоит из коллагена, преимущественно типа I. Некоторые протеолитические ферменты (известные как металлопротеиназы и их ингибиторы (ТИМР)) участвуют в синтезе и распаде коллагена, создавая сложное равновесие между синтезом и распадом проколлагена и коллагена типа I во внеклеточном матриксе. Исследования, в которых проводилась эндомиокардиальная биопсия, показали, что увеличение активности металлопротеиназ приводит к еще большей деградации внеклеточного матрикса и ремоделированию ЛЖ, ведущему к дилатации, а впоследствии — снижению систолической функции. Кроме того, преобладание действия протеолитических ингибиторов металлопротеиназ способствует уменьшению распада коллагена [13]. Динамическая текучесть внеклеточного матрикса поддерживается двумя семействами молекул; матричные металлопротеиназы, которые вызывают разрушение фибриллярного коллагена, и тканевых ингибиторов металлопротеиназ [14].

У пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, уровни ММП увеличиваются, однако уровни ММП-2 стремительно снижаются во время лечения. Пациенты с более быстрым снижением уровней ММП-2 имеют более благоприятные исходы [15]. Важную роль в активации фибробластов и фиброза играет галектин-3, который продуцируется макрофагами. Его экспрессия происходит в самом начале прогрессирования СН. Галектин-3 является полезным маркером для оценки пациентов, госпитализированных по поводу СН, и предсказывает смертность [16]. Что касается кардиомиоцитов, то их жесткость определена одним из белков цитоскелета — титином. Титин имеет две изоформы: N2B (более жесткая) и N2BA (более эластичная). В результате степень фосфорилирования и окислительного стресса выражена преобладанием той или иной изоформы, что приводит к ремоделированию миокарда сердца. Важную роль в сложной сети белковых взаимодействий при развитии СН играют так называемые “белки-наставники”. Они представляют собой класс белков, которые участвуют в регуляции свертываемости и поддержания соответствующего равновесия между синтезом и распадом клеточных белков. Например, Grp78 вмешивается в распад белков. Его экспрессия растет у больных с СН. Гиперэкспрессия HspB8/Hsp22 ведет к концентрической гипертрофии, в то время как его снижение, наоборот, приводит к развитию дилатации миокарда желудочков. Однако исследования проводятся, в основном, в лабораторных условиях, и потому мало что известно о корреляции этих белков с клиническими проявлениями СН [17]. Значимым фактором в поддержании эффективного расслабления и сокращения миокарда ЛЖ, является рециркуляция Ca^{2+} играющего ключевую роль в расслаблении сердечной мышцы. Было выявлено, что за транспортировку Ca^{2+} из цитозоля в просвет саркоплазматического ретикула после сокращения мышц отвечает саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} АТФазы (SERCA). SERCA способствует мышечной релаксации, как сердечной, так и скелетных мышц. При этом описано более 10 различных изоформ SERCA с преобладанием экспрессии той или иной форм в разных тканях. SERCA2a является основной изоформой в сердечной мышце, в то время как SERCA1a преобладает в скелетной мускулатуре. Поддержание активности SERCA регулируется уровнем содержания белка и дополнительно модифицированных эндогенных белков фосфоламбана (PLN) и сарколипина (SLN). Кроме того, неотъемлемыми регуляторами Ca^{2+} транспортной функции становятся несколько новых механизмов, в том числе посттрансляционные модификации и микроРНК [18].

Эти регуляторные механизмы являются клинически значимыми, так как неспособность должным образом утилизировать Ca^{2+} через саркоплазматиче-

ский ретикулум приводит к тяжелому нарушению расслабления миокарда и, следовательно, изменению сократительной способности миокарда, что было продемонстрировано в ряде клинических испытаний на животных с моделированием патологических состояний, включая СН. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, с использованием новых терапевтических подходов к восстановлению активности SERCA2a у людей [19]. Также нельзя не отметить роль ST2, который представляет собой рецептор семейства интерлейкинов (ИЛ-1) и существует в двух основных формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2). Трансмембранная форма (ST2L) может связываться со своим природным лигандом, интерлейкином-33 (ИЛ-33), образуя комплекс ИЛ-33/ST2L. Такое взаимодействие играет протективную роль у кардиомиоцитов, подвергающихся механическому напряжению вследствие гемодинамических перегрузок и за счет подавления действия ангиотензина II, препятствует развитию гипертрофии миокарда. Растворимая форма обладает противоположным эффектом. Циркуляция в крови sST2 способна нейтрализовать действие ИЛ-33, тем самым подавляя защитные эффекты системы ИЛ-33/ST2L, что, в свою очередь, может способствовать гипертрофии и фиброзу миокарда [20].

Нейрогуморальные системы и натрийуретический пептид. В ответ на изменение давления, сократимости, миокардиальный стресс в организме активируются различные нейрогормональные механизмы для борьбы с полнокровием сосудов и гипоперфузией, вызванных дисфункцией миокарда. Активация симпатической системы способствует повышению сократимости, ЧСС и сужению сосудов через высвобождение норадреналина, а также способствует высвобождению ренина. Однако высокие устойчивые концентрации норадреналина связаны с неблагоприятным прогнозом и увеличением смертности [21].

Еще одним фундаментальным звеном является ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Эта система активируется в ответ на снижение почечной перфузии. Повышается выработка ренина и, следовательно, ангиотензина II, что приводит к вазоконстрикции эфферентных артериол, повышает фильтрационную функцию и поддерживает минимальную скорость клубочковой фильтрации. Вместе с тем происходит одновременное увеличение концентрации альдостерона, что обуславливает задержку натрия и воды. Эта система представляет собой компенсаторную реакцию организма и, несмотря на свою эффективность, усиливает дисфункцию миокарда на ранних этапах и смертность при длительном наблюдении. Не менее важную роль в задержке жидкости играет альдостерон. Он оказывает действие на металлопротеиназы, влияя, таким образом, на фиброз и ремоделирование миокарда ЛЖ [21].

Вазопрессин и антидиуретический гормон также выявляются при ОСН. Увеличение осмолярности в результате задержки натрия, вызванной продукцией альдостерона, является результатом высвобождения антидиуретического гормона. Антидиуретический гормон — это нейрогипофизарный белок, который участвует в абсорбции свободной жидкости, тем самым контролируя давление и объем циркулирующей крови. Антидиуретический гормон также известен, как аргинин-вазопрессин (АВП). Вазопрессин — это гормон с девятью аминокислотными группами. Предшественником АВП является провазопрессин. Он вырабатывается в крупноклеточных нейронах супраоптического ядра гипоталамуса и через аксоны попадает в заднюю долю гипофиза, где после распада достигает зрелой биологически активной формы АВП, копептина и нейрофизина. В кровеносном русле АВП связывается с G-белками, представляющими из себя рецепторы белковой природы, взаимодействие АВП с которыми приводит к вазоконстрикции за счет повышения концентрации внутриклеточного кальция, а также стимулирует антидиуретическое действие в почках за счет повышения активности внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что способствует синтезу микроРНК, которая, в свою очередь, кодирует синтез аквапорина-2. Аквапорин-2 стимулирует повышение проницаемости эпителия собирательных трубочек, что способствует обратному всасыванию воды. Взаимодействие АВП с рецепторами G-белков вызывает увеличение периферической вазоконстрикции, рост постнагрузки и напряжение на миокард ЛЖ, стимулирует гипертрофию миокарда, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ [22]. Однако измерение и применение АВП в качестве биомаркера связано с определенными трудностями, основными из которых является короткий период полураспада, быстрое выведение из организма, взаимодействие с тромбоцитами в сыворотке крови и нестабильностью вне организма [23].

В последнее время был выявлен родственный вазопрессину пептид — копептин. Он представляет собой гликозилированный пептид, состоящий из 39 аминокислот, является C-концевой частью провазопрессина (СТ-proAVP) и высвобождается вместе с АВП во время распада провазопрессина. При этом копептин достаточно стабильный пептид, его концентрации могут сохраняться в сыворотке крови в течение нескольких дней [24].

И наконец, основную компенсаторную роль в этой сложной нейрогормональной цепочке играют натрийуретические пептиды. Выделяют, по крайней мере, пять подтипов этих белков: предсердный натрийуретический пептид (Тип А), мозговой натрийуретический пептид (BNP, тип В) и типы С, D и V [25]. Наибольший интерес с патофизиологической точки зрения представ-

ляют предсердный и мозговой натрийуретический пептиды. Оба продуцируются в условиях миокардиального стресса на стенки предсердия и желудочка соответственно, в ответ на воздействие провоцирующих факторов — таких, как перегрузка объемом и ишемия, в случае с BNP. Их продукция оказывает различное действие на почки, сосуды и симпатическую систему, которое выражается в венозной и артериальной вазодилатации. Вазодилатация афферентных почечных артериол и вазоконстрикция эфферентных, наряду со сложными взаимодействиями в интерстиции и почечных канальцах, вызывают увеличение клубочковой фильтрации [26]. Они также влияют на мезангиальный циклический гуанозинмонофосфат, способствуя увеличению фильтрационной поверхности и действуя непосредственно в дистальных извитых канальцах. В конечном счете, это приводит к увеличению диуреза и натрийурезу [27].

Последние данные позволяют предположить, что, помимо высвобождения пептида, миокардиальный стресс вызывает каскад реакций, увеличивающих дегликозилирование BNP и продукцию фурина, одного из основных ферментов для преобразования пропептида и его N-концевой фракции в активную форму, тем самым способствуя более быстрому биологическому действию [28].

В настоящее время многочисленные исследования рассматривают распространенность сердечного тропонина (TnT), повышение уровня которого более выражено у пациентов с тяжелой СН и при поступлении имеет связь с внутрибольничной смертностью [29].

Отдельную роль в участии почечной дисфункции хочется отвести цистатину С, который представляет собой ингибитор протеазы цистеина, который не зависит от возраста, пола или массы мышечной ткани и более чувствителен к снижению скорости клубочковой фильтрации. Более высокие уровни цистатина-С ассоциируются с повышением смертности у пациентов, госпитализированных по поводу СН [30].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), это гликопротеин, который высвобождается из клеток канальцев во время воспаления или травмы. Его уровни повышены при СН и коррелируют с функциональным классом. У больных, госпитализированных по поводу СН, повышенные уровни NGAL являются предикторами ухудшения функции почек [31]. Молекула повреждения почек-1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессия которого повышается в течение 24-48 часов после повреждения почек, и ассоциирована с неблагоприятным исходом госпитализации [32].

Роль окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции. При СН, наряду с одновременным вовлечением различных систем и дисфункцией органов, активируется воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция, которые спо-

Таблица 2

Классификация кардиоренальных синдромов

Синдром	Описание	Причина	Следствие
Острый кардиоренальный синдром (тип I)	Острое ухудшение функции сердца ведущее к повреждению и/или дисфункции почек.	ОДСН/ОКС	ОПП
Хронический кардиоренальный синдром (тип II)	Хронические нарушения функции сердца, ведущие к повреждению или дисфункции почек.	ХСН	ХБП
Острый рено-кардиальный синдром (тип III)	Острое ухудшение функции почек, ведущее к повреждению и/или дисфункции сердца.	ОПП	ОСН, ОКС, аритмии, шок
Хронический рено-кардиальный синдром (тип IV)	ХБП, ведущая к повреждению, заболеванию и/или дисфункции сердца.	ХБП	ХСН, ОСН, ОКС
Вторичные кардиоренальные синдромы (тип V)	Системные состояния, ведущие к одновременному повреждению и/или дисфункции сердца и почек.	Сепсис, амилоидоз и др.	ОСН, ОКС, ОПП, ХСН, ХБП

способствуют прогрессированию СН [33]. С-реактивный белок был первой молекулой воспаления, связанной с СН, выявление высоких устойчивых концентраций которого ухудшало прогноз больных, поступавших в стационар с декомпенсацией СН. Также было продемонстрировано влияние других молекул воспаления, таких как фактор некроза опухоли и ряд интерлейкинов (прежде всего ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18), которые воздействуют на кардиомиоциты, активируя механизмы апоптоза и некроза [21]. Центральную роль в формировании реакции воспаления играет эндотелий, потому как в ответ на гемодинамическую перегрузку сосудистого русла включается продукция свободных радикалов (окислительный стресс) и высвобождение провоспалительных и вазоактивных пептидов [57]. Вместе с тем локальный и системный воспалительный ответ сопровождается увеличением окислительного стресса, производством активных форм кислорода и снижением утилизации свободных радикалов — таких, как глутатионпероксидаза.

Одну из ключевых ролей в поддержании процесса воспаления играет снижение биодоступности оксида азота (NO), мощного вазодилатора. Кроме того, избыток активных форм кислорода и снижение продукции NO приводит к активизации формирования провоспалительных и профибротических агентов, которые усиливают процессы фиброза и способствуют ремоделированию [21, 34].

В формировании окислительного стресса немало важна и доказана роль метаболитов пуринового обмена. Мочевая кислота является продуктом ксантиноксидазы. Апоптоз и тканевая гипоксия приводят к усилению пуринового катаболизма, что, в свою очередь, повышает активность ксантиноксидазы и впоследствии — сывороточного уровня мочевой кислоты. В свою очередь, увеличение в сыровотке крови уровня мочевой кислоты приводит к повышению ферментативной активности ксантиноксидазы и интенсификации окислительного стресса, образуя, тем самым, порочный круг. У пациентов, госпитализированных по поводу СН, гиперурикемия является

долгосрочным прогностическим маркером смерти или повторной госпитализации [35].

При рассмотрении патофизиологии ОДСН следует отдельно остановиться на повреждении органов мишеней, в частности почек. Как было указано выше, в развитии декомпенсации кровообращения и формировании порочных кругов поражение почек играет очень важную роль. Именно из-за тесной связи патологии сердца и почек было введено понятие о КРС.

КРС — термин, который объединяет гетерогенную группу острых и хронических клинических состояний, при которых дисфункция одного органа (сердца или почек) вызывает или усиливает недостаточность другого. В зависимости от первичности поражения сердца или почек, устанавливаемой анамнестически, следует различать КРС и ренокардиальный синдром, каждый из которых может быть острым или хроническим, что определяется характером дисфункции первично пораженного органа. Таким образом, можно выделить острый и хронический КРС (тип I и II), острый и хронический ренокардиальные синдромы (тип III и тип IV) (табл. 2). Классификация также предусматривает выделение вторичного КРС (тип V), под которым понимают одновременное острое повреждение сердца и почек при системных процессах, например, при сепсисе, системной красной волчанке, системном васкулите, вирусной инфекции и др. [36].

С учетом такой разнообразной клинической картины с практической точки зрения пациент с КРС может быть госпитализирован в разные отделения многопрофильного стационара, например, при превалировании кардиальных симптомов (КРС тип I и II) в кардиологию, или терапию; при превалировании почечных симптомов (КРС тип III и IV) — в терапию или нефрологию; в то же время в случае развития ургентной ситуации пациент может быть госпитализирован в ОРИТ. При КРС тип V отделение госпитализации будет зависеть от характера первичного заболевания и варьировать от ревматологии

(системная красная волчанка) до токсикологии (при отравлениях).

Острый КРС приводит к развитию патологии почек в виде острого почечного повреждения (ОПП) при ОДСН в 24-45% случаев. Однако если ОПП отражает именно наличие почечного повреждения, то термин ухудшение функции почек, который очень часто используется для оценки поражения почек при ОДСН — демонстрирует функциональное поражение почки, которое возможно и при отсутствии ОПП.

Под ухудшением функции почек понимают:

- увеличение креатинина плазмы $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) от исходного значения или
- увеличение цистатина С $\geq 0,3$ мг/л (≥ 22 нмоль/л) или
- уменьшение СКФ на $\geq 25\%$ или
- увеличение азота мочевины крови $\geq 25\%$ [37].

Частота развития ухудшения функций почек при ОДСН составляет 20-30%. Таким образом, фактически у каждого третьего пациента с ОДСН развивается патология почек в ходе госпитализации. Ухудшение функции почек обычно развивается в начальные сроки госпитализации — 70% случаев в первую неделю [38]. Такое ухудшение может потребовать дополнительных лечебных мероприятий вплоть до проведения процедуры гемодиализа и привести к удлинению сроков госпитализации.

При этом важно подчеркнуть, что даже такое функциональное ухудшение функции почек оказывает отрицательное влияние на прогноз пациента с ОДСН [38].

Кардиогенный отек легких

Острый отек легких является второй, после ОДСН, наиболее распространенной формой ОСН. По данным исследования ALARM-HF, включающего 4953 пациента, госпитализированных по поводу ОСН в Европе, Латинской Америке и Австралии, острый отек легких был диагностирован у 36,7% (n=1820 пациентов), по сравнению с ОДСН, которая была диагностирована у 38,5% (n=1911 пациентов). У пациентов с острым отеком легких была выше госпитальная смертность (7,4 против 6,0%, p=0,057) по сравнению с пациентами с ОДСН [39].

Острый отек легких представляет собой серьезное чрезвычайное состояние, требующее немедленной госпитализации и оперативного лечения в отделении неотложной помощи одновременно с идентификацией инициирующих и провоцирующих факторов. Согласно данным некоторых исследований, основные патологии, при которых происходит эпизод острого отека легких, представляют: некорригированная АГ, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, в том числе острого инфаркта миокарда, пороки сердца, ранее существующие предсердные и желудочковые нарушения ритма. Анализ факторов, ускоряющих эпизод острого отека легких,

выявил следующие условия инициации: неадекватная физическая нагрузка на фоне прекращения лечения, диета с высоким содержанием натрия, длительный эпизод ишемии из-за неадекватной физической нагрузки, предсердные нарушения ритма с частым проведением на желудочки (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий). При нормальном дыхании газообмен происходит между капиллярами легочной сосудистой и альвеолярной мембраны посредством диффузии. В гомеостазе контроль жидкости в этой области представляет собой баланс между гидростатическим давлением в капиллярах, что стимулирует выход жидкости в интерстициальное пространство, и осмотическим давлением крови, которая осуществляет возврат жидкости обратно [40]. Также фильтрация жидкости ограничена относительно жесткой непроницаемостью капиллярного эндотелия и активным транспортом натрия. Вместе с тем легкие имеют развитую систему лимфатических сосудов, осуществляющих возврат оставшейся интерстициальной жидкости в системный кровоток [41]. Кардиогенный отек легких возникает в результате несоответствия эффективности работы ЛЖ потребностям организма. Посредством механизма Франка-Старлинга происходит увеличение ударного объема, однако ЛЖ при этом остается перегруженным. При дальнейшем увеличении преднагрузки происходит ослабление насосной функции ЛЖ, что является причиной вторичной перегрузки объемом и ретроградного увеличения давления в малом круге кровообращения, приводящего к трансудации жидкости в легочный интерстиций и альвеолярное пространство, что вызывает увеличение внутрилегочного гидростатического давления жидкости, тем самым генерируя отек. Кардиогенный отек легких является результатом дисбаланса фильтрации и накопления жидкости в легочном интерстиции и альвеолярном пространстве [42].

Выделяется 3 этапа: венозный застой в легких — интерстициальный отек легких — альвеолярный отек легких [43]. При интерстициальном отеке жидкость не распространяется за пределы перибронхиального пространства, при альвеолярном — жидкость содержит большое количество белка и, проникая в альвеолы, перемешивается с выдыхаемым воздухом, образуя пену, заполняющую дыхательные пути. Прогрессирующая перегрузка объемом, АГ, острая вазоконстрикция — наиболее распространенные причины отека легких при ОСН. Острая вазоконстрикция приводит к централизации и перераспределению объема венозного кровотока в легких с дополнительным повышением объема ЛЖ, приводящим к стремительному увеличению давления наполнения ЛЖ, выраженной венозной легочной гипертензии и в итоге — к быстрому отеку легких [41]. Ишемия миокарда потенцирует процесс путем дальнейшего увеличения

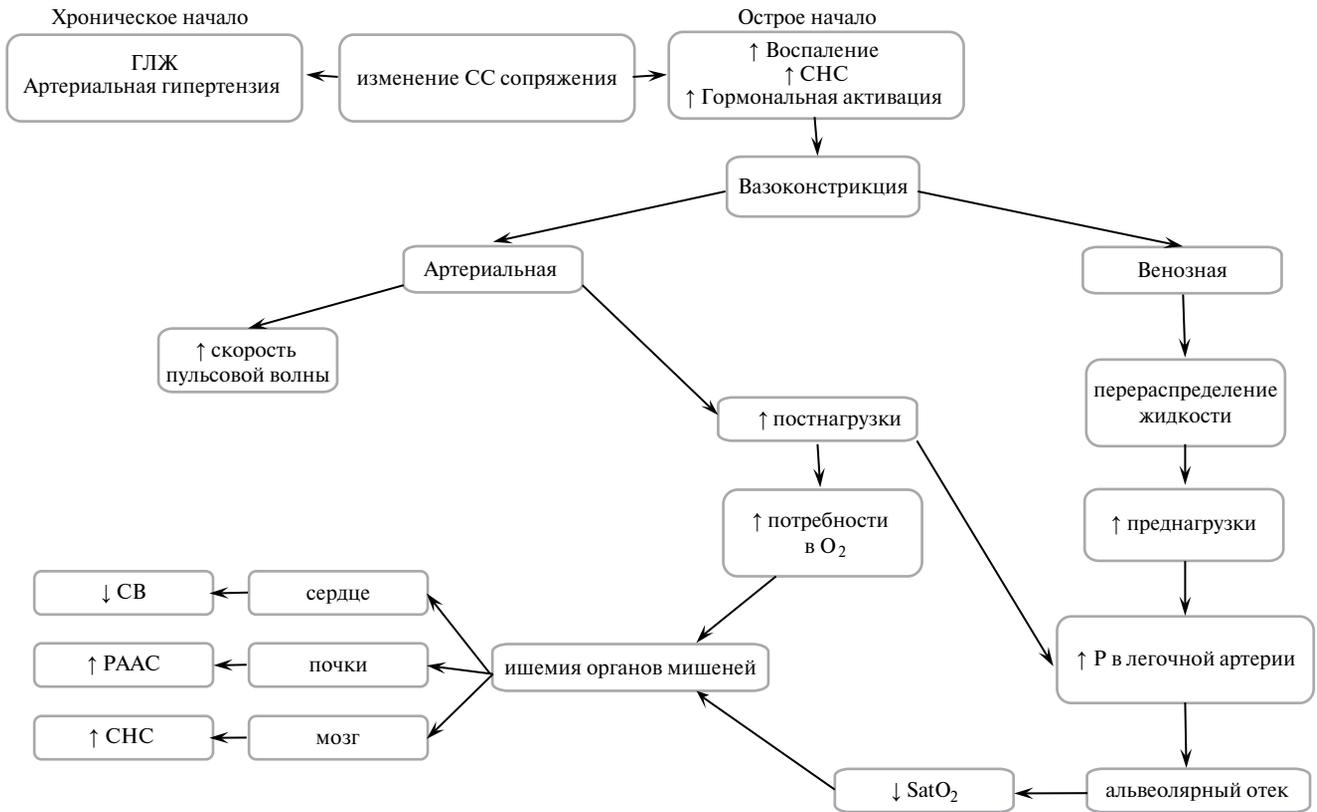


Рис. 2. Патофизиология гипертензивной ОСН.

диастолической дисфункции и приводит к снижению систолической функции. Низкий уровень альбумина, влияющий на снижение осмотического давления, также может способствовать развитию отека легких. Повреждение альвеоларно-капиллярного барьера, вызванное провоспалительными цитокинами и эндотелином, также играет немаловажную роль в отеке легких [44]. У больных с ОСН и отеком легких было продемонстрировано также увеличение концентрации в плазме сурфактанта белка В (SP-B), малого протеина с коротким периодом полувыведения, находящегося, как правило, в альвеоларном пространстве. Уровень этого белка оставался повышенным в течение минимум 3 суток после нормализации АД и устранения перегрузки объемом, которые приводили к значительным альвеоларно-капиллярным структурным повреждениям [45].

Гипертензивная ОСН

При гипертензивной ОСН происходит резкое перераспределение жидкости, вызывая нарушение сердечно-сосудистого сопряжения. Острые изменения эластичности сосудов, вазоконстрикция и изменение скорости пульсовой волны приводят к увеличению работы сердца и способствуют декомпенсации функции ЛЖ с сопутствующей субэндокардиальной ишемией и поражением органов-мишеней. Выделяют предрасполагающие факторы: нейрогормональ-

ная активность, невосприимчивость оксида азота, артериальная жесткость и физиологические стрессорные факторы: симпатический “всплеск” (гиперактивация симпатической системы), перегрузка объемом, физическая нагрузка. Все эпизоды гипертензивной ОСН сопровождаются увеличением конечного диастолического давления ЛЖ (рис. 2). Гипертензивная ОСН является отдельной подгруппой, где основной патофизиологической точкой приложения является увеличение постнагрузки [46]. В совокупности эти эффекты приводят к перераспределению объема со сдвигом жидкости из висцеральных и периферических сосудов в систему малого круга кровообращения. Гипертензивная ОСН характеризуется быстрым началом проявления симптомов (появление одышки) у пациентов с систолическим АД 140-160 мм рт.ст., большая часть которых имеет в анамнезе плохо контролируемую хроническую АГ [47].

Сердечно-сосудистое сопряжение. В то время как такие факторы, как ишемия миокарда, ухудшение почечной функции, перегрузка объемом и хроническая обструктивная болезнь легких могут способствовать декомпенсации, первичным механизмом в патофизиологии при гипертензивной ОСН является значимое нарушение сердечно-сосудистого сопряжения.

Сердечно-сосудистое сопряжение характеризует отношение (взаимосвязь) между сердцем и сосудис-

той системой в физиологическом и патологическом состоянии. Нормальное взаимодействие сердечно-сосудистой системы требует выполнение двух условий: (1) транспорт крови к жизненно важным органам и периферии; (2) буфер высокого систолического АД при поддержании диастолического кровотока. Модель, описываемая Sunagawa, et al., характеризует сердечно-сосудистую систему как взаимодействие эластичных камер, где артериальная эластичность (E_a) и конечная систолическая жесткость ЛЖ (E_{es}) работают как конкурентные силы, реагирующие на изменение объема [48].

Эти значения могут быть получены из кривой давление-объем, с E_{es} , как отношение конечного систолического АД к конечному систолическому объему и E_a , как отношение конечного систолического АД к конечному диастолическому объему. Диапазоны соотношения E_a/E_{es} в норме колеблются от 0,6 до 1,0, что представляет собой точку, где сократимость и эффективность работы сердца оптимизированы для эффективного системного кровотока. Разобщение происходит, когда возникает дисбаланс в системе в основном за счет повышения сосудистой жесткости [48].

Хроническая АГ, а также другие состояния — такие, как хроническая болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет могут способствовать повышению сосудистой жесткости. Система с повышенным соотношением E_a к E_{es} склонна к гемодинамической нестабильности и снижению сердечного резерва. При патологических состояниях, небольшое повышение пред- и постнагрузки меняют E_a , приводя к изменениям САД и повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Резкое увеличение конечного диастолического давления ЛЖ и резкое повышение постнагрузки, приводят к изменению соотношения давление-объем, что является особенно важным фактором в гипертензивной ОСН, так как сердце не способно достаточно увеличивать давление ЛЖ, для соответствующего сосудистого сопротивления и поддержания адекватного объема [49].

Центральное и периферическое АД. Ключом к пониманию патофизиологии гипертензивной ОСН является изменение центрального артериального, периферического артериального и желудочкового давления. С возрастом отмечается прогрессирование потери сосудистой эластичности. Эластичность теряется как в магистральных сосудах, так и на периферии. По мере того как снижается эластичность аорты, она теряет способность функционировать в качестве конденсатора, уменьшает систолическую нагрузку ЛЖ, перераспределяя ее во время диастолы. Это приводит к повышению ударной нагрузки, движущей быстрее и с большей силой к периферии. Скорость фронта ударной нагрузки известна как скорость пульсовой волны. В противоположность этому, перифе-

рические артериолы генерируют большую часть сопротивления кровотоку, поглощая и отражая ударную силу, встречающуюся во время систолы. Обратная ударная волна отражается по направлению к аорте. Как правило, эта отраженная волна достигает ЛЖ во время ранней диастолы, сразу после закрытия аортального клапана. С увеличением жесткости сосудов этот сигнал находит свое отражение раньше, достигнув ЛЖ во время поздней систолы [48]. В результате во время сокращения дополнительное (превышающее) усилие передается на желудочек, вызывая сопротивление выбросу из ЛЖ и укорачивая его время. При жестком ЛЖ эта избыточная сила (индекс прироста) увеличивает центральное давление в аорте, что приводит к резкому повышению конечно-диастолического АД в ЛЖ с регургитацией из сердца в малый круг кровообращения. Таким образом, повышение конечной жесткости миокарда ЛЖ, увеличение постнагрузки создают механический барьер для сократительной функции, усугубляя дисбаланс в отношении сердечно-сосудистого сопряжения и создавая условия для развития гипертензивной ОСН.

Механизмы вазоконстрикции. Чрезмерная постнагрузка имеет решающее значение для начала гипертензивной ОСН, вызывая эпизод острой вазоконстрикции. Острой вазоконстрикции может способствовать ряд факторов, но несколько специфических механизмов представляются особенно важными. В качестве ключевых провоцирующих факторов развития вазоспазма можно выделить: резкую симпатическую активацию, вызванную различными стимуляторами, включая гладкомышечную активацию от напряжения на стенку артерии, невосприимчивость барорецепторов артерий, злоупотребление симпатомиметическими веществами (например, кокаин или амфетамины), резкую отмену симпатолитических средств, а также психологический стресс или тревогу. Симпатическая стимуляция приводит к увеличению сократительной способности через активацию бета-адренергических рецепторов сердца и увеличению сопротивления периферических сосудов через активацию альфа-адренергических рецепторов сосудов. Дополнительные эффекты вазоконстрикции также могут быть опосредованы нейрогормональной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, где ангиотензин II и вазопрессин вызывают непосредственное сужение кровеносных сосудов [50]. Непосредственная дисфункция эндотелия может также резко изменить сосудистую восприимчивость за счет активации эндотелиального окислительного стресса, при этом высвобождение цитокинов генерирует активные формы кислорода, которые непосредственно способствуют удалению оксида азота (NO), ограничивая, тем самым, возможность вазодилатации. Эти эффекты имеют системный характер, вклю-

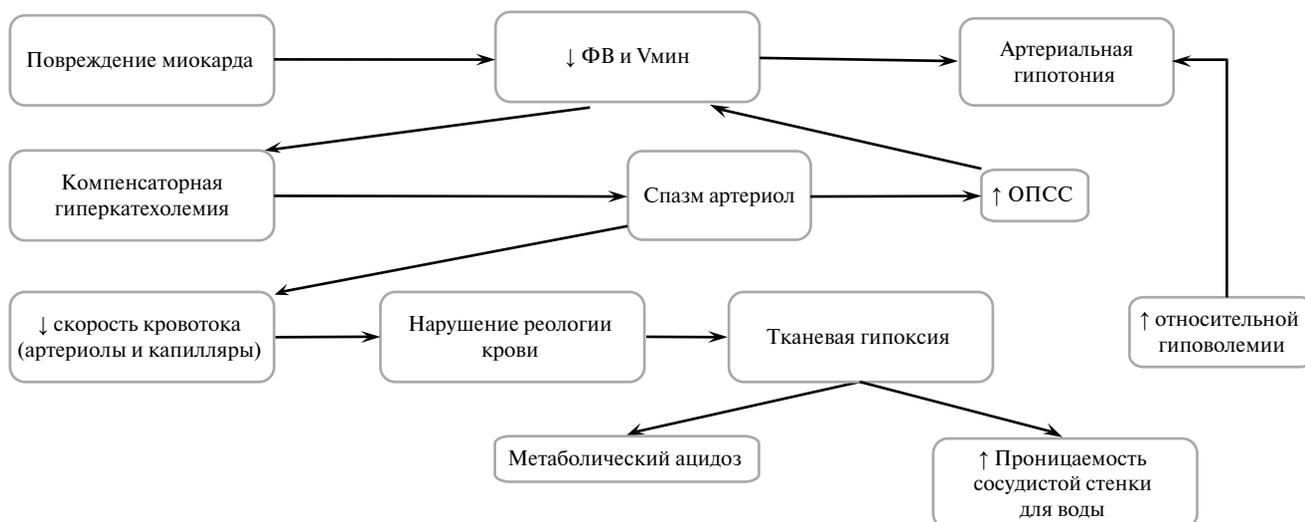


Рис. 3. Патофизиология кардиогенного шока.

чая как артериальные, так и венозные сосуды, способствуют повышению мобилизации центрального объема крови [51]. Этот механизм сочетается с современным патофизиологическим пониманием гемодинамических нарушений, где увеличение давления в легочной артерии может наблюдаться за несколько дней-недель до эпизода ОН. В исследовании, оценивающем корреляцию воспаления и снижения сосудистого сопряжения продемонстрирована линейная связь между маркерами воспаления (особенно С-реактивного белка) и степенью повышения жесткости артерий [52]. Таким образом, отек легких при гипертензивной ОН возникает в результате резкого перераспределения существующей жидкости из висцерального и центрального кровообращения в систему легочной артерии, а не вследствие увеличения объема [53].

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок можно определить как состояние системной гипоперфузии тканей в ответ на острую неспособность сердечной мышцы обеспечивать выброс, адекватный потребностям организма (рис. 3). Наиболее частой причиной шока является поражение сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда. Чуть реже встречаются желудочковые или суправентрикулярные аритмии, вызывающие снижение сердечного выброса, миокардиальная недостаточность при сепсисе, разрыв сухожильных хорд или клапана при эндокардите, острый миокардит, разрыв или тромбоз протеза клапана, выраженный, остро возникший аортальный или митральный стеноз, выраженная, остро возникшая аортальная или митральная недостаточность, разрыв межжелудочковой перегородки. В зависимости от причины возможны разные патогенетические варианты кардиогенного шока: рефлекторный шок (нарушения сосу-

дистого тонуса, вызванные рефлекторными реакциями), аритмогенный шок (связан с возникновением нарушений ритма сердца), истинный кардиогенный шок (нарушение сократительной функции миокарда), ареактивный шок (кардиогенный шок, не поддающийся лекарственной терапии). В данном разделе мы не будем подробно останавливаться на патофизиологии кардиогенного шока, потому как она сложна, выходит за рамки патогенеза ОН и требует отдельного рассмотрения.

Острая правожелудочковая СН

Патофизиология правожелудочковой недостаточности обусловлена особенностями анатомии и геометрии правого желудочка (ПЖ): тонкой стенкой серповидной формы, на которую легко влияют колебания внутригрудного давления. ПЖ чувствителен к нарушениям при относительно небольшом увеличении постнагрузки, недостаточность ПЖ может возникнуть и при нормальном давлении наполнения. В условиях повышения нагрузок тонкая стенка ПЖ быстро растягивается и натяжение ее значительно увеличивается, что приводит к повышенному потреблению кислорода и ишемии; снижение систолической функции и увеличение конечного диастолического объема приводят к еще большему напряжению стенки ПЖ. У большинства пациентов перикард способен сдерживать расширение ПЖ (часто за счет ЛЖ), в итоге уменьшая выброс из ЛЖ [41]. Острая перегрузка ПЖ (например, вследствие тампонады, тромбоэмболии легочной артерии, острых клапанных патологий) препятствует надлежащему наполнению ЛЖ, что приводит к снижению сердечного выброса. Это, в свою очередь, приводит к гипоксемии и снижению перфузии ПЖ, вследствие чего усугубляется его дисфункция, возникает порочный круг, что может быстро привести к гибели пациента [54]. Поэтому

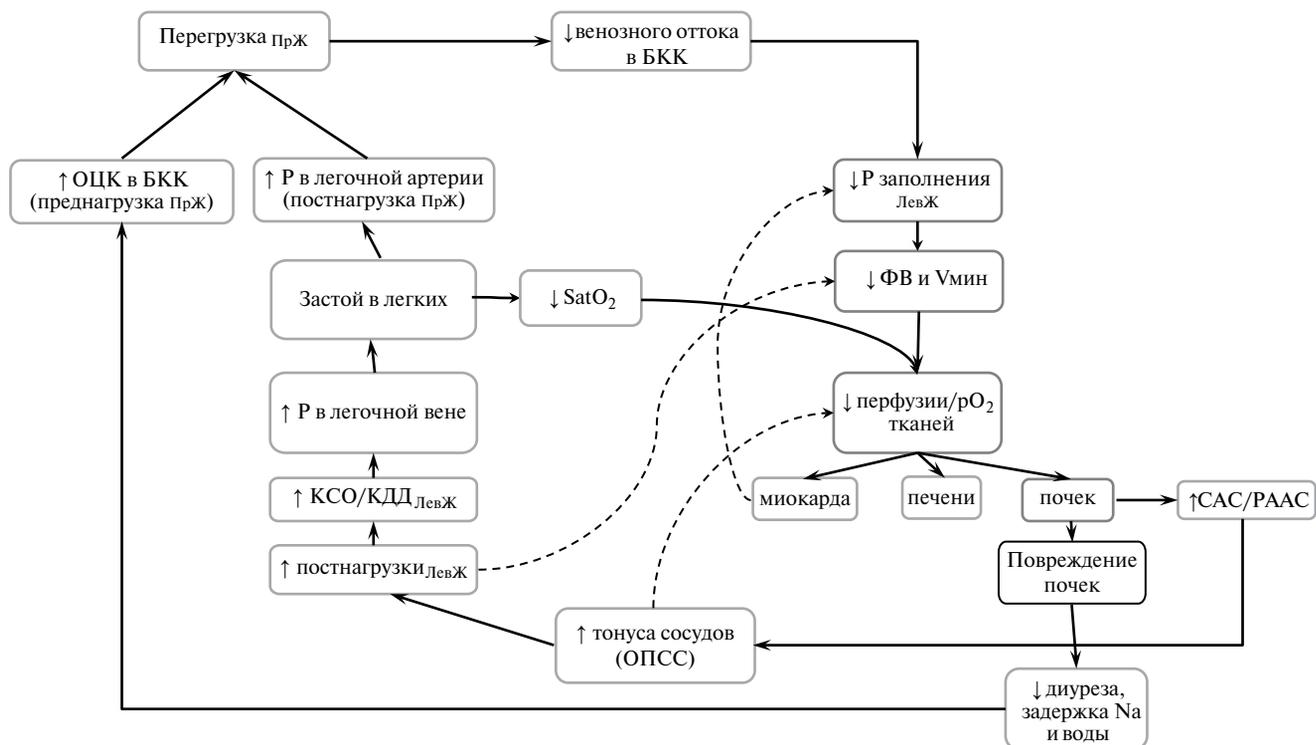


Рис. 4. Патофизиология правожелудочковой ОЖН.

регуляторная роль ПЖ имеет большую значимость (рис. 4). Несмотря на трудности, связанные с изучением расстройств ПЖ, уже есть существенные данные как популяционных, так и когортных исследований, определяющие прогностическую значимость острой недостаточности ПЖ. Аналогично левому, дисфункция ПЖ ассоциируется с повышением смертности [55].

Заключение

СН является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и вполне вероятно, что ее распространенность будет расти в течение следующих нескольких десятилетий. Несмотря на успехи в лечении СН, инвалидизация и смертность по причине СН остаются неприемлемо высокими. Патофизиология

ОЖН состоит из каскада механизмов, которые, начиная с молекулярного уровня взаимодействия, выстраивают гемодинамический и гуморальный ответ в попытке восстановить нормальную тканевую перфузию. Механизмы эти являются сложными и до конца неясными. Безусловно, углубление нашего понимания этих механизмов приведет к лучшей оценке клинической картины и, тем самым, к появлению новых потенциальных терапевтических мишеней. В последнее время, наряду с нейрогуморальной и гемодинамической моделями, пристальное внимание уделяется механизмам внутриклеточной дезадаптации. Мы полагаем, что более точное представление этих механизмов в перспективе позволят дать основу для создания новой стратегии диагностики и лечения больных на ранних этапах заболевания.

Литература

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, et al. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68(3): 245-8.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128: 1-126.
4. Formiga F, Chivite D, Manito N, et al. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007; 120(2): 237-41.
5. Kazori A, Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014; 20: 1004-11.
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003; 24(5): 442-63.
7. Mc Murray JJ. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 362: 228-38.
8. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 932-7.
9. Mullens W, Abrahams Z, Skouri H, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 300-6.
10. Testani JM, Damman K. Venous congestion and renal function in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 599-601.
11. Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 5-8.
12. Núñez J, Minana G, Nunez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014; 19: 575-84.
13. Yan A, Yan R, Spinale FG, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12: 514-9.

14. Spinale FG, Coker ML, Bond BR, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res.* 2000; 46: 22-38.
15. Shirakabe A, Asai K, Hata N, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J.* 2010; 51: 404-10.
16. Sharma UC, Pokhareel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110: 3121-8.
17. Tarone G, Brancaccio M. Keep your heart in shape: molecular chaperone networks for treating heart failure. *Cardiovasc Res.* 2014; 102: 346-61.
18. Stammers AN, Susser SE, Hamm NC, et al. The regulation of sarco(endo)plasmic reticulum calcium-ATPases (SERCA). *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93(10): 843-54.
19. Shareef MA, Anwer LA, Poizat C. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure. *Eur J Pharmacol.* 2014; 724: 1-8.
20. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 57-70.
21. Levigne B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323: 236-41.
22. Łukaszyk E, Małyżko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact. *Adv Med Sci.* 2015; 60(2): 335-41.
23. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med.* 2014; 8(6): 841-54.
24. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem.* 2016; 73: 29-64.
25. Januzzi JL. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Investig Med.* 2013; 61: 950-5.
26. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 2005; 339: 321-8.
27. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 257-60.
28. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3434-41.
29. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 776-86.
30. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Jr, Boronat-Garcia M, et al. beta-trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 849-58.
31. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16: 49-54.
32. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(6): 556-61
33. Gnanaraj JF. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int.* 2013; 83: 384-91.
34. Lim SL, Lam CS, Segers VF, et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2015-60.
35. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 518-24.
36. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative/ *Eur Heart J.* 2010; 31: 703-11.
37. Schmider RE, Mitrovic V, Hengstenberg C, et al. Renal impairment and worsening of renal function in acute heart failure: can new therapies help? The potential role of serelaxin/ *Clin Res Cardiol.* 2015; 104: 621-31.
38. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)/ *Eur Heart J.* 2006; 27: 1216-22.
39. Parissis JT, Nikolaou M, Mebazaa A, et al. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(11): 1193-202.
40. Powell J, Graham D, O'Reilly S, et al. Acute pulmonary oedema. *Nurs Stand.* 2016; 30(23): 51-60.
41. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине, Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. Том 2: главы 21-37. М.: Логосфера, 2012. 650 с.: Перевод изд. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. ISBN 978-5-98657-029-7. Romero-Dapuzo C, Budini H, Cerpa F, et al. Pathophysiological Basis of Acute Respiratory Failure on Non-Invasive Mechanical Ventilation. *Open Respir Med J.* 2015; 9: 97-103.
42. Sánchez Marteles M, Urrutia A. Acute heart failure: acute cardiogenic pulmonary edema and cardiogenic shock. *Med Clin (Barc).* 2014; 142 Suppl 1: 14-9.
43. Piérard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2004; 351(16): 1627-34.
44. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, et al. Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. *Circulation.* 2004; 110(9): 1091-6.
45. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Fluid overload in acute heart failure — redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 165-9.
46. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005; 149: 209-16.
47. Ooi H, Chung W, Biolo A. Arterial stiffness and vascular load in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2008; 14: 31-6.
48. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4: 23-36.
49. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 11G-7G.
50. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"-Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 170-5.
51. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 969.
52. Viau DM, Sala-Mercado JA, Spranger M, et al. The pathophysiology of hypertensive acute heart failure. *Heart.* 2015; 101(23): 1861-7.
53. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2008; 36 Suppl. 1: S57-65.
54. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3452-62.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-3 СТАДИИ: СОВРЕМЕННАЯ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тарловская Е. И.

В статье представлен обзор данных, касающихся проблем лечения кардиологических пациентов с 1-3 стадиями хронической болезни почек (ХБП). Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до начала терапии должна быть оценена функция почек, что способствует более своевременной диагностике ХБП. Практическим врачам следует помнить, что пациенты с 3 стадией ХБП нуждаются в специфической нефропротекции. На всех этапах заболевания оптимальными нефропротекторами являются ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)). Приведены данные исследований, свидетельствующие, что нефропротективный эффект БРА зависит от дозы препаратов, которые в этой ситуации должны применяться в максимально переносимой дозе, а не в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей целевое АД. Показано, что сочетание иАПФ и БРА со статинами усиливает кардио-ренальную защиту в результате синергии нефропротекторных эффектов статинов и ингибиторов РАС.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 65–71
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-65-71>

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, нефропротекция, блокаторы рецепторов ангиотензина, валсартан, розувастатин.

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, и.о. заведующего кафедрой внутренних болезней.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.08.2016

Рецензия получена 02.08.2016

Принята к публикации 08.08.2016

CARDIOVASCULAR PATIENT WITH STAGE 1-3 CHRONIC KIDNEY DISEASE: CONTEMPORARY CARDIO-NEPHROPROTECTION IN REAL CLINICAL PRACTICE

Tarlovskaia E. I.

The article provides a review of data on cardiovascular patients' treatment, with 1-3 grades of chronic kidney disease (CKD). It is shown that for cardiovascular patients the function of kidneys must be assessed before beginning of treatment, which is important for on-time diagnostics of CKD. Practitioners must remember that patients with the 3rd grade of CKD require specific nephroprotection. On all stages of the disease optimal nephroprotectors are inhibitors of renin-angiotensin system (RAS) (blockers of angiotensin receptors (ARB) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)). The evidence provided for relation of ARBs nephroprotective effect with dosage, and that these drugs must be used in highest tolerated dosages, but not in minimal effective dosage that leads to normalization of BP. It is shown that combination of ACEi and ARBs with statins enhances cardiorenal

protection as a result of nephroprotective effects synergy of statins and RAS inhibitors.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 65–71
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-65-71>

Key words: chronic kidney disease, nephroprotection, angiotensin receptor blockers, valsartan, rosuvastatin.

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia.

В последнее время появляется все больше и больше данных о высокой распространенности хронической болезни почек (ХБП), сопоставимой с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) [1]. Эксперты оценивают ситуацию как “тихую эпидемию”. Например, по данным 2015г в США не менее 44,6 млн человек имеют ХБП [2]. Распространенность ХБП нарастает с увеличением возраста пациентов: у людей старше 60 лет распространенность ХБП более 25% (рис. 1) [2, 3]. По данным исследования ЭССЕ, в России среди больных артериальной гипертензией (АГ) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечено у 76,8% женщин и у 23,2% мужчин, более неблагоприятная ситуация наблюдается у больных АГ с мета-

болическим синдромом и СД [4]. Более 95% пациентов с ХБП — это пациенты с ХБП 1-3 стадий (рис. 2) [3]. Обычно таких пациентов наблюдают и лечат терапевты. Ранние стадии ХБП часто протекают бессимптомно и не всегда своевременно диагностируются. Влияет ли ХБП 1-3 стадии на прогноз пациентов? Данные многих исследований указывают на то, что СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² (стадия 3 ХБП) связана с повышенным риском смертности, сердечно-сосудистых заболеваний, переломов, остеопороза, инфекций, когнитивных нарушений, синдрома “хрупкости” (рис. 3) [5, 6]. Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с ХБП, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений

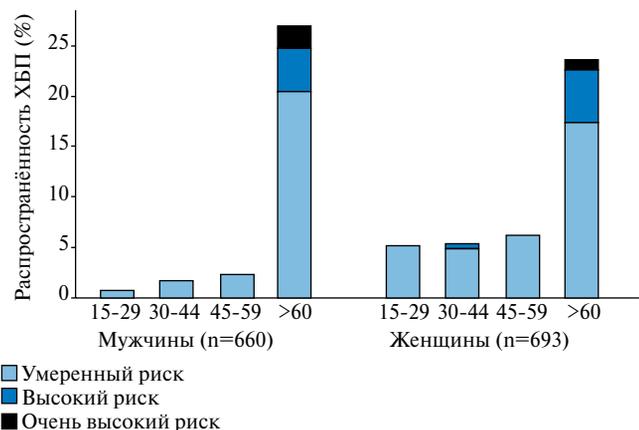


Рис. 1. Распространённость ХБП в зависимости от возраста и пола (Швейцария).

Примечание: Forni Ogna V, Ogna A, Ponte B, et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly.* 2016 May 6;146:w14313.

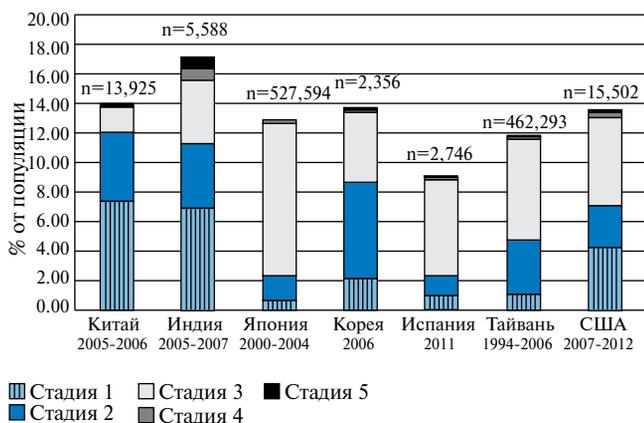


Рис. 2. Распространённость ХБП в зависимости от стадии.

Примечание: Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, et al. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Aug;11(8):491-502.

Характеристики	10-летний риск коронарной смерти или нефатального ИМ (95% ДИ), %		
	Все	Мужчины	Женщины
Возраст >40 лет	14,9 (14,6-15,3)	17,4 (16,9-17,9)	12,7 (12,3-13,1)
рСКФ G3a-G4	19,3 (18,8-19,8)	23,4 (22,6-24,2)	16,4 (15,8-17,0)
рСКФ G1-G2	9,7 (9,3-10,0)	12,0 (11,4-12,6)	6,7 (6,3-7,2)
Возраст >50 лет	17,3 (17,0-17,7)	20,2 (19,6-20,8)	14,8 (14,3-15,3)
рСКФ G3a-G4	19,9 (19,4-20,4)	24,3 (23,4-25,2)	16,9 (16,3-17,5)
рСКФ G1-G2	12,9 (12,4-13,4)	15,2 (14,5-16,0)	9,7 (9,0-10,5)
Возраст 40-50 лет	3,2 (2,9-3,6)	4,7 (4,2-5,4)	1,6 (1,2-2,0)
рСКФ G3a-G4	4,7 (3,7-6,0)	5,9 (4,3-8,1)	3,6 (2,5-5,3)
рСКФ G1-G2	3,0 (2,6-3,3)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (0,9-1,6)

Рис. 3. Риск коронарной смерти и нефатального ИМ в зависимости от возраста и СКФ*.

Примечание: * — данные 1 268 029 участников когортного исследования Alberta Kidney Disease Network. В исследование включались пациенты с сахарным диабетом, ИМ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с трансплантацией почки не включались.

Сокращения: рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ИМ — инфаркт миокарда.

в 25-100 раз выше, чем риск терминальной почечной недостаточности. ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ИБС по риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ХБП относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Согласно клиническим рекомендациям, тактика лечения пациентов с ХБП определяется стадией заболевания [7, 8]. У пациентов с 1-2 стадиями должна проводиться диагностика и лечение основного заболевания, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, ожирение, гипергликемия, низкая физическая активность). В 3 стадии к этим мерам должны быть добавлены оценка скорости прогрессирования (определение СКФ каждые 3 месяца), выявление и лечение осложнений, а также нефропротекция ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). Кроме того, рекомендуется избегать нефротоксичных препаратов и корректировать дозы лекарственных средств (рис. 4).

Безусловно нефропротективный эффект ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в какой-то степени связан с нормализацией АД у пациентов с АГ. В клинических рекомендациях 2014г [7] эксперты указали, что оптимальным уровнем систолического артериального давления (САД) для пациентов с ХБП является САД 120-129 мм рт.ст. Снижение САД менее 120 мм рт.ст. не рекомендовано.

Уровень САД 130-139 мм рт.ст. связан с повышением риска удвоения уровня креатинина в плазме крови или терминальной стадии почечной недостаточности при протеинурии более 1 г/24 ч.

Уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. связан с повышением риска (1) удвоения уровня креатинина в плазме крови, (2) терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (3) терминальной стадии почечной недостаточности.

Оптимальным уровнем диастолического АД (ДАД) для пациентов с ХБП является уровень 60-79 мм рт.ст. Снижение ДАД менее 60 мм рт.ст. не рекомендовано. ДАД ≥ 80 мм рт.ст. связано с повышением риска (1) удвоения уровня креатинина в плазме крови и развитием терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (2) терминальной стадии почечной недостаточности или смерти, (3) терминальной стадии почечной недостаточности.

Достижение целевого АД у больных ХБП является сложной задачей и обычно требует использования комбинированной терапии. Сочетание иАПФ либо БРА с тиазидными диуретиками в 1,5 раза увеличивает их антигипотензивный и антипротеинурический эффект. Для поздних стадий ХБП — 4-5 ст. — предпочтительно использование петлевых диуретиков [1].



ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- **Плавное** снижение АД^{1,2}
- Контроль АД в течение 24 ч при **1-кратном** приеме^{1,2}
- Прямая **органопротекция**, не связанная со снижением АД^{3,4}
- Лучшая **приверженность** к лечению среди всех АГП⁵



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НА ВСЕХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА⁴

ИБС (перенесенный инфаркт миокарда)⁶

Общая смертность



Хроническая сердечная недостаточность⁷

Общая смертность



реклама

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Валз. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Валз Н. 3. Карпов Ю.А. // Атмосфера. Новости кардиологии 2012, 2:27-31. 4. Карпов Ю.А. // Атмосфера. Новости кардиологии 2014, 2:52-56. 5. Mancia G. et al. // Journal of Hypertension 2011, 29:1012-1018. 6. Pfeffer M. et al. // N Engl J Med 2003, 349:1893-906. 7. Cohn JN et al. // N Engl J Med 2001, 345 [23]:1667-1675.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ ЛСР-001773/09, ЛП-003332, ЛСР-002882/09, ЛП-003083. RU.VAL.16.05.02

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: [495] 644-44-14, www.actavis.ru



Стадия	СКФ мл/мин/1,73 м ²	Рекомендуемые мероприятия
1	90 и более	Диагностика и лечение основного заболевания, замедление темпов снижения СКФ, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, курение, ожирение, гипергликемия, низкая физическая активность)
2	60-89	
3	30-59	+ оценка скорости прогрессирования (СКФ каждые 3 месяца) + выявление и лечение осложнений + ренопротекция: ИАПФ и/или БРА , избегать нефротоксичных препаратов, коррекция дозы ЛС
4	15-29	+ подготовка к заместительному лечению, консультация нефролога
5	Менее 15	Почечная заместительная терапия (диализ или трансплантация)

Рис. 4. Тактика ведения пациентов с ХБП в зависимости от стадии (K/DOQI, 2012).

Примечание: Kidney Disease — Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplement. 2013;3:150.

Уровень АД, при котором следует начинать антигипертензивную терапию, зависит от степени альбуминурии. Взрослых пациентов с СД и без СД с ХБП и экскрецией альбумина <30 мг/24 часа, имеющих САД >140 мм рт.ст. и ДАД >90 мм рт.ст. рекомендуется лечить антигипертензивными препаратами, для достижения САД ≤140 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. (1B).

Взрослых пациентов с СД и без СД с ХБП и экскрецией альбумина ≥30 мг/24 ч, имеющих САД >130 мм рт.ст. и ДАД >80 мм рт.ст. рекомендуется лечить антигипертензивными препаратами, для достижения САД ≤130 мм рт.ст. и ДАД ≤80 мм рт.ст. (2D).

Для пациентов с ХБП с СД и без СД с экскрецией альбумина >300 мг/24 часа рекомендуются БРА или иАПФ (1B). Последняя рекомендация подчеркивает выраженный антипротеинурический и нефропротективный эффект ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), который приводит к достоверному снижению скорости прогрессирования ХБП [1].

Российские рекомендации поддерживают точку зрения международных экспертов и также рекомендуют рассмотреть при наличии протеинурии или альбуминурии ≥30 мг/24 ч попытку снижения САД <130 мм рт.ст. при мониторинговании изменений СКФ (Пб В) [1].

Кроме того, в Российских рекомендациях также присутствует позиция, что блокаторы РАС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии (I A).

Таким образом, в настоящее время признано, что применение ингибиторов РАС является основным компонентом кардио-нефропротекции [1]. БРА и иАПФ обладают уникальными свойствами в этом отношении: механизмы нефропротекции ингибиторов РАС не ограничиваются снижением АД и влиянием на внутриклубочковую гемодинамику, эти препараты подавляют окислительный стресс, способствуют коррекции хронической гипоксии почки,

а также ингибируют аномальное отложение железа, активность ингибитора активации плазминогена 1 типа и инфильтрацию воспалительными клетками паренхимы почек [9-12].

Применение блокаторов РАС для нефропротекции имеет свои особенности [1]. Назначение блокаторов РАС пациентам с ХБП требует особой осторожности, если уровень калия >5,0 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или САД <90 мм рт.ст. В этом случае рекомендуется начинать лечение с минимальных доз и в дальнейшем титровать дозу на повышение до достижения целевых или максимально переносимых доз.

Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно только у больных в стационаре. Обязателен контроль проводимой терапии: определение сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после последнего повышения дозы, после чего — 1 раз в 4 месяца.

Надо учитывать, что при назначении блокаторов РАС следует ожидать некоторого снижения функции почек и повышения уровня калия. Эксперты рекомендуют терапию не менять, если креатинин повысится <50% от исходного и <226 мкмоль/л, рСКФ снизится до 25 мл/мин/1,73 м², уровень калия повысится ≤5,5 ммоль/л. Если уровень креатинина повысится на 50-100% от исходного, дозу блокатора РАС необходимо снизить в 2 раза.

При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, уровня креатинина >310 мкмоль/л, снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² ингибитор РАС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

Таким образом, у пациентов с выраженной почечной дисфункцией изменяется тактика назначения антигипертензивной терапии и ингибиторов РАС в частности. Если речь идет о пациенте с АГ, но без ХБП 3-5 стадий, то препараты обычно назначаются в средней или максимальной дозе, для того, чтобы

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
			>50	10-50	<10
иАПФ					
Каптоприл	6,25 мг х 3 р/сут.	50 мг х 3 р/сут.	100	75	50
Эналаприл	2,5 мг х 2 р/сут.	10-20 мг х 2 р/сут.	100	75-100	50
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут.	20-35 мг/сут.	100	50-75	25-50
Рамиприл	2,5 мг/сут.	5 мг/сут.	100	50-75	25-50
Трандолаприл	0,5 мг/сут.	4 мг/сут.	100	50-100	50
БРА			Коррекции дозы не требуется		
Кандесартан	4-8 мг/сут.	32 мг/сут.			
Валсартан	80 мг/сут.	320 мг/сут.			
Лозартан	50 мг/сут.	150 мг/сут.			
Бета-блокаторы					
Бисопролол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	75	50
Карведилол	3,125 мг х 2 р/сут.	25-50 мг х 2 р/сут.	Коррекции дозы не требуется		
Метопролол (CR/XL)	12,5-25 мг/сут.	200 мг/сут.			
Небиволол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Эплеренон	25 мг/сут.	50 мг/сут.	Не показан при СКФ <50 мл/мин/1,73 м ²		
Спиронолактон	25 мг/сут.	25-50мг/сут.	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²		

Рис. 5. Дозирование препаратов с коррекцией по СКФ.

Примечание: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 7–37.

в короткие сроки достичь целевого уровня АД. Для пациента с ХБП необходимо, начиная с минимальной дозы, дойти до максимально переносимой, так как органопротективный эффект ингибиторов РАС является дозозависимым.

Многие клинические исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы РАС обеспечивают нефропротекцию независимо от снижения АД. Например, в пилотном исследовании Weinberg AJ, et al., пациентам с тяжелой протеинурией назначали возрастающие дозы кандесартана до 96 мг/кг/день, что гораздо выше доз, которые зарегистрированы и которые приняты в клинической практике [13]. Протеинурия снижалась пропорционально возрастанию дозы, по всему диапазону доз, хотя АД не продолжало снижаться при превышении максимальной рекомендованной дозы 32 мг/сут. Кандесартан в этом исследовании хорошо переносился без серьезных побочных эффектов, связанных с лекарственным препаратом.

Исследование Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) было специально проведено для того, чтобы определить, будет ли титрование беназеприла (от 10 до 40 мг) или лозартана (от 50 до 200 мг) до оптимальных антипротеинурических доз безопасно улучшать почечные исходы при хронической почечной недостаточности (ХПН). Медиана наблюдения составила 3,7 лет. Основной конечной точкой исследования было удвоение уровня креатинина сыворотки, развитие терминальной стадии ХПН или смерть. В этом исследовании было показано, что

оптимальные антипротеинурические дозировки беназеприла и лозартана, при сравнимом контроле АД, способствуют более выраженному снижению протеинурии, замедлению скорости снижения почечной функции по сравнению с их обычными дозами. Не было никаких существенных различий по общей частоте серьезных неблагоприятных событий между группами пациентов, которые получали обычные и оптимальные дозировки. Сделан вывод о том, что титрация на повышение доз ингибиторов РАС до достижения антипротеинурического эффекта дает дополнительные преимущества в отношении почечных исходов у пациентов, не страдающих СД и имеющих протеинурию и почечную недостаточность [14].

Валсартан также интенсивно изучался в отношении зависимости нефропротекторного эффекта от дозы препарата. В эксперименте, представляющем модель сахарного диабета 2 типа в сочетании с АГ, использовались различные дозы валсартана (4-160 мг/кг/день) в течение 8 недель. Никакого дополнительного снижения АД не наблюдалось при дозе выше 120 мг/кг/день. В отличие от этого, протеинурия снижалась пропорционально увеличению дозы, без признаков какого-либо “потолка”. По мнению авторов, очевидно, что нефропротекция — это самостоятельный эффект валсартана, мало зависящий от снижения АД [15].

В клинических исследованиях также показан возрастающий нефропротективный эффект валсартана при повышении дозы препарата. Максимальный антиальбуминурический эффект наблюдался

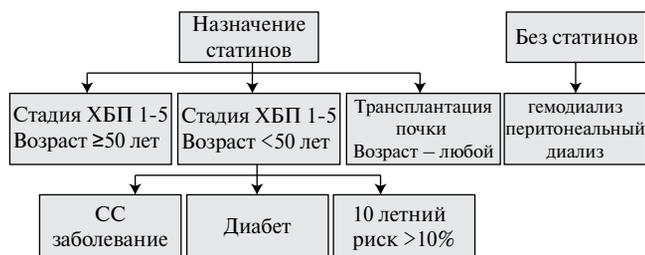


Рис. 6. Алгоритм снижения холестерина у больных ХБП (адаптировано по: Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2014;160(3):182-9. doi:10.7326/M13-2453).

Статин	рСКФ G1-G2	рСКФ G3a-G5, включая пациентов на диализе или после трансплантации почки
Ловастатин	Все рекомендованные дозы	Нет данных
Флувастатин	Все рекомендованные дозы	80†
Аторвастатин	Все рекомендованные дозы	20‡
Розувастатин	Все рекомендованные дозы	10§
Симвастатин/эзетимиб	Все рекомендованные дозы	20/10
Правастатин	Все рекомендованные дозы	40
Симвастатин	Все рекомендованные дозы	40
Питавастатин	Все рекомендованные дозы	2

Рис. 7. Рекомендованные дозы статинов для пациентов с ХБП*.

Примечание: * — все дозы в мг. Циклоспорин ингибирует метаболизм отдельных статинов, тем самым повышая их уровень в крови, † — на основании данных исследования Lescol In Renal Transplantation, ‡ — на основании данных исследования Die Deutsche Dialyse, § — на основании данных исследования Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events, || — на основании данных исследования Heart and Renal Protection.

Сокращение: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

при применении доз 320 и 640 мг/сут [16, 17]. По данным исследования MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL), антипротеинурический эффект валсартана является АД-независимым, так как в этом исследовании он снижал альбуминурию у нормотензивных пациентов и был значимо более эффективным в этом отношении, чем амлодипин при одном и том же уровне снижения АД [18]. “Высокие” дозы валсартана в этих исследованиях хорошо переносились, не было отмен препарата, связанных с увеличением побочных эффектов, в том числе гипотензии и гиперкалиемии. По мнению Hollenberg NK, по крайней мере, при СД 2 типа высокие дозы валсартана в большей степени необходимы для оптимизации защиты органов мишеней, чем для контроля АД [17]. Преимуществом валсартана у кардиологических больных с ХБП также является его доказанная эффективность на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума — не только у больных АГ, но и у больных АГ с сопутствующей ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и ХСН. Причем и у этих больных рекомендуется применение высоких доз валсартана — 320 мг.

Таким образом, практически во всех исследованиях, отдельно оценивающих нефропротекторный и антигипертензивный эффекты ингибиторов РАС было показано, что нефропротекция является самостоятельным эффектом, который возрастает пропорционально увеличению дозы препарата [19].

Дозы ингибиторов РАС в зависимости от стадии ХБП представлены на рисунке 5 [1].

В последнее время стало известно, что нефропротективные эффекты ингибиторов РАС и, в частности, валсартана, по данным экспериментальных и клинических исследований, потенцируют статины [20-22]. Так, в эксперименте показано, что комбинация валсартана с аторвастатином обладает значимо большим нефропротективным эффектом, чем каждый препарат отдельно [22]. В клиническом исследовании, включавшем 200 пациентов с кардиоренальным синдромом II типа было показано, что терапия в течение 2 лет валсартаном в комбинации с аторвастатином обладает не только выраженным нефропротективным эффектом (снижение уровня креатинина, альбуминурии), но и кардиопротективным действием (повышение фракции выброса левого желудочка, снижение уровня натрий-уретического пептида) [21].

Статины в настоящее время расцениваются не только как гиполипидемические препараты, но и как лекарственные средства с нефропротективным эффектом [23]. Во вторичном анализе исследования JUPITER было показано, что розувастатин эффективно снижает первичную комбинированную точку (в сочетании с общей смертностью и риском тромбозов) у пациентов с ХБП и является безопасным для этой категории пациентов [24]. Основными механизмами нефропротекции статинов считают предотвращение вызванного контрастом апоптоза клеток почечного эпителия, противовоспалительный эффект, антиокислительный эффект, антифибротический эффект препаратов [25-27]. Назначение статинов рекомендуется большинству пациентов с ХБП (рис. 6) [5]. Значительно изменилась тактика назначения статинов пациентам с ХБП. Вместо “титрования к цели” предлагается вариант “назначил и забыл”. То есть, рекомендованы определенные дозы препаратов, которые являются эффективными и безопасными при ХБП (рис. 7). Авторы рекомендаций считают, что эта тактика обладает следующими потенциальными преимуществами: простота, более низкое потребление ресурсов (за счет ненужного тестирования уровня холестерина и высоких доз статинов), а также снижение риска развития побочных эффектов (в связи с более низкими дозами) [5]. Кроме того, статины рекомендованы для предотвращения острой почечной травмы при проведении контрастных исследований. Розувастатин с этой целью рекомендуют применять в дозах 20-40 мг до и после исследования [28, 29].

Заключение

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до начала терапии должна быть оценена функция почек (СКФ, альбуминурия), что будет способствовать более своевременной диагностике ХБП. Практическим врачам следует помнить, что пациенты с 3 стадией ХБП нуждаются в специфической нефропротекции. На этом этапе заболевания оптимальными нефропротекторами являются ингибиторы РАС (БРА и иАПФ), причем для отдельных

БРА (валсартан, кандесартан, лозартан) не требуется коррекция дозы в зависимости от СКФ. Нефропротективный эффект сартанов зависит от дозы препаратов, которые в этой ситуации должны применяться в максимально переносимой дозе, а не в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей целевое АД. Сочетание иАПФ и БРА со статинами усиливает кардио-ренальную защиту в результате синергии нефропротекторных эффектов статинов и ингибиторов РАС.

Литература

1. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioprotection. *Russ J Cardiol* 2014, 8 (112): 7-37. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014, 8 (112): 7-37).
2. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, et al. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Aug; 11(8): 491-502.
3. Forni O.V, Ogna A, Ponte B. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly*. 2016 May 6; 146: w14313
4. Oschepkova EV, Dolgushchev JA, Zhernakova YuV. The Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to epidemiological studies ESSE-RF). *Systemic hypertension*. 2015; 12 (3): 19-24. Russian (Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 19-24).
5. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline *Ann Intern Med*. 2014; 160(3): 182-9.
6. Mahmoodi BK. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1649-61.
7. Chronic kidney disease (partial update) Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline 182 Methods, evidence and recommendations July 2014*.
8. Kidney Disease — Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement*. 2013; 3: 150.
9. Miyata T. Novel mechanisms and therapeutic options in diabetic nephropathy. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Apr; 119 (4): 261-4.
10. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 801348.
11. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982): 2047-56.
12. Kobori H, Mori H, Masaki T, et al. Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(17): 3033-42.
13. Weinberg AJ, Zappe DH, Ashton M, et al. Safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: A pilot study. *American journal of nephrology*, 2004 vol: 24, N, 3pp: 340-5.
14. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun; 18(6): 1889-98.
15. Miyata T, van Ypersele C. Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006, Volume 21, Issue 4 Pp. 846-9.
16. Weir MR, Hollenberg NK, Remuzzi G, et al. Varying patterns of the antihypertensive and antialbuminuric response to higher doses of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in albuminuric hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *J Hypertens*. 2011 Oct; 29 (10): 2031-7.
17. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007 Sep; 25(9): 1921-6.
18. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002 Aug 6; 106(6): 672-8.
19. Blacklock CL, Hirst JA, Taylor KS, et al. Evidence for a dose effect of renin-angiotensin system inhibition on progression of microalbuminuria in Type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2011 Oct; 28(10): 1182-7.
20. Krämer S. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangiolipid glomerulosclerosis *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F801-F811.
21. Peng DF, Tang SY, Hu YJ, et al. Comparison of valsartan and benazepril when combined with atorvastatin in protecting patients with early cardio-renal syndrome (CRS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr; 19(7): 1264-71.
22. Tang SY, Peng DF, Hu YJ, et al. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(5): 759-66.
23. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Feb 20. pii: S0272-6386(16)00132-3.
24. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Robert J. Glynn Efficacy of Rosuvastatin Among Men and Women With Moderate Chronic Kidney Disease and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 55, Issue 12, Pages 1266-73.
25. Quintavalle C, Fiore D, de Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 2012; vol. 126, no. 25, pp. 3008-3016.
26. Li H, Li X, Ma H, et al. Atorvastatin combining with probucol: a new way to reduce serum uric acid level during perioperative period of interventional procedure. *Scientific World Journal* 2014; Article ID 565367, 6.
27. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *American Journal of Medicine* 2005; 118, (8) .843-9.
28. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2014) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.*, 35(35): 2383-431.
29. Han Y, Zhu G, Han L. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll* . 2014 Jan 7-14; 63(1): 62-70.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: ФОКУС НА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Шишкова В. Н.

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности, подходы к профилактике атеротромботических осложнений. Рассматриваются вопросы резистентности к антиагрегационным препаратам и возможные пути ее преодоления. Данные приводятся с позиции доказательной медицины.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, атеротромбоз, инсулинорезистентность, гипергликемия, клопидогрел, аспирин, клопидогрел.

ГУ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва, Россия.

Шишкова В. Н. — к.м.н., с.н.с., эндокринолог, отдел нейрореабилитации.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 veronika-1306@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ГИ — гиперинсулинемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СНС — симпатическая нервная система, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЦОГ — циклооксигеназа.

Рукопись получена 02.08.2016

Рецензия получена 03.08.2016

Принята к публикации 10.08.2016

MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT IN OBESITY AND INSULIN RESISTANCE: FOCUS ON ATHEROTHROMBOSIS

Shishkova V. N.

Article takes into consideration pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance, approaches to atherothrombotic complications prevention. The issues of resistance to antiplatelet drugs are considered and possible ways for its overcome. The data is evidence based.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-72-78>

Key words: obesity, diabetes, atherothrombosis, insulin resistance, hyperglycemia, clopidogrel, aspirin, clonidine.

SI Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, около 1,7 млрд человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. К 2025г, по прогнозам экспертов, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза [1, 2]. В связи с этим ожирение было признано ВОЗ новой неинфекционной эпидемией. Ожирение, являясь наиболее важной междисциплинарной медицинской проблемой, служит одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа (СД), повышения артериального давления (АД), гиперлипидемии и атеротромбоза. Каждое из этих состояний и, тем более, их сочетание значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений — мозгового инсульта и/или инфаркта миокарда [3, 4] (рис. 1). Наиболее часто эти нарушения встречаются при избыточном отложении жира именно в абдоминальной области. Поэтому абдоминальный тип ожирения был признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [4].

В последние десятилетия ученые стали рассматривать различные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточным весом,

в комплексе и высказывать предположения об общности этих процессов. В 60-е годы прошлого столетия делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических заболеваний и СД 2 типа. В 1988г американский ученый G Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию понятием “синдром X”, впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие метаболический синдром (МС). Таким образом, МС — это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, потенцирующая раннее развитие атеросклероза и его осложнений [5].

В настоящий момент существуют 5 групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами ВНОК, также были разработаны и опубликованы критерии МС. Наличие у пациента центрального

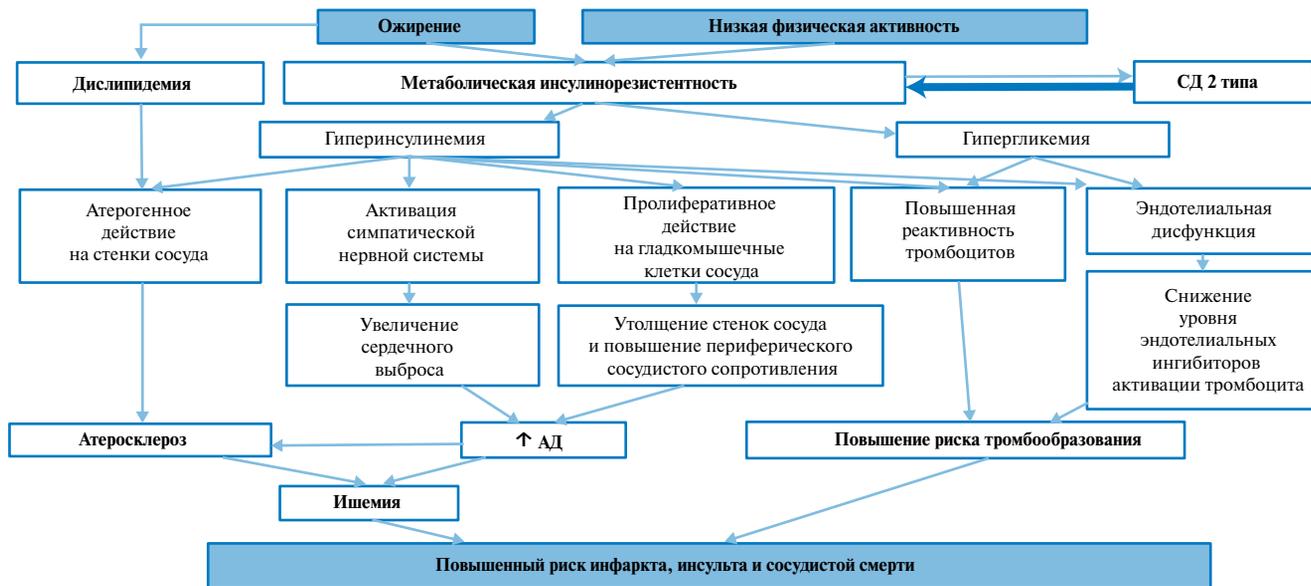


Рис. 1. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении.

ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС (табл. 1) [4].

Инсулинорезистентность — патогенез атеросклероза, АГ, атеротромбоза и СД

Согласно современным представлениям ключевым звеном патогенеза МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР — это нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы клетками, которые сопровождается целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема богатой жиром пищи.

Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2 типа, декомпенсированного СД типа 1, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при таких заболеваниях, как гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома.

Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [6].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у больных СД типа 2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома

Абдоминальное ожирение	объем талии >94 см мужчины >80 см женщины
Гликемия натощак	>5,6 ммоль/л
АД	≥130/85 мм рт.ст.
ЛПВП	<1,03 ммоль/л мужчины <1,29 ммоль/л женщины
Триглицериды	>1,69 ммоль/л

инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты) и, прежде всего, у них нарушается транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы ГЛЮТ-4. Но также могут быть генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3 киназы, также были обнаружены нарушения экспрессии других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы, жирных кислот и др. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2 типа) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет в начале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой — способствует развитию метаболических, гемодинамических, протромботических и органных нарушений, приводящих, в конечном итоге, к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [7].

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных тканях. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидолитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), а также синтезом факторов свертываемости крови и фибриногена.

В целом, ИР — это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянно сопутствующим изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни, сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают “работать” на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, прогрессирующему атеротромбозу, АГ и СД 2 типа [5].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15000 человек, которые позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств тому, что ГИ является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2 типа [8]. В последние годы это подтверждено и у больных с СД типа 2. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R. Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза, как у лиц без СД, так и у больных СД 2 [9].

Существенную роль играет ИР в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение АД при ГИ.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ, повышению реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca; кроме того, инсулин, как митогенный фактор, активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет

к утолщению стенки сосудов. Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. GM Reaven, основоположник синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванной ГИ, увеличивает ЧСС. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [10].

Внутриклеточное накопление Na и Ca — эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями. Первый путь — это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь — реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает — именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезиру-

ется. В то же время, второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД типа 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а, напротив, оказывает прогипертензивное и тромбогенное действие, увеличивая риск атеротромботических осложнений [11].

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД, и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТII) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [11]. Одновременно АТII стимулирует MAPK, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

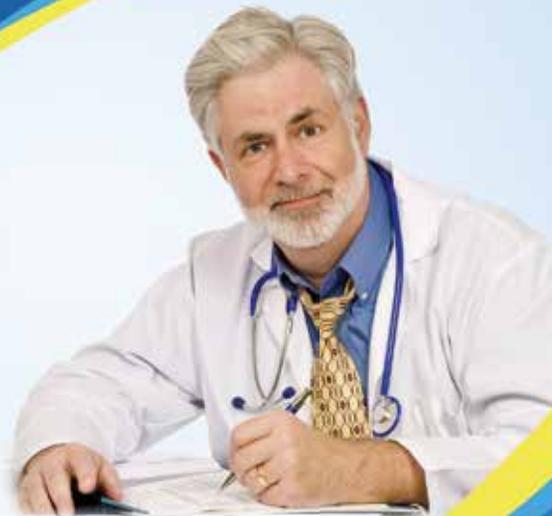
Таким образом, гиперактивность РАС и АТII вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, который затем может прогрессировать в СД 2 типа.

Развитию тромбообразования при ожирении, особенно на фоне ИР и ГИ, способствует активация целого ряда тромбогенных факторов: повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора; увеличение содержания ИТАП-1 и гиперактивность тромбоцитов [11, 12].

Тромбоциты играют важную роль в развитии тромбоза и атеросклеротической бляшки. Нарушение функции тромбоцитов может ускорять прогрессирование атеросклероза и влиять на последствия разрыва атероматозной бляшки, приводя к острым состояниям — мозговому инсульту или инфаркту миокарда [11, 12]. В тромбоцитах повышенные уровни глюкозы и ГИ приводят к активации протеинкиназы С, снижению синтеза NO и повышению синтеза кислорода. Мембрана тромбоцитов содержит гликопротеины (GP) — рецепторы адгезивных белков. У пациентов с МС наблюдается повышенная экспрессия гликопротеина Ib (GP Ib) на поверхности тромбоцитов, определяющего связывание тромбоцитов с фактором Виллебранда. Взаимодействие GP Ib и фактора Виллебранда индуцирует внутриклеточный сигнал, который приводит к активации комплекса GP IIb/IIIa, что позволяет связывать фиксированный и растворенный фактор Виллебранда и фибриноген плазмы. При этом происходит формирование контрактильного цитоскелета и выделение содержимого гранул тромбоцитов, которое индуцирует вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Эти нарушения могут быть обусловлены снижением на фоне ИР эндотелиального синтеза антиагрегантов — оксида азота и простаглицлина — и повышением образования активаторов тромбоцитов, таких как

75 150 300
Клапитакс
Клопидогрел

*Чтобы жить
дольше*



УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Защита от
атеротромбоза
любой локализации*



Excellence is in idea

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка,
квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15;
WWW.ESKOPHARMA.RU

1. По разнообразию дозировок клопидогрела
2. По данным исследования биозэквивалентности
3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом,
а также некоторыми дженериками

тромбин и фактор Виллебранда. Таким образом, ИР и ГИ запускают механизмы активации тромбоцитов и снижают уровни эндогенных ингибиторов активности тромбоцитов [12].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба, поэтому ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

Антитромботическая терапия

Антитромботические препараты или антиагреганты — лекарственные препараты, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. На сегодняшний день известно более 20 различных лекарственных препаратов, которые способны угнетать функции тромбоцитов путем различных механизмов действия. Однако в ходе многолетней практики и клинических исследований эффективность была подтверждена только для ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) (ацетилсалициловая кислота), блокаторов рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), ингибиторов фосфодиэстеразы (дипиридамола) и антагонистов гликопротеинов Пв-IIIа для внутривенного применения (абциксимаб, эптифибатид). Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А2 и АДФ, поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы АДФ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [13].

АСК и клопидогрел являются наиболее широко используемыми антитромботическими препаратами, клиническая эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями и мета-анализами [13-16]. Однако существует значимая категория больных, у которых, несмотря на прием антитромботических препаратов, возникают повторные ишемические осложнения. Активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность препарата у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А2 и/или удлинять время кровотечения. Распространенность этого явления во многом зависит от применяемых диагностических тестов и категорий больных и колеблется в пределах 10-45% [17]. Среди возможных причин резистентности: фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами; наличие нетромботических источников синтеза тромбок-

санов А2; экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах; гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; повышенный синтез тромбоксана А2; гиперлипидемия, ожирение и ИР; генетические особенности [17, 18].

При исследовании резистентности к антиагрегантным препаратам наибольший интерес представляют пациенты с ССЗ. Имеются данные о более высокой частоте резистентности к АСК и клопидогрелу у больных ИБС и СД [19]. У больных СД частота резистентности к антитромботическим препаратам значительно выше, чем у больных без нарушений углеводного обмена, и достигает 71,4% к АСК и 57,1% — к клопидогрелу [17-19]. У пациентов со стабильными формами ИБС в сочетании с СД частота резистентности к АСК составляет 48%. У пациентов со стабильными формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с СД частота резистентности к АСК — 42%. Наличие резистентности к АСК и наличие сопутствующего СД 2-го типа достоверно повышает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническими формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей [17]. Согласно данным мета-анализа современных исследований, пациенты с установленной лабораторной аспиринорезистентностью имеют приблизительно 4-кратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых событий в сравнении с аспирином-чувствительными больными [17]. По данным российского регистра острых коронарных синдромов RECORD (769 пациентов), частота случаев смерти в стационаре (16,9% против 5,2%, $p < 0,0001$), а также случаев повторного инфаркта миокарда (8,1% против 3,6%, $p = 0,02$) среди больных с СД была достоверно чаще, а само наличие СД явилось независимым предиктором смерти в стационаре. При этом, несмотря на более тяжелый прогноз, лечение больных с СД проводилось не более активно, чем лечение больных без СД. Анализ также показал, что у больных с наличием СД в анамнезе проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и использование клопидогрела было более эффективно и достоверно ассоциировалось с меньшей частотой смерти [20]. В исследовании CAPRIE изучали эффективность применения аспирина в дозе 325 мг/сут. и клопидогрела в дозе 75 мг/сут. для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения или имевших выраженные поражения периферических артерий. У пациентов, принимавших клопидогрел (среди них — 1914 больных СД), ишемические осложнения возникали достоверно реже, чем у больных, принимавших аспирин (в данной группе было 1952 больных СД), — в 15,6 и 17,7% случаев, соответственно; $p < 0,042$. Таким образом, прием клопидогрела снижал риск сердечно-сосудистых осложнений на 13,1% эффективнее, чем аспирин ($p < 0,032$) [21]. При

анализе данных исследования CAPRIE было показано также благоприятное влияние клопидогрела на показатели липидного профиля по сравнению с АСК.

Таким образом, при СД, ИР и ожирении наблюдается увеличение реактивности тромбоцитов и снижение их чувствительности, более выраженное к АСК, чем к клопидогрелу, вследствие чего дополнительно возрастает риск тромботических осложнений. Соответственно, это необходимо учитывать в тактике лечения таких пациентов. Одним из способов преодоления резистентности к клопидогрелу у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена рассматривается возможность увеличения суточной дозы до 150 мг [19, 22]. Следует отметить, что увеличение дозы АСК не приводит к улучшению результатов терапии у АСК-резистентных пациентов [17].

На сегодняшний день накапливается все больше данных о применении удвоенной дозы клопидогрела [22–26]. В исследовании CURRENT-OASIS 7, включавшем 25086 больных с острым коронарным синдромом, которым планировалось выполнение ангиопластики со стентированием, сравнивали эффективность и безопасность использования обычной (300 мг в 1-й день, затем 75 мг в день) и повышенной (600 мг в 1-й день, 150 мг — со 2-го по 7-й день, затем 75 мг в день) доз клопидогрела, и высокой (300–325 мг/день) или низкой (75–100 мг/день) дозы аспирина, где стратегия двойной дозы клопидогрела показала большую эффективность [22]. Так, крупный мета-анализ 12 исследований (23 814 пациентов) показал, что применение 150 мг клопидогрела у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству уменьшает число сосудистых событий, увеличивая при этом только риск незначительных кровотечений [26].

Выбор терапии для вторичной профилактики атеротромботических осложнений

Если для первичной профилактики инфаркта и ишемического инсульта используются исключительно препараты аспирина в силу отсутствия соответствующих исследований других антиагрегантов, то при наличии у пациента инфаркта, ишемического инсульта или доказанной окклюзионной болезни периферических артерий возможен выбор между длительным приемом препаратов клопидогрела или АСК. В отличие от АСК, клопидогрел дополнительно влияет на первую обратимую волну агрегации тромбоцитов [27]. Это, вероятно, является причиной его более высокой эффективности в снижении риска тромботических осложнений. Так, в уже упоминавшемся исследовании CAPRIE (19 185 пациентов, перенесших инфаркт, ишемический инсульт или имеющих клинические проявления атеросклероза нижних конечностей) была показана большая эффективность монотерапии клопидогрелом, чем аспирином, приводя к дополнительному снижению риска повторного инфаркта, ишемического инсульта и сосудистой смерти [15]. Анализ подгруппы пациентов с СД 2 типа показал

снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%, что соответствовало предотвращению 23 таких событий на каждую 1000 леченных больных в год. У больных высокого риска, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед аспирином также оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%. Более того, у пациентов, принимавших клопидогрел, было на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений и ниже риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39% vs 0,53% на аспирине). Также клопидогрел показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином [15, 28]. Эти различия могут быть обусловлены тем, что клопидогрел обладает селективным механизмом действия (воздействует только на рецепторы тромбоцитов), тогда как мишенью для действия аспирина является ЦОГ, которая присутствует во многих тканях [25]. Так, негативное действие аспирина на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ в клетках слизистой желудка, что при длительном применении вызывает эрозивно-язвенные поражения слизистой даже у здоровых добровольцев [29]. Ингибируя ЦОГ в клетках эндотелия, аспирин может снизить синтез простациклина (мощный вазодиллятор, антагонист тромбоксана A₂), негативно влияя на способность эндотелия препятствовать спазму сосуда [25]. Также под действием аспирина подавляется регенерация эпителия бронхов у пациентов с ХОБЛ, что может усилить одышку и способствовать прогрессированию заболевания [30].

Таким образом, во вторичной профилактике атеротромботических осложнений клопидогрел предпочтительнее аспирина, благодаря более выраженному антиагрегатному действию, лучшей переносимости и более высокому профилю безопасности. Ограничивающим фактором для применения клопидогрела во вторичной профилактике атеротромботических осложнений может являться значительно более высокая цена оригинального препарата по сравнению с аспирином. Поскольку таким пациентам показана длительная антиагрегантная терапия, приверженность к лечению во многом зависит от его стоимости. Наличие менее дорогих дженериков клопидогрела, делает доступным длительное применение клопидогрела.

В 2016г в России появился новый клопидогрел (Клапитакс компании ЕСКО ФАРМА) с широким выбором дозировок. Клапитакс, помимо традиционных 75 мг клопидогрела, выпускается в дозе 150 и 300 мг. Клапитакс производится по стандартам GMP, сертифицированным ВОЗ. Сравнительное исследование фармакодинамики и биодоступности Клапитакса показало его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу. При этом стоимость месяца лечения Клапитаксом в 4–5 раз доступнее, чем у оригинала. В России на сегодняшний

день насчитывается более 20 дженериков клопидогрела. Сравнение инструкций по применению дженерических препаратов показало, что таблетки Клопидогрела в сравнении с другими дженериками наиболее эквивалентны оригиналу по составу вспомогательных веществ. Клопидогрел имеет такой же срок годности, как у оригинала — 3 года, а не 2 года, как у некоторых других дженериков. Клопидогрел — первый клопидогрел, который выпускается в дозе 150 мг для пациентов с высоким риском тромбоза (СД, после повторного инфаркта миокарда, после тромбоза стента, при сложных многососудистых поражениях). В Российских рекомендациях по диагностике и лечению инфаркта миокарда с подъемом ST рассматривается возможность применения 150 мг клопидогрела после первичного ЧКВ со стентированием для снижения частоты неблагоприятных исходов и предупреждения тромбоза стента [28].

Многочисленные сравнительные исследования применения клопидогрела в дозах 150 мг и 75 мг показывают

[22–25], что поддерживающая доза 150 мг/день ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем применение стандартной дозы 75 мг/день [25]. Однако по длительному применению поддерживающей дозы 150 мг крупных исследований нет. Максимальная длительность применения удвоенной дозы клопидогрела в исследованиях была 180 дней [26].

Дальнейшее изучение патогенетической взаимосвязи метаболических, тромботических, гемодинамических нарушений с ИР и ГИ, возможно, откроет серьезные перспективы в разработке новых алгоритмов лечения пациентов с такими распространенными заболеваниями, как ожирение, МС и СД 2 типа, поскольку данные пациенты имеют более высокие риски атеротромботических осложнений и требуют повышенного внимания со стороны врача.

Литература

- ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень N1. *311. Март 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html>.
- Haslam DW Obesity. //Lancet 2005; 366: 1197-209.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097-105.
- Dedov II, Mel'nichenko GA. Obesity. A guide for physicians. M.: Meditsinkoe Informatsionnoe Agentstvo, 2006. p.456. Russian (Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. Руководство для врачей. М: Медицинское Информационное Агентство, 2006 с.456).
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991 Mar; 14(3): 173-94.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640-5.
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab. Diabetes Care 2008; 28: 385-90.
- Rosamond W, Chambless L, Heiss G, et al. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. Circulation 2012; 125: 1848-57.
- McNeill A M, Rosamond W D. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2005; 28: 385-90.
- Brands J W. Obesity and Hypertension: Roles of Hyperinsulinemia, Sympathetic Nervous System and Intrarenal Mechanisms. Nutr. 1995; 1725-31S.
- Nigro J, Osman N, Dart A, et al. Insulin resistance and atherosclerosis. Endocrine Reviews 2006; 27 (3): 242-59.
- Carr ME. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. J DiabetesComplications. 2001; 15: 44-54.
- Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003; 107: 966-72.
- CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-39.
- Beinart S, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 6; 46(5): 761-9.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336(7637): 195-8.
- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(11): 1980-7.
- Zhao-Ke WU, Jing-Jing Wang JJ, Wang T, et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. Journal of Geriatric Cardiology 2015; 12: 378-82.
- Erlil AD, Gratsianskiy NA. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the RECORD register). Cardiologia. Sakharniy diabet. 2012; 2: 27-31. Russian (Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). Кардиология. Сахарный диабет. 2012; 2: 27-31).
- Bhatt D, Marso S, Hirsch A, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90: 625-28.
- Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii 2012; 8(1): 23-30. Russian (Сулимов В. А., Мороз Е. В. Резистентность к антиагрегационным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(1): 23-30).
- Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376(9748): 1233-43.
- von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. European Heart Journal 2007; 28: 1814-9.
- Patti G, Grieco D, Dicunzio G, et al. High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endotelian Function, and Inflammation. Results of ARMIDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 771-8.
- Hao PP, Zhang MX, et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day (-1) in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4 APR 2011(9);4: 627-637, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04216.x; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04216.x/full#f3>
- Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. M.: Litterra, 2011 p.480. Russian (Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011 с. 480).
- Guidelines on diagnosis and management of ST-segment elevation MI. Cardiologicheskii vestnik 2014; 4: 2-60. Russian. (Рекомендации по диагностике и лечению ИМ с подъемом ST. Кардиологический вестник, 2014; 4: 2-60).
- Fork F-T, Lafolie P, Toth E, et al. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. Scand J Gastroenterol, 2000; 35: 464-9.
- Privalova E, Kuzubova N. Tactics of antiplatelet therapy in patients with COPD is smoking. Vrach 2011; 3: 29-32. Russian (Привалова Е., Кузубова Н. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ. Врач 2011; 3: 29-32).

ПАЦИЕНТ-ЦЕНТРИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА. НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Таратухин Е. О.

Аналитический обзор литературы посвящён актуальности и неоднозначности понятия пациент-центрированной медицины, которое всё больше привлекает внимание исследователей и практиков. Рассмотрены предпосылки возникновения этого явления, его перспективы как совершенно нового, обобщённого врачебного подхода к человеку с возможностью позитивных изменений на уровнях от соматического до социокультурного. Поставлен ряд вопросов, предложены пути концептуализации и поиска доказательной базы для практического внедрения пациент-центрированной парадигмы.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 79–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-79-83>

Ключевые слова: человекоцентрированная медицина, пациент-центрированное интервью, психосоматика, реабилитация, профилактика, неинфекционная патология.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

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

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЧЦМ — человекоцентрированная медицина, ESC — European Society of Cardiology (Европейское кардиологическое общество), FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю качества лекарственных средств и пищевых продуктов США), РСС — Patient-Centered Care (Пациент-центрированная медицинская помощь).

Рукопись получена 11.04.2016

Рецензия получена 12.04.2016

Принята к публикации 19.04.2016

PATIENT-CENTERED MEDICINE. A NEW REALITY

Taratukhin E. O.

The literary analysis is presented to underline the importance and controversy of the meaning of patient-centered medicine, which attracts more and more researchers and practitioners. The origins of this concept are reviewed, its further directions as a novel generalized physician approach to a human with opportunity to launch positive dynamics on all levels from somatic to social and cultural. A range of questions is taken, and the pathways sketched towards conceptualization and evidence base for practical implementation of patient-centered paradigm.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 79–83

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-79-83>

Key words: person-centered medicine, patient-centered interview, psychosomatics, rehabilitation, prevention, non-communicable diseases.

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

В программе Всемирной организации здравоохранения по борьбе с нетрансмиссивными (неинфекционными) заболеваниями до 2020–2025 года ключевая роль отдаётся девяти Глобальным целям (“Global Targets”). Эти цели: снижение на 10% вредоносного потребления алкоголя, снижение на 10% степени физической неактивности, снижение потребления соли/натрия на 30%, снижение курения табака на 30%, снижение на 25% распространённости повышенного артериального давления, стабилизация и отсутствие роста распространённости диабета и ожирения, достижение охвата более 50% населения медицинской помощью и 80% — доступностью фармакопрепаратов и медицинских технологий, снижение на 25% преждевременной сердечно-сосудистой смертности [1]. Данные цели достигаются путём внедрения в общества, согласно региональным программам ВОЗ, государственных стратегий. К примеру, снижение потребления табака может достигаться рядом запретов (курение в общественных местах, запрет рекламы) и контрпропагандой (размещение неприятных изображений и надписей на упаковках, скрытие пачек сигарет от визуального контакта с потребителем).

Перечисленные цели обоснованы и патогенетически объяснимы. Так, давно доказана причинная связь развития неинфекционной патологии

с рядом модифицируемых факторов (главные из которых и входят в Программу-2025), а также немодифицируемых. К последним относится генетическая предрасположенность, уникальная для каждого отдельного человека, а потому стоящая как будто на противоположном полюсе, в оппозиции глобальным эпидемиологическим усилиям. В отношении генетических факторов усилия здравоохранения становятся сугубо индивидуализированными, *персонализированными*. Внимание к ним дало начало персонализированной медицине, бурно развивающейся в последние годы.

На концепт персонализированной медицины обращают внимание ключевые научные и регуляторные организации. Так, американская FDA (Управление по контролю качества лекарственных средств и пищевых продуктов) в 2013 году опубликовала меморандум о своей роли как контролирующего органа в “новую эру” персонализированной медицины [2]. Документ начинается с цитаты Гиппократов: “гораздо важнее знать, какой человек имеет заболевание, чем какое заболевание имеется у человека”. Такой подход определяется через понятия фармакогеномики, наиболее важного раздела персонализированной медицины. Знание об индивидуальных особенностях молекулярного строения пациента позволит подбирать ему макси-

мально эффективную терапию ввиду сугубой специфичности.

В отношении персонализированной медицины своё мнение (“Position Paper”) в августе 2014 года высказало Европейское общество кардиологов (ESC), из которого следует, что современная сердечно-сосудистая медицина основана на доказательствах; парадигма качественного оказания помощи сегодня — основанная на доказательной базе (“evidence based”) помощь. Хотя этот подход привёл к значительному снижению смертности от инсульта и острого коронарного синдрома, ограничения доказательной медицины в последнее время стали очевидны. Например, особенности критериев включения в те или иные протоколы оставляют за бортом целые популяции и субпопуляции, к которым применение полученных данных оказывается нелегитимным. По этой причине приобретает индивидуальное значение концепт “персонализации” медицины, который определяется как подбор диагностической и терапевтической стратегии на основании последовательной оценки особенностей пациента, включающих клинические и биохимические данные, а также данные биомаркеров и генетики.

В документе ESC отмечается, что целый ряд систем оценки уже используется в кардиологии как *индивидуализированная* помощь: шкалы риска SCORE, GRACE, TIMI, MAGGIC, CHA₂DS₂Vasc. Индивидуализации способствуют параметры сегмента ST, интервалов PR, QT на электрокардиограмме, уровни NT-proBNP, тропонинов, D-димера, данные эхокардиографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и других методов [3].

Но, как указывается в документе ESC со ссылкой на Lenfant (2013), всё больше ограничений имеет такого рода стратификация, и всё больше видна разница клинических исходов у разных больных при применении подобных стандартов стратификации. В качестве примера приводится необходимость особого подхода к женщинам с болью в грудной клетке, особенности ведения больных старческого возраста, различия в действии препаратов, в частности, антикоагулянтов. По-прежнему сохраняется высокая летальность при мерцательной аритмии, несмотря на стратифицированный подход. Всё это требует нового пути, каковым становится персонализированная медицина.

Завершающей ремаркой в документе ESC становится указание на “пациент-центрированную” сердечно-сосудистую медицину в эпоху персонализации. Авторы указывают, что, безусловно, новые подходы основаны и будут основываться на научных методах, на биологии и патофизиологии, однако принципиально важно *учитывать пациента в его социальном контексте*. В сердце персонализированной медицины — сам пациент, включая его психологиче-

ские, культуральные особенности. Применительно к сердечно-сосудистой медицине за пределами чистой биологии оказываются такие факторы диагностики и лечения, как гендерные особенности (в отличие от половых), влияние индивидуализации помощи при сердечной недостаточности, информированность и непосредственный человеческий контакт с врачом. Включение *больного*, заключают авторы документа ESC, в структуру персонализированной помощи принципиально важно. Если обратиться к Глобальным целям ВОЗ, нельзя не признать, что снижение потребления алкоголя, табака и соли, увеличение физической активности, уменьшение массы тела — это глубоко личностные аспекты, связанные с самим человеком в его социальном и культурном поле. Сама ВОЗ актуализировала другое направление глобальной работы — сохранение психического здоровья (“Mental Health”) во всех популяциях [4]. Заниматься проблемами неинфекционной патологии необходимо в контексте психического здоровья с точки зрения пациент-центрированности [5].

За семь-восемь лет до представленных выше документов, ВОЗ опубликовала текст о “Здравоохранении, ориентированном на людей” (“People-Centered Health Care”), по результатам Международного симпозиума о переориентации систем здравоохранения в XXI веке, проходившего в Токио 25 ноября 2007г. Так называемые “Технические документы” (“Technical Papers”) позволяют понять, что подразумевается под People-Centered Health Care. Это, в первую очередь, использование ресурсов, которые могут предоставить сами больные, их семьи и сообщества [6]. Они могут способствовать улучшению медицинской помощи, понимая причины и факторы влияния на здоровье, обращая внимание на минимальные диагностические признаки, выбирая наиболее приемлемый путь лечения острых состояний, отслеживая эффекты лечения и симптомы, имея в виду и сообщая о проблемах безопасности, овладевая приёмами работы с хроническими болезнями, обретая и обучаясь здоровому образу жизни, критикуя и давая обратную связь системе здравоохранения. Распространение таких установок позволит сделать медицинскую помощь доступной для всех, эффективной и пациент-центрированной.

Что такое пациент-центрированная медицинская помощь (“Patient-Centered Care”, PCC)? Это понятие появилось в 1993г как результат исследования, проводившегося Институтом Пиккера (Picker Institute) в сотрудничестве с Гарвардской Школой медицины. Определение PCC можно дать следующее: инновационный подход к планированию, предоставлению и оценке медицинской помощи, который основан на безусловно выгодном партнёрстве между представителями здравоохранения, пациентами и семьями пациентов [7]. В книге, названной “Глазами паци-

ента: понимать и способствовать пациент-центрированной помощи”, указано восемь признаков такого подхода: уважение предпочтений и ценностей больного, эмоциональная поддержка, физический комфорт, информирование с обучением и коммуникацией, последовательность и преемственность, координирование оказания помощи, вовлечение семьи и друзей, доступность помощи.

Перечисленные признаки имеют явную междисциплинарную природу, главным образом, психосоциальную, наряду с привычной биомедицинской помощью. Почти каждый пункт, будучи интуитивно понятным, скрывает широчайшие, требующие осознания и изучения аспекты. Вопросы появляются, как только взгляд с позиции общечеловеческой, с позиции “здорового смысла” смещается в научную плоскость. Доказательность, обоснованность, применимость необходимы, чтобы реально и, главное, осознанно применять положения РСС в практике. Очевидно, к примеру, что представление об “уважении предпочтений и ценностей” больного требует понимания путей, которые могли бы быть внедрены в практику в любом лечебном учреждении, вне зависимости от представлений и предпочтений врачей и организаторов медицинской помощи. Понятие “эмоциональной поддержки” ставит ещё больше вопросов, поскольку требует определённых психологических навыков от врачей и медперсонала. Понятие “информированности с обучением” ставит вопрос о возможности реального полного информирования пациента, который, не будучи врачом, вряд ли может во всей полноте проникнуть в тонкости собственного состояния и вариантов оказания помощи. Это понятие требует учёта культурных аспектов наряду с психологическими; оно требует от врача навыков понимания пациента и умения извлекать из контакта с ним те аспекты, которые будут наиболее экономичны и полезны. Представление о пациент-центрированной медицине, в итоге, ставит новые, совершенно особые задачи для врачей, ежедневно контактирующих с больными.

Насколько это необходимо? Нет ли в таком взгляде идеализма и чрезмерного увлечения романтикой межличностных отношений? Современная наука показывает, что нет. Шаг к пациент-центрированной помощи на всех уровнях от биологического до культурного становится шагом к качественно новой медицине.

Доказательную базу эффективности пациент-центрированного подхода можно разделить на два типа. Первый — исследования, в которых изучалось применение тех или иных “приёмов” учёта больного как личности и в социально-культурном окружении (назовём их “структурные”). Второй тип — междисциплинарные исследования, связывающие психологические процессы с соматическими, а психосомати-

тику с социокультурными явлениями (назовём их “сущностные”). Исследования второго типа могут объяснить саму суть того, почему, например, длительное персистирование тревоги и переживания безнадёжности через механизмы воспаления способствует развитию и осложнению атеросклероза. Представляется, что именно исследования второго типа в будущем окажутся базисом доказательной по форме и пациент-центрированной по сути медицинской помощи. На сегодняшний день, однако, гораздо больше практической применимости имеют изыскания первого типа.

К ним относится статья Constand, et al., в которой они сообщают результаты исследования литературы, опубликованной с 1990г, в результате которого смогли выделить 25 различных моделей пациент-центрированного оказания медицинской помощи [8]. Они подчёркивают, что какой-то одной модели не было обнаружено. Общими для всех подходов были эффективная коммуникация, партнёрство и делегирование контроля (“health promotion” — процесс расширения контроля пациентом своего здоровья). “Коммуникация” включала в себя информирование, сочувствие, эмпатию и уважение пожеланий; “партнёрство” подразумевало чуткость к запросам, построение отношений; “делегирование контроля” относилось к сотрудничеству, эффективному использованию ресурсов, вниманию к конкретной ситуации. Эти аспекты ставят высокую планку для врачей и организаторов здравоохранения, так как требуют не только биомедицинского знания, но более широкого знания, а, главное, навыков подобного взаимодействия.

Критически важным является понятие коммуникации между врачом и больным. В своей статье Đorđević, et al. обращаются к понятию “человекоцентрированного медицинского интервью” (person-centered medical interview). Медицинское интервью или врачебный опрос, кроме информации о клинических признаках текущего состояния, может дать информацию о больном как личности, о заботах, переживаниях, непонимании, страхах в связи с болезнью, а также включить в процесс оказания помощи культурный контекст наряду с соображениями о доступности медицинской помощи и финансовых возможностях. Врачебный опрос — комплексный процесс, позволяющий поставить диагноз и создать *отношения* больного с врачом (“союз” врача и пациента), которые будут влиять и на приверженность к лечению, и на саму эффективность лечения, вторичную и первичную профилактику [9].

Появление и развитие пациент-центрированной и человекоцентрированной медицины (ЧЦМ) относится к области психиатрии [10]. Именно там изначально поставлен вопрос о важности учёта психического больного в его социальном и личностном контексте [11, 12].

В кардиологии исследования пациент-центрированного подхода идут довольно активно. В основном, это структурные исследования, оценивающие эффективность тех или иных приёмов. В качестве примера можно отметить следующие сообщения. Chiauzzi, et al. изучали мониторинг физической активности у больных с хроническими заболеваниями при помощи специальных устройств. Они заключают, что такой мониторинг позволяет вовлекать больных в персонализированную медицинскую помощь, давая возможность врачам проникать в повседневную жизнь и, тем самым, влияя на неё, что важно при работе с хронической патологией [13]. О крупном рандомизированном исследовании сообщают Coventry, et al. Они проводили комплексное лечение пациентов с депрессией, сочетающейся с диабетом или сердечно-сосудистой патологией. Всего было включено 387 пациентов. Кроме соматической терапии, проводилось психологическое консультирование с задачами активации образа жизни, переосмысления. Проводилось до восьми сессий со специалистами в области психологии благополучия (wellbeing). В качестве конечных точек использовались: шкала депрессии SCL-D13, шкала качества жизни ВОЗ и другие. Авторы отмечают, что краткосрочная психологическая помощь не позволила добиться существенных результатов по качеству жизни; тем не менее, в группе вмешательства были достоверно достигнуты снижение степени депрессии и улучшение возможности к самостоятельному контролю и лечению своего состояния [14].

О “пациент-центрированном” назначении статинов сообщают Scröder, et al. Их задачей было изучить влияние врачей на приверженность к приёму препаратов после инфаркта миокарда у пожилых больных. Показано, что более высокая степень приверженности была характерна для практики врачей, пользующихся “пациент-центрированным”, а именно, привязанным к характеристикам самих пациентов, способом ведения [15].

Группа исследователей под руководством Ekman I занимается проблемами сердечно-сосудистой практики в контексте человекоцентрированности. Ими проведено рандомизированное контролируемое исследование больных с острым коронарным синдромом (Fors, et al.). К экспериментальной группе больных применялся командный подход со специально обученными медицинскими сёстрами, преемственностью и индивидуализацией помощи. Наблюдение длилось 6 месяцев. Улучшение было достоверно более выражено в группе ЧЦМ (отношение шансов 2,7) за счёт повышения самоэффективности (self-efficacy). В отношении летальности и повторных госпитализаций различий не было [16]. Понятие кардио-самоэффективности исследуется этими же авторами в контексте человекоцентриро-

ванного оказания помощи. Ими была валидизирована шкала этого параметра применительно к больным после острого коронарного события по трём компонентам: контроль симптомов, контроль болезни и поддержание функционирования [17]. Авторами проведён нарративный анализ переживаний пациентов с впервые возникшим острым коронарным синдромом [18]. Кроме того, подход ЧЦМ показан для больных сердечной недостаточностью. Granger, et al. поставили целью изучить связь отношения к медицинской помощи, включая приверженность к лечению, и переживания симптомов. Исследование проводилось методом интервью и стандартных опросников, проспективно, у 10 пациентов. Авторы делают вывод о том, что следует вырабатывать значащие взаимосвязи между терапевтическими средствами и картиной заболевания. Dudas, et al. изучали показатели “неопределённости” у больных сердечной недостаточностью. Из 248 больных к половине применялся подход ЧЦМ; показатели неопределённости оценивались по шкале CPS (Cardiovascular Population Scale), включающей раздел неоднозначности в отношении тяжести заболевания, сложности лечения и системы медицинской помощи. Показано, что на фоне ЧЦМ уменьшилась степень неопределённости по обоим разделам, в целом, больные были больше готовы управляться со своим заболеванием, увеличилась их бытовая активность. В протоколе РСС-НФ (Ekman, et al.) изучалось, как повлияет оказание пациент-центрированной помощи на качество жизни, бытовую активность, длительность госпитализации, частоту повторных госпитализаций. Показано, что в группе исследования, в сравнении с контролем (стандартное ведение больных), была меньше длительность госпитализации и улучшилась активность; два других показателя не отличались между группами [19-22].

Обзор исследований убеждения врачами общей практики своих пациентов в необходимости лечения приводят Labrie & Schulz. Авторы отмечают, что врачу зачастую непросто убедить больного в важности следования рекомендациям, так как у больных есть множество своих представлений и предпочтений, мнений относительно диагноза. Было изучено семьдесят случайно отобранных видеозаписей врачебного интервью с пациентом. Внимание обращалось на длительность визита, стиль принятия решений (по шкале OPTION — степень влиятельности врача), выражение точки зрения, аргументацию. Выявлено, что более эффективными были более длительные визиты, в которых проходило совместное принятие решений, была разносторонняя аргументация. Авторы указывают, что затраты времени могут оказываться неприемлемыми для практикующих врачей, однако дают более эффективную коммуникацию,

улучшая ближайшие и долгосрочные результаты врачебного приёма [23]. В отношении последнего исследования представляется интересным письмо, опубликованное в том же номере журнала, от Salmon [24], в котором он комментирует понятия “аргументации” и “убеждения” в соотношении с “пациент-центрированным” принятием решений, использованные в тексте Labrie & Schulz. Они кажутся взаимоисключающими. Однако, как было упомянуто выше, при получении согласия больного его невозможно сделать врачом, — всегда остаётся доля информации, отдаваемая на откуп манере, в которой врач взаимодействует с пациентом. Потому понятия аргументации и убеждения переходят в совершенно иную плоскость, если включить их в систему пациент-центрированной коммуникации.

Если исследования первого типа (структурные) позволяют понять, какими инструментами создавать на практике пациент-центрированную модель оказания медицинской помощи, то сущностные исследования могут объяснить, *почему* правильная коммуникация и учёт гуманистического контекста

так важны для пользы соматического состояния, эффективности борьбы с модифицируемыми факторами риска и предотвращения неинфекционной патологии — для достижения глобальных целей ВОЗ.

Открытым остаётся вопрос, на который в рамках одной статьи ответить невозможно. Вопрос о методах исследования и разработки пациент-центрированной и человекоцентрированной моделей (в рамках данной статьи я не различаю эти варианты). Что необходимо иметь врачу и организаторам здравоохранения, какими навыками обладать, чтобы оказывать помощь с подобной интенцией? На этот вопрос могут ответить междисциплинарные исследования, биопсихосоциальная точка зрения [25, 26]. Нельзя забывать, что русская клиническая школа изначально была ориентирована на то, чтобы лечить больного, но не болезнь. Психологические теории А. Н. Леонтьева, Л. С. Выготского могут дать богатую пищу для формулирования концепта ЧЦМ [27]. Так или иначе, дальнейшая работа необходима; без ответа на эти вопросы вряд ли возможно достойное развитие медицины.

Литература

- Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. World Health Organization, 2013.
- Paving Way for Personalized Medicine. USA: Food and Drug Administration, 2013.
- Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, et al. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2014; 35(46): 3250-7.
- Mental Health Action Plan 2013-2020. World Health Organization, 2013.
- Patel V, Chatterji S. Integrating mental health in care for noncommunicable diseases: An imperative for person-centered care. *Health Affairs*, 2015; 34(9): 1498-505.
- People-Centred Healthcare. Technical Papers. International Symposium on People-Centred Health Care: Reorienting Health Systems in the 21st Century The Tokyo International Forum; 25 November 2007; Tokyo: WHO; 2008.
- Gerteis M. Through the patient's eyes: understanding and promoting patient-centered care. Picker Institute; 1993.
- Constand MK, MacDermid JC, Dal Bello-Haas V, et al. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. *BMC Health Serv Res*, 2014; 14: 271.
- Đorđević V, Braš M, Brajković L. Person-centered medical interview. *Croatian Medical Journal*, 2012;53(4):310-3.
- Cowen EL. Person-centered approaches to primary prevention in mental health: Situation-focused and competence-enhancement. *American Journal of Community Psychology*, 1985; 13(1): 31-48.
- Edvardsson D, Fetherstonhaugh D, Nay R. Promoting a continuation of self and normality: Person-centred care as described by people with dementia, their family members and aged care staff. *Journal of Clinical Nursing*, 2010; 19(17-18): 2611-8.
- Edvardsson D, Winblad B, Sandman P. Person-centred care of people with severe Alzheimer's disease: current status and ways forward. *The Lancet Neurology*, 2008; 7(4): 362-7.
- Chiauzzi E, Rodarte C, DasMahapatra P. Patient-centered activity monitoring in the self-management of chronic health conditions. *BMC Medicine*, 2015; 13(1).
- Coventry P, Lovell K, Dickens C, et al. Integrated primary care for patients with mental and physical multimorbidity: cluster randomised controlled trial of collaborative care for patients with depression comorbid with diabetes or cardiovascular disease. *BMJ*, 2015; 350: h638.
- Schroeder MC, Robinson JG, Chapman CG, et al. Use of statins by medicare beneficiaries post myocardial infarction: Poor physician quality or patient-centered care? *Inquiry (United States)*, 2015; 52(1): 1-5.
- Fors A, Ekman I, Taft C, et al. Person-centred care after acute coronary syndrome, from hospital to primary care — A randomised controlled trial. *International Journal of Cardiology*, 2015; 187(1): 693-9.
- Fors A, Ulin K, Cliffordson C, et al. The Cardiac Self-Efficacy Scale, a useful tool with potential to evaluate person-centred care. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2015; 14(6): 536-43.
- Fors A, Dudas K, Ekman I. Life is lived forwards and understood backwards — Experiences of being affected by acute coronary syndrome: A narrative analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 2014; 51(3): 430-7.
- Granger BB, McBroom K, Bosworth HB, et al. The meanings associated with medicines in heart failure patients. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2013; 12(3): 276-83.
- Falk H, Ekman I, Anderson R, et al. Older patients' experiences of heart failure — An integrative literature review. *Journal of Nursing Scholarship*, 2013; 45(3): 247-55.
- Dudas K, Olsson LE, Wolf A, et al. Uncertainty in illness among patients with chronic heart failure is less in person-centred care than in usual care. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2013; 12(6): 521-8.
- Ekman I, Wolf A, Olsson LE, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J*, 2012; 33(9): 1112-9.
- Labrie NH, Schulz PJ. Exploring the relationships between participatory decision-making, visit duration, and general practitioners' provision of argumentation to support their medical advice: results from a content analysis. *Patient Educ Couns*, 2015; 98(5): 572-7.
- Salmon P. Argumentation and persuasion in patient-centred communication. *Patient Educ Couns*, 2015; 98(5): 543-4.
- Taratukhin, EO. Biopsychosocial approach: a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol*, 2015; 125: 80-3. Russian (Таратухин ЕО. Биопсихосоциальный подход: новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал*, 2015; 9: 80-3).
- Taratukhin, EO. Patient's Personality: an Interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol*, 2014; 113: 22-5. Russian (Таратухин ЕО. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2014; 9: 22-5).
- Mezzich JE, Zinchenko YP, Krasnov VN, et al. Person-centered approaches in medicine: clinical tasks, psychological paradigms, and postnonclassical perspective. *Psychology in Russia: State of Art*, 2013; 5(1): 95.

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

Развитие и прогрессирование атеросклероза в большинстве случаев происходит на протяжении десятилетий и на ранних стадиях не всегда имеет клинические проявления. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что длина теломер отражает суммарную степень повреждения ДНК факторами, которые ответственны за развитие атеросклероза и его осложнений. Скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 84–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-84-89>

Ключевые слова: атеросклероз, теломеры, клеточное старение, окислительный стресс.

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

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, заместитель директора по научной и лечебной работе, Шепель Р.Н.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, АФК — активные формы кислорода, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИР — инсулинорезистентность, МАУ — микроальбуминурия, омега-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные кислоты, п.н. — пары нуклеотидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, т.п.н. — тысяч пар нуклеотидов.

Рукопись получена 16.06.2015

Рецензия получена 11.07.2015

Принята к публикации 20.07.2015

TELOMERE LENGTH AND ATHEROSCLEROSIS

Drapkina O. M., Shepel R. N.

The development and progression of atherosclerosis in most cases takes decades, and at early stages does not present clinically. Multiple studies results witness that telomere length reflects total grade of DNA damage by the factors that are responsible for atherosclerosis and its complications. Velocity of telomeres shortening increases even before the disease onset that may play diagnostic and predictive role.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 84–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-84-89>

Key words: atherosclerosis, telomeres, cellular ageing, oxidative stress.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

2015г назван Национальным годом Борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Действительно, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и их осложнения по-прежнему представляют большую проблему не только в России, но и во всем мире. В большинстве случаев причиной ССЗ служит атеросклероз. Становится очевидным, что в борьбе с заболеваниями ССС и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг доклинических форм атеросклероза и эффективную медикаментозную и немедикаментозную терапию его клинических проявлений.

В то же время появляются новые данные о патогенезе атеросклероза, анализ которых, возможно, найдет отражение в подходе к лечению данной группы пациентов. Атеросклероз представляется возраст-ассоциированным заболеванием [1]. Можно сделать вывод о том, что преждевременное биологическое старение (которое обычно отличается от показателей хронологического старения) вносит свой вклад в патогенез атеросклероза. Это подтверждают результаты клинических исследований, свидетельствующие о том, что в стабильных атеросклеротических бляш-

ках присутствует небольшое количество старых клеток, в то время как в осложненных атеросклеротических бляшках происходит депонирование старых клеток [2]. Укорочение теломер служит триггерным биологическим механизмом, который объясняет клеточное старение.

Структура и функции теломерного комплекса

Теломеры представляют собой концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т — тимин, А — аденин, G — гуанин) [3]. Та цепь ДНК, которая обогащена остатками гуаниловой кислоты, называется G — богатой цепью, а комплементарная цепь ДНК, которая обогащена остатками цитидиловой кислоты, получила название C-богатой цепи. Теломеры заканчиваются однонитевым нависающим 3'-концом, который, образуя Т-петлю, прилегает к двунитчатому участку теломеры, формируя D-петлю. В то время как молекула ДНК несет генетический код и имеет длину около 100 млн пар нуклеотидов, длина теломер в нормальных соматических

клетках у человека составляет от 5 до 15 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) [4]. В процессе репликации клеток, из-за проблемы концевой репликации, при каждом делении происходит укорочение теломер на 100–200 пар нуклеотидов (п.н.), что приводит к прогрессирующему укорочению последних. В тот момент, когда в соматической клетке длина теломер достигает критической отметки (менее 2 т.п.н.), наступает резкое изменение метаболизма клетки (происходит нарушение репликации ДНК, запускаются механизмы клеточного сенесенса и апоптоза), за которыми следует гибель клетки. Это влечет за собой морфологические и функциональные изменения, которые с возрастом приводят к снижению функций органов и систем (например, старение эндотелиальных клеток в атеросклеротических бляшках).

У человека концевые участки канонических теломер (удлиняющихся теломеразой) в отличие от других областей ДНК, для которых характерна нуклеосомная организация, имеют ненуклеосомную организацию. Ненуклеосомная организация характерна для небольшого количества теломерных последовательностей, которые расположены в терминальной части теломерной ДНК. Все остальные теломерные последовательности, расположенные в направлении к центромере, имеют нуклеосомную организацию [5]. Таким образом, в состав теломер, помимо нуклеотидной последовательности, входят специфически связанные белки.

Комплекс shelterin состоит из 6 связанных с теломерами белков, которые защищают теломеры от действия нуклеаз и слияния друг с другом: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1), TRF2 (Telomere repeat binding factor 2), TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2), RAP1 (Rap-associated protein), POT1 (Protection of telomeres), TPP1 (Telomere protected protein 1) [6]. Так формируется нуклеопротеиновый комплекс, который выполняет защитную функцию посредством влияния на активность теломеразы и собственно структурной протекции теломер.

Кроме вышеперечисленных, существуют вспомогательные белки, которые периодически оказывают влияние на теломеры и не находятся в постоянной связи с последними (белки, не входящие в состав шелтерин): белок защиты теломер 1 (POT1), трипептидилпептидаза I, ядерный белок II, Ku 70/86, поли-АДФ-рибозаполимераза-1 (PARP-1) и др. [7]. Белки, не входящие в состав комплекса шелтерин, оказывают влияние на контроль длины теломер и защищают ДНК от повреждений.

Помимо комплекса шелтерин, за стабильность теломер отвечает комплекс из трех белков CST (CST1-STN1-TEN1). Комплекс CST регулирует репликацию теломер и активность теломеразы (истощение комплекса CST ассоциируется с увеличением активности теломеразы).

Говоря о концевых участках хромосом, следует отметить, что теломеры могут существовать в двух

состояниях: в “закрытом” (защищенном) и “открытом” [8]. При “открытом” состоянии фермент теломераза осуществляет восстановление длины теломер, “закрытое” состояние необходимо для сохранения целостности геномного материала (доступ теломеразы заблокирован). Теломераза, которая функционально является обратной транскриптазой, синтезирует повторяющиеся нуклеотидные звенья, из которых состоит G-богатая цепь теломерной ДНК.

Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых: сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом [5], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [9], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [10], влияние на экспрессию генов [11], определение репликационного потенциала клетки [12] и многие другие.

Различные факторы, оказывая влияние на теломеры, могут способствовать уменьшению или увеличению (сохранению) длины теломер. Среди основных факторов, влияющих на длину теломер, можно выделить следующие:

- a) недорепликация концов теломер при каждом делении клетки;
- b) окислительный стресс — окислительные повреждения ДНК, которые возникают преимущественно в теломерных участках ДНК;
- c) специфические экзонуклеазы — способствуют деградации РНК-праймеров, участвующих в процессах репликации ДНК;
- d) дефицит Rad 54, который участвует в репарации ДНК;
- e) гистоны: метилирование гистонов H3 и H4 уменьшает активность теломеразы [13].

Среди факторов, которые поддерживают длину теломер, можно выделить:

- a) влияние теломеразы: помимо собственно уровня и активности фермента в клетке следует отметить важную роль большого числа ассоциированных белков, которые стимулируют или ингибируют активность теломеразы в клетке [14];
- b) процесс рекомбинации теломер, который получил название альтернативного удлинения теломер (англ. alternative lengthening of telomeres, ALT) — при 10% онкологических заболеваний сохранение длины теломер осуществляется именно этим путем [15].

Если анализировать механизмы, ведущие к укорочению теломер, а, следовательно, и к старению, то наиболее значимыми (среди всех известных на данный момент) являются проблема концевой репликации и окислительный стресс. Укорочение теломер из-за проблемы концевой репликации относительно

небольшое и происходит постоянно в каждой клетке независимо от длины теломер, в то время как укорочение теломер, индуцированное окислительным стрессом, пропорционально длине теломеров, т.к. более длинные теломеры чаще поражаются свободными радикалами [16, 17].

Окислительный стресс, атеросклероз и длина теломер

Окислительный стресс служит общим патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие возраст-ассоциированных заболеваний и прогрессирование старения [18, 19]. При высоком локальном уровне активных форм кислорода (АФК) их биологические эффекты заключаются в прямом окислительном воздействии на все компоненты клетки (включая белки, липиды и ДНК), что ведет к инициации цепных химических реакций, таких как перекисное окисление липидов, происходящее, в основном, внутри бислоя мембран, ядер и митохондрий.

Кроме того, АФК инициируют процессы, вовлеченные в атерогенез, посредством:

- оксида азота (NO): АФК служат основной причиной снижения биодоступности NO, который играет ключевую роль в поддержании нормальной функции эндотелия, эластичности артерий, стимулировании процессов расширения и расслабления сосудов, препятствии адгезии тромбоцитов и лейкоцитов;

- NADPH-оксидазы: ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, в результате чего образуется свободный супероксид радикал. При взаимодействии с NO образуется пероксинитрит, который агрессивно поражает эндотелий. Взаимодействуя с нитритами и белками, пероксинитрит разрушает их, концентрация NO в эндотелиальных клетках снижается, в результате чего последние становятся более уязвимыми;

- ксантинооксидазы: фермента, который превращает пурины в мочевую кислоту и восстанавливает кислород до супероксида.

В то же время следует отметить негативное влияние окислительного стресса на ДНК. Высокое содержание гуанина в теломерах (GGG-участки) делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, т.к. АФК избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе [18]. Этому есть несколько объяснений: а) гуанин является наиболее легко окисляемым основанием ДНК — его окислительный потенциал ниже, чем у остальных трех оснований (аденин < цитозин < тимин); б) гуанин имеет высокую реакционную способность, что обусловлено его структурой. Именно поэтому электроны, расположенные на 5'-GG-цепи в первую очередь подвергаются окислению; в) АФК имеют различные окислительно-восстановительные потенциалы, которые

могут определять специфичность окисления. Например, свободные гидроксильные радикалы вызывают повреждение ДНК без заметной специфичности, в то время как бензолоксильные радикалы оказывают избирательное повреждение 5'-GG-цепи теломер.

Теломеры и факторы риска атеросклероза

Курение. Между табакокурением и оксидативным стрессом существует прямая корреляционная связь [20]. Именно этим можно объяснить результаты многочисленных исследований, которые свидетельствуют о меньшей длине теломер у лиц, которые курят табак.

Valders AM, et al. установили, что женщины, которые никогда не курили, имеют большую длину теломер по сравнению с курящими [21]. При этом у курящих женщин длина теломер уменьшается пропорционально количеству выкуренных сигарет — каждая пачка выкуренных сигарет эквивалентна потере 5 п.н. (или 18% от среднегодовой потери) длины теломер.

Morla M, et al. определяли связь между курением и скоростью укорочения теломер среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [22]. С этой целью в исследование было включено 76 мужчин, из них: 26 человек — никогда не курили; 24 человека — курили, но имели нормальные показатели функции легких; 26 человек — больные ХОБЛ. Возраст участников исследования от 40 до 75 лет. Установлено, что лица, которые курят табак (вне зависимости от наличия или отсутствия признаков ХОБЛ) имеют меньшую длину теломер в сравнении с некурящими пациентами.

Результаты 10-летнего исследования под руководством J. Huzen также свидетельствуют о том, что курение способствует укорочению теломер [23]. При изучении 16 783 образцов ДНК у 8074 участников в возрасте от 39 до 60 лет было установлено, что активное курение является основным независимым фактором, определяющим скорость истощения теломер. Кроме того, значительную роль (но в меньшей степени) играют компоненты метаболического синдрома (показатель окружности талии, уровень глюкозы в крови, уровень холестерина ЛПВП).

Артериальная гипертензия. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что существует связь между длиной теломер и уровнем артериального давления, при этом укорочение теломер, вызывая изменения фенотипической экспрессии в клетках сосудов, может способствовать развитию гипертонии [24].

Подтверждением вышесказанному являются результаты исследования под руководством E. Jeanclous, в котором принимали участие 98 здоровых близнецов в возрасте от 18 до 44 лет [25]. Было установлено, что показатели пульсового давления обратно коррели-

ругуют с длиной теломер. Более того, корреляция длины теломер и пульсового давления была независима от пола, т.е. с высокой вероятностью можно предположить, что оба параметра имеют наследуемый характер. Кроме того, установлена положительная корреляционная связь между длиной теломер и диастолическим артериальным давлением и отрицательная — с систолическим артериальным давлением, что подтверждает отрицательную связь между длиной теломер и пульсовым давлением.

Группа ученых во главе с А. Venetos получили подобные результаты — у 120 мужчин и 73 женщин (возраст 56 ± 11 лет), которые не принимали антигипертензивные препараты, длина теломер достоверно коррелировала со скоростью пульсовой волны и у мужчин, и у женщин, а показатели пульсового давления коррелировали с длиной теломер только у мужчин [26].

Ожирение. Не вызывает сомнения, что ожирение тесно связано с риском развития ССЗ. Пациент с избыточной массой тела обычно имеет такие факторы риска, как гипертония, метаболический синдром, дислипидемия. Жировая ткань является источником АФК, провоспалительных цитокинов и множества биоактивных молекул (в том числе ангиотензиногена, лептина, адипонектина, резистина и PAI-1), которые оказывают влияние на функцию и структурную целостность ССС [27]. Вышеперечисленные молекулы нарушают обмен глюкозы, систему свертывания крови, эндотелиальную функцию и показатели артериального давления, что, в конечном счете, ускоряет развитие атеросклероза.

Ретроспективный анализ Heart Study Bogalusa показал, что увеличение веса связано с увеличением скорости истощения теломер [28]. В исследовании Valdes AM, et al. с участием 1 122 здоровых женщин-близнецов (средний возраст — 47 лет) было установлено, что у женщины-близнеца с ожирением теломеры имеют длину на 240 п.н. меньше, чем у близнеца, который не страдает ожирением [21]. Авторы предположили, что данная связь может быть объяснена не значением индекса массы тела, как такового, а повышенным уровнем лептина (который связан с активацией транскрипционного фактора NF- κ B) у участников с признаками ожирения.

Сахарный диабет. Ожирение является только началом каскада физиологических событий, которые ведут к различным ассоциированным с возрастом заболеваниям, включая сахарный диабет (СД). В настоящее время известно, что гипергликемия, даже на стадии предиабета (нарушении толерантности к глюкозе), увеличивает окислительный стресс и, в конечном счете, приводит к клеточному старению [29]. Клеточное старение и апоптоз происходят не только в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, но и в эндотелиальных клетках-предшественниках [30]. Именно поэтому СД 2 типа необхо-

димо рассматривать не только как фактор риска развития ССЗ, но и как фактор, способствующий преждевременному старению.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что существует обратная корреляционная связь между наличием СД 2 типа и короткими теломерами [31-33]. Olivieri F, et al. удалось установить, что у пациентов с СД 2 типа длина теломер связана с продолжительностью диабета: пациенты с 10-летним “стажем” и более имеют меньшую длину теломер по сравнению с пациентами с более короткой продолжительностью диабета [34]. Кроме того, авторы исследования предположили, что длина теломер может использоваться в качестве маркера общего состояния пациентов — лейкоциты пациентов, которые имеют осложнения СД 2 типа, обладают меньшей длиной теломер по сравнению с группой контроля. А группа ученых во главе с F. Fyhrquist предложили использовать длину теломер в качестве независимого предиктора прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа [35].

Более короткая длина теломер отмечается у пациентов с сочетанием предиабета/диабета и атеросклеротических заболеваний по сравнению со случаями изолированного наличия СД или ССЗ. Olivieri F, et al. показано, что меньшую длину теломер имели пациенты, страдающие СД, которые перенесли инфаркт миокарда, в сравнении с теми, кто болеет СД, но не имеет в анамнезе инфаркт миокарда [34]. В другом исследовании подобная ситуация прослеживается в отношении микроальбуминурии (МАУ): длина теломер была меньше у пациентов с СД 2 типа и МАУ, чем у пациентов с СД 2 типа и без МАУ [36]. Однако в данной ситуации необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с СД 2 типа отмечаются высокие показатели сосудистой жесткости, которые могут объяснять меньшую длину теломер в указанной группе. Меньшая длина теломер отмечалась и у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими бляшками, по сравнению с теми, кто не имел последних [37].

Инсулинорезистентность. Наличие инсулинорезистентности (ИР) оказывает негативное влияние на функцию эндотелия. Эта связь объясняется влиянием инсулина на митогенез. В условиях гипоксии избыток инсулина способствует секреции различных факторов роста и цитокинов, что приводит к патологическому сосудистому ремоделированию сосудов (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению интимы-медиа), развитию атеросклероза и увеличению скорости сосудистого старения.

В крупном популяционном исследовании была установлена обратная корреляционная связь между длиной теломер и ИР [30]. ИР тесно связана с хроническим воспалением и окислительным стрессом, которые влияют на длину теломер. Это подтвердили результаты Фремингемского исследования, которые

свидетельствовали о том, что уменьшение длины теломер у пациентов с артериальной гипертонией в большей степени ассоциировано с ИР [38]. Группа ученых во главе с О. Al-Attas также подтвердили наличие связи между длиной теломер лейкоцитов и резистентностью к инсулину. В исследовании приняли участие арабы среднего возраста (мужчины и женщины) с/без сахарного диабета [39]. Длина теломер обратно коррелировала с уровнем инсулина натощак и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, причем индекс НОМА-IR оказался наиболее значимым предиктором длины теломер у мужчин.

Влияние ИР прослеживается и на активности фермента теломеразы — у 47 пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе активность теломеразы была значительно ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [40].

Способы защиты от клеточного старения

Медикаментозная и немедикаментозная терапия клинических проявлений атеросклероза косвенно может влиять и на процессы клеточного старения.

Среди немедикаментозных методов следует отметить активный образ жизни и высокий уровень физической активности, здоровое питание и снижение потребления поваренной соли [41, 42].

В исследовании Cherkas LF, et al. было доказано, что малоподвижный образ жизни (в дополнение к курению, высокому индексу массы тела и низкому социально-экономическому статусу) оказывает влияние на длину теломер и может ускорить процесс старения [43]. В исследование были включены 2401 близнец из Англии (2152 женщины и 249 мужчин в возрасте от 18 до 81 года). Оказалось, что длина теломер у более активных участников была на 200 нуклеотидов больше, чем у менее активных (7,1 и 6,9 килобазы, соответственно).

Аналогичные результаты получены в исследовании J. Krauss, et al., которые проанализировали длину теломер у больных 944 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца [44]. Длина теломер у лиц с низким уровнем физической активности была меньше, чем у лиц с высоким уровнем физической активности (5349±3781 п.о. и 5566±3829 п.о., соответственно).

Долго оставался неясным вопрос, насколько полезны в долгосрочной перспективе многократные и регулярные аэробные физические упражнения на сверхвыносливость (например, бег на длинные дистанции в марафоне). С этой целью были обследованы 67 участников марафонов [45]. После поправки на возраст, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеры воспаления (С-реактивный белок, IL-6, лептин, Е-селектин и др.) удалось установить, что у марафонцев длина теломер была на 11% больше ($T/S=3,5\pm 0,68$), чем в контрольной группе ($T/S=3,1\pm 0,41$).

Немаловажным является вопрос рационального питания, в частности, достаточный уровень в рационе омега-3 полиненасыщенных кислот (омега-3 ПНЖК). Присутствие в рационе достаточного количества омега-3 ПНЖК ассоциируется с низким уровнем F2-изопропанов (стандартный индикатор системного окислительного стресса), а также с более высоким уровнем антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксид дисмутаза), что снижает выраженность окислительного стресса [46].

Особого внимания заслуживают лекарственные препараты, которые назначаются для лечения заболеваний ССЗ.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), как известно, обладает антитромботическим и противовоспалительным эффектами. Помимо этого, АСК уменьшает синтез диметиларгинина, который является эндогенным ингибитором NO-синтазы, тем самым снижая окислительный стресс и скорость старения эндотелиальных клеток [47].

Ингибиторы АПФ (особенно те, которые содержат сульфгидрильную группу), также снижают скорость старения клеток эндотелия путем активации фосфорилирования киназой АКТ и усилением экспрессии NO-синтазы [48].

Некоторые ученые выдвигают гипотезу о том, что увеличение показателей выживаемости кардиологических пациентов, длительно принимающих статины, может быть объяснено воздействием препаратов данной группы на теломеры. Spyridopoulos I, et al. доказали, что статины способны повысить миграционную способность эндотелиальных клеток-предшественниц посредством влияния через TRF2-белок, входящий в состав шелтерин-комплекс Т-петли теломер [49].

Заключение

Развитие и прогрессирование атеросклероза в большинстве случаев происходит на протяжении десятилетий и на ранних стадиях не всегда имеет клинические проявления. Анализ отдельных факторов риска атеросклероза не всегда обладает высокой эффективностью. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что длина теломер отражает суммарную степень повреждения ДНК в течение всей жизни человека факторами, которые ответственны за развитие атеросклероза и его осложнений. Скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала клинического заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение — измерение длины теломер в первые годы жизни может указывать на генетическую предрасположенность к ССЗ и служить сигналом к своевременному началу профилактических и лечебных мероприятий (в том числе с использованием новых методов лечения, направленных на задержку клеточного старения путем воздействия на теломеры и/или теломеразу).

Литература

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.
2. Willeit P, Willeit J, Brandstatter A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1649-56.
3. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(1): 70-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015, 14(1): 70-7).
4. Grabowski P, Hultdin M, Larsson K, et al. Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. *Blood* 2005; 105: 4807-12.
5. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106(6): 661-73
6. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19(18): 2100-10.
7. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet* 2008; 42: 301-34.
8. De Boeck G, Forsyth RG, Praet M, et al. Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms. *J Pathol* 2009; 217: 327-44.
9. Rose A, Patel S, Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta* 2004; 218: 327-36.
10. Pennaneach V, Putnam C D, Kolodner RD. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Microbiol* 2006; 59: 1357-68.
11. Pedram N, Sprung CN, Gao Q, et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol. Cell. Biol* 2006; 26: 1865-78.
12. Olvnik AI. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol* 1973; 41: 181-90.
13. Brouillette SW, Whittaker A, Stevens SE, et al. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis. *Heart* 2008; 94: 422-5.
14. Stewart JA, Chaiken MF, Wang F, et al. Maintaining the end: Role of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation. *Mutat Res: Fundam Mol Mech Mutagen* 2011, doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.08.011.
15. Gilson E, Segal-Bendirdjian E. The telomere story or the triumph of an open-minded research. *Biochimie* 2010; 92: 321-6.
16. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 339-44.
17. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 3074-81.
18. Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1019: 278-84.
19. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
20. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 79-90.
21. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-4.
22. Morla M, Busquets X, Pons J, et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 525-8.
23. Huzen J, Wong LSM, van Veldhuisen DJ, et al. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *Journal of Internal Medicine* 2014; 275(2): 155-63.
24. Drapkina OM, Shepel RN. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial hypertension* 2013; 19(4): 290-8. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013, 19(4): 290-8).
25. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36: 195-200.
26. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-5.
27. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue. *Clin Endocrinol* 2006; 64(4): 355-65.
28. Gardner JP, Shengxu L, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171-7.
29. Su Y, Liu XM, Sun YM, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and pre-diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 877-82.
30. Brodsky SV, Gealekman O, Chen J, et al. Prevention and reversal of premature endothelial cell senescence and vasculopathy in obesity-induced diabetes by ebselen. *Circ Res* 2004; 94: 377-84.
31. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Mohan V. Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 1151-6.
32. Zee RL, Castonguay AJ, Barton NS, et al. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Translational Res* 2010; 155: 166-9.
33. Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 42-50.
34. Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, et al. Leukocyte telomere shortening in elderly Type2DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2009; 206(2): 588-93.
35. Fyhrius F, Tiitu A, Sajonmaa O, et al. Telomere Length and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2010; 267(3): 278-86.
36. Tentolouris N, Nzietchueng R, Cattani V, et al. (2007). White blood cells Telomere Length is shorter in males with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2909-15.
37. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 195: 83-9.
38. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-30.
39. Al-Attas O, Al-Daghri N, Bamakrahmah A, et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr* 2010; 99: 896-9.
40. Daubenmiera J, Linb J, Blackburnb E, et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 917-28.
41. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci* 2011; 120: 427-440.
42. Drapkina OM, Shepel RN. Low sodium diet: pros and cons. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(2): 190-5. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Диета с низким содержанием поваренной соли: за и против. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015, 11(2): 190-5).
43. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168: 154-8.
44. Krauss J, Farzaneh-Far R, Puterman E, et al. Physical Fitness and Telomere Length in Patients with Coronary Heart Disease: Findings from the Heart and Soul Study. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e26983. doi:10.1371/journal.pone.0026983
45. Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, et al. Longer Leukocyte Telomeres Are Associated with Ultra-Endurance Exercise Independent of Cardiovascular Risk Factors. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e69377. doi:10.1371/journal.pone.0069377
46. Farzaneh-Far R, Lin J, E. pel ES, et al. Association of marine omega — 3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303: 250-7.
47. Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Tager M, et al. Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1226-32.
48. Donnini S, Terzuoli E, Ziche M, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes endothelial cell survival through nitric-oxide synthase, fibroblast growth factor-2, and telomerase crosstalk. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332 (3): 776-84.
49. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110: 3136-42.

СИСТЕМНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНАКаллистов Д. Ю.¹, Романов А. И.¹, Новичкова Н. И.², Романова Е. А.³

Связанные со сном нарушения дыхания являются распространенными видами расстройств сна и оказывают существенное негативное влияние на формирование и течение ряда соматических заболеваний, в первую очередь — сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Результаты проведенных с позиций доказательной медицины исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи апноэ сна и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмий, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета. Включение методик диагностики и лечения расстройств сна в стандарты лечения и реабилитации пациентов с данными нозологическими формами является теоретически обоснованным и клинически значимым.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 90–94<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-90-94>**Ключевые слова:** расстройства сна, апноэ, артериальная гипертензия, ИБС, аритмии, цереброваскулярные заболевания, диабет, стандарты.

¹ФГБУ Центр реабилитации Управления делами Президента РФ, пос. санатория им. Герцена, МО; ²ФГУН Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, МО, Мытищи; ³ФГБУ Больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва, Россия.

Каллистов Д. Ю.* — д.м.н., зав. отделением, Романов А. И. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный врач, Новичкова Н. И. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Романова Е. А. — д.м.н., врач ОФД.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ЦНС — центральная нервная система, Х(СН) — (хроническая) сердечная недостаточность, СРАР — постоянное положительное давление (воздуха) в дыхательных путях (СРАР — (англ.) Continuous Positive Airway Pressure).

Рукопись получена 27.04.2015

Рецензия получена 29.05.2015

Принята к публикации 05.06.2015

SYSTEMIC CARDIOVASCULAR OUTCOMES OF SLEEP RELATED BREATHING DISORDERSKallistov D. Yu.¹, Romanov A. I.¹, Novichkova N. I.², Romanova E. A.³

Related to sleep breathing disorders are prevalent kind of disordered sleep and influence significantly and negatively on development of a range of somatic diseases, primarily — cardiovascular and metabolic. Results of evidence research witness on the relation of the sleep apnea and arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, arrhythmias, cerebrovascular diseases, diabetes. Inclusion of the methods of diagnostics and treatment of sleep related disorders to the standards of management and rehabilitation of patients with these nosological units is theoretically based and clinically significant.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 90–94<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-90-94>**Key words:** sleep disorders, apnea, arterial hypertension, CHD, arrhythmias, cerebrovascular diseases, diabetes, standards.

¹Center for Rehabilitation of the President Services, settlement of Hertsen sanatorium, Moscow Region; ²Erisman FF Federal Scientific Center for Hygiene of Rospotrebnadzor, Moscow Region, Mytishchi; ³Hospital with Outpatient care of the President Services, Moscow, Russia.

Многочисленные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, свидетельствуют о высокой распространенности расстройств сна среди населения, существенном влиянии последних на состояние здоровья, качество и продолжительность жизни людей [1]. Среди более 80 включенных в Международную классификацию расстройств сна нозологических форм [2], наибольшее практическое значение имеют связанные со сном нарушения дыхания. Помимо непосредственных клинических проявлений этих расстройств сна — таких, как громкий храп, избыточная дневная сонливость, особую актуальность представляет их влияние на формирование и течение ряда сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и метаболических расстройств. Накопленные к настоящему времени данные позволяют с высокой степенью достоверности рассматривать синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) в качестве одного из факторов риска

артериальной гипертензии (АГ), церебрального инсульта, метаболического синдрома и пр. [3].

Вместе с тем, до настоящего времени методы диагностики и лечения расстройств сна не включены в обязательные для применения стандарты медицинской помощи пациентам с наиболее значимыми соматическими заболеваниями [4]. Поэтому продолжение исследований по данной проблематике, совершенствование методологии медицины сна, информирование специалистов смежных специальностей, организаторов здравоохранения, представителей страховой медицины о влиянии расстройств сна на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, остаются значимыми практическими задачами.

Это обуславливает своевременность настоящей публикации, целью которой является научное обоснование применения методов коррекции расстройств сна в практике клинической медицины

с учетом анализа современных литературных данных. В обзоре рассматриваются вопросы взаимосвязи нарушений дыхания, обусловленных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, с наиболее распространенными и клинически значимыми заболеваниями — гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), нарушениями сердечного ритма и проводимости, застойной сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом 2 типа, цереброваскулярными заболеваниями, и представляется обоснование необходимости включения методов диагностики и лечения расстройств сна в стандарты оказания медицинской помощи.

Артериальная гипертензия. Еще в начале 70-х годов прошлого века были опубликованы результаты клинических наблюдений (Guilleminault C, et al.) [5], свидетельствующие о том, что пациенты с тяжелыми клиническими формами СОАС имеют повышенные значения артериального давления (АД), а устранение апноэ сна (методом трахеостомии) приводит к нормализации величин АД.

В проведенных в последующие годы эпидемиологических исследованиях была показана высокая распространенность (свыше 50%) нарушений дыхания во время сна среди пациентов с АГ с одной стороны, и большая распространенность АГ среди больных с СОАС. Однако большое число сопутствующих факторов риска (таких, как ожирение, возраст, малоподвижный образ жизни, стресс и пр.) не позволяли с достаточной уверенностью говорить о наличии причинно-следственных взаимосвязей АГ и СОАС. Данные проведенных за последние 10-15 лет на принципах “доказательной медицины” протоколов позволили на современном методологическом уровне подтвердить информацию о взаимосвязи этих заболеваний. Недавно завершившиеся масштабные исследования [6, 7], результаты которых были опубликованы в 2011 и 2012 гг, несмотря на некоторую противоречивость полученных данных, подтверждают статистическую взаимосвязь апноэ сна и гипертензии при проспективном изучении. Так, в работе Magin JM, et al. проведено наблюдение за 1889 участниками в течение 12,2 лет и установлено наличие положительной статистической связи между выраженностью апноэ сна при исходном исследовании и риском формирования артериальной гипертензии вне зависимости от таких общих факторов риска, как возраст и ожирение [7].

В целом, большинство экспертов сходятся на том, что наиболее значима роль апноэ сна в формировании резистентной АГ с измененным суточным профилем АД у лиц молодого и среднего возраста [8, 9].

Ряд физиологических факторов, связанных с СОАС, могут рассматриваться в качестве причин длительного повышения АД в дневное время: изменения эндотелия и ремоделирование сосудов в ответ

на повторяющиеся эпизоды гипоксии, повышенная симпатическая активность, системное воспаление, изменение чувствительности барорефлекса, изменение жидкостно-электролитного баланса; генерализованный стресс вследствие частых реакций активации ЦНС и нарушения структуры сна [10, 11].

Снижение артериального давления и восстановление механизмов регуляции сосудистого тонуса у пациентов с СОАС на фоне специфической коррекции нарушений дыхания во время сна также может рассматриваться в качестве доказательства существования причинной связи между АГ и апноэ сна [12]. Терапия положительным давлением воздуха в дыхательных путях (CPAP-терапия от Continuous Positive Airway Pressure) является в настоящее время основным методом лечения связанных со сном нарушений дыхания, поэтому большая часть работ посвящена оценке гемодинамических эффектов этого метода. В литературе имеются сообщения о нормализации повышенного уровня АД у пациентов с СОАС на фоне терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях; часть исследований была выполнена с использованием рандомизированных, плацебо-контролируемых протоколов [13].

Совместные рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского респираторного общества предусматривают проведение целенаправленных диагностических и лечебных мероприятий у больных с АГ и апноэ сна [14, 15].

Ишемическая болезнь сердца. Проблема влияния обструкции верхних дыхательных путей во время сна на формирование и течение ИБС также активно изучалась, начиная с 80-х годов XX века. Накопленные данные позволяют рассматривать СОАС в качестве независимого фактора риска коронарного атеросклероза [16], хронических форм ИБС и острого коронарного синдрома [17].

В исследовании Gottlieb DJ, et al. проводилось проспективное наблюдение в течение 8,7 лет за подгруппой из 1927 мужчин и 2495 женщин в возрасте старше 40 лет, не страдавших от ИБС и СН на момент осмотра. После учета многочисленных факторов риска, индекс обструктивных апноэ оказался значимым предиктором возникновения ИБС (инфаркта миокарда, процедуры реваскуляризации или смерти от коронарного события) для мужчин в возрасте моложе 70 лет [18].

По данным Kent BD, et al., тяжесть апноэ сна позволяет прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий. В данном исследовании 29 здоровым мужчинам было проведено инструментальное исследование сна и КТ-ангиография; сравнивался объем бляшек в коронарных артериях у лиц с высокими и низкими величинами индекса апноэ-гипопноэ. Объем бляшки оказался существенно выше в группе с СОАС ($p=0,017$) и коррелировал

с величиной индекса апноэ-гипопноэ ($r=0,433$; $p=0,019$). Экспериментальные данные японских авторов также свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия коронарных артерий у больных с СОАС, при этом выявлялась положительная корреляционная связь между величиной индекса апноэ-гипопноэ и выраженностью вазоконстрикции [20].

Системное воспаление и ускоренный атерогенез, обусловленные циклическими эпизодами гипоксии-реоксигенации, изменения системы гемостаза и др. могут быть отнесены к ведущим механизмам формирования коронарной патологии на фоне апноэ сна. Современные представления о генезе атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СОАС предусматривают активацию ряда патофизиологических факторов. Центральное место в механизмах связанного с гипоксией воспаления играет активация транскрипционного нуклеарного фактора (NF)- κ B, который регулирует выработку ряда провоспалительных факторов — таких, как TNF- α , IL-8 или ICAM-1 и др. [21–23].

В исследовании группы авторов под руководством Y. Peker (Thunstrom E, et al., 2013) было показано, что обструктивное апноэ сна ассоциировано с повышенными уровнями хронического системного воспаления у не тучных пациентов с ИБС [24]. По данным авторов, у перенесших процедуры реваскуляризации пациентов с СОАС выявлялись более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (Hs-CRP) — 3,52 и 2,41 mg/ml; $p=0,011$, интерлейкинов IL-6 (11,66 и 6,27 pg/ml; $p<0,001$) и IL-8 (1,81 и 1,52 pg/ml; $p=0,075$) и фактора некроза опухоли TNF- α (6,06 и 5,41 pg/mL; $p=0,019$, соответственно) по сравнению с сопоставимыми по основным характеристикам пациентами без ОАС. Регрессионный анализ также показал наличие значимых статистических связей между тяжестью апноэ и величинами провоспалительных маркеров.

Кроме того, нарушения в системе гемостаза у пациентов с апноэ сна могут рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска коронарной болезни [25].

Аритмии. Хроническая симпатическая активация, гемодинамическая перегрузка камер сердца в ходе цикла “апноэ-возобновление дыхания” могут явиться причиной нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий, предсердной и желудочковой экстрасистолии, что подтверждается результатами проведенных исследований [26–27].

В работе Neilan T, et al. в группе из 720 пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе перед проведением процедуры изоляции устья легочных вен было проведено МРТ-исследование сердца. У пациентов с СОАС (142 пациента) чаще выявлялось повышенное давление в легочной артерии, увеличение объема правого желудочка, размеров предсердий и массы левого

желудочка. Кумулятивная частота возникновения повторного пароксизма ФП составила 51% у пациентов с апноэ сна и 30% — у пациентов без апноэ сна. У пациентов, которым проводилась CPAP-терапия, частота составила 35%; у больных с СОАС, которым CPAP-терапия не проводилась — 68%. Относительный риск возникновения пароксизма ФП при наличии СОАС составил 2,79 (ДИ от 1,97 до 3,94, $p<0,001$) [28].

Экспериментальные исследования также подтверждают роль нарушений вегетативной регуляции в формировании связанных с циклической гипоксией нарушений сердечного ритма [29].

Недостаточность кровообращения. Застойная СН также имеет значимые эпидемиологические и патофизиологические связи с нарушениями дыхания во сне. Повышение пред- и постнагрузки, изменения водно-электролитного баланса, симпатический гипертонус и ряд других факторов, связанных с апноэ сна, способствуют формированию ХСН [30].

Риск возникновения СН (Gottlieb DJ) у мужчин с ИАГ более 30 событий в час был на 58% выше, по сравнению с пациентами с ИАГ менее 5 событий [18]. Выраженность апноэ сна коррелирует с тяжестью СН [31], при этом ряд исследований свидетельствует о приоритетной роли гипоксии в формировании гемодинамических нарушений у больных с ХСН [32]. Апноэ сна способствует формированию как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [33].

У пациентов с СН с большей частотой выявляются и так называемые комплексные апноэ — респираторные нарушения, возникающие во время подбора терапии положительным давлением. При этом коррекция нарушений дыхания во время сна у пациентов с ХСН ассоциирована с более благоприятным прогнозом течения заболевания [34].

Сахарный диабет 2 типа. За последние годы в печати появилось значительное число публикаций, посвященных взаимосвязи метаболических нарушений и, в первую очередь, инсулинорезистентности и сахарного диабета с нарушениями дыхания по типу обструкции верхних дыхательных путей во время сна [35].

Анализ экспериментальных данных позволяет прийти к выводу о том, что эпизоды гипоксии и гиперкапнии, фрагментация сна и нарушения вегетативной регуляции могут приводить к развитию инсулинорезистентности и повышению уровня глюкозы. По мнению ряда авторов, существует сильная и независимая от других факторов взаимосвязь между апноэ сна, висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью [36, 37], а также повышенным уровнем лептина и гиперцитокинемией, что может способствовать патологическим проявлениям и соматическим последствиям этого расстройства. Кроме того, связанные с апноэ фрагментация и депривация сна

также являются факторами, способствующими формированию инсулинорезистентности [38].

Результаты опубликованных исследований также свидетельствуют о том, что применение терапии положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с СОАС является патогенетически обоснованным дополнительным методом лечения сахарного диабета 2 типа. Так, в исследовании JC Lam (2010) в подгруппе 31 пациента с СОАС чувствительность к инсулину существенно повысилась на фоне терапевтических уровней СРАР-терапии (с $6,6 \pm 2,9$ до $7,6 \pm 3,2\%$ \times мин⁻¹; $p=0,017$); при этом у пациентов контрольной группы (псевдо-СРАР) существенных изменений чувствительности к инсулину отмечено не было [39]. Позитивное влияние СРАР-терапии на течение диабета 2 типа у пациентов с СОАС было показано и в ряде других исследований [40].

Цереброваскулярные заболевания. Анализ литературы, посвященной изучению взаимосвязи ОНМК и связанных со сном нарушений дыхания, свидетельствует о высокой распространенности синдрома обструктивного апноэ сна в различных контингентах постинсультных больных. По данным Bassetti C, et al. [41] индекс апноэ-гипопноэ более 10 респираторных событий в час встречается у 44-72% постинсультных больных. В одном из фрагментов проспективного многоцентрового исследования, посвященного влиянию расстройств сна на формирование сердечно-сосудистой патологии (The Sleep Heart Health Study), были изучены данные 5422 лиц, у которых на момент исходного обследования, проведенного в 1995-1998гг, отсутствовали анамнестические данные о наличии перенесенного инсульта. Результаты наблюдения в течение 8,7 лет показали наличие существенной позитивной статистической взаимосвязи между риском возникновения ишемического инсульта и индексом апноэ-гипопноэ ($p=0,016$). У мужчин с ИАГ >19 событий в час относительный риск возникновения нового случая ОНМК составил 2,86 (Redline S, 2010) [42]. Кроме того, высокая частота выявления апноэ сна среди пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт по типу малого (до 62%) позволяет рассматривать выявление и коррекцию нарушений дыхания у этой категории больных в качестве способа профилактики повторного инсульта [43].

Патофизиологические механизмы, обуславливающие негативное влияние СОАС на цереброваскулярную патологию, помимо общих системных эффектов связанных со сном нарушений дыхания, включают и негативное воздействие эпизодов апноэ сна на регуляцию церебрального кровотока [44].

Применение терапии положительным давлением в дыхательных путях в настоящее время может рассматриваться в качестве инструмента профилактики ОНМК или его осложнений. Результаты исследова-

ния Martinez-Garsia MA, в котором изучалось влияние длительной (около 5 лет) СРАР-терапии на исходы в подгруппе из 166 пациентов, перенесших ОНМК, показали, что кумулятивная летальность среди больных с ИАГ, которые не применяли СРАР-терапию, была >20, т.е. в 1,58 раза выше по сравнению с сопоставимыми по антропометрическим и клинико-инструментальным данным пациентами, которым данное лечение проводилось [45].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об обоснованности раннего начала СРАР-терапии в ранние сроки после перенесенного ОНМК в блоке интенсивной неврологии [46], о позитивном влиянии СРАР-терапии на функциональные исходы неврологической реабилитации [47].

Влияние СОАС на стоимость оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение принципов страховой медицины обуславливает актуальность анализа экономических аспектов оказания медицинской помощи пациентам с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями, оценки роли факторов, влияющих на продолжительность, стоимость и исходы лечения.

Результаты медико-экономических исследований, проведенных в различных странах за последние годы, свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие от нарушений дыхания во время сна, чаще обращались за медицинской помощью, больше времени проводили в лечебно-профилактических учреждениях и оказание медицинской помощи им было более затратным по сравнению с сопоставимыми по основным антропометрическим характеристикам лицами без нарушений дыхания во сне [48, 49].

Таким образом, с учетом накопленных данных, можно прийти к выводу, что нарушения дыхания, связанные с обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, могут рассматриваться в качестве значимого фактора риска АГ, СН и нарушений сердечного ритма, цереброваскулярных и метаболических расстройств. Комплекс патофизиологических механизмов, связанных с СОАС, способен выступить в качестве пускового механизма формирования хронически повышенного АД, атеросклеротического поражения сосудов и аритмий у предрасположенных субъектов. Выявление пациентов, подверженных риску развития сердечно-сосудистых последствий СОАС, является важной научно-практической задачей. Все вышеизложенное обуславливает не только необходимость совершенствования методологии диагностики и лечения связанных со сном нарушений, но и включение методик с доказанной эффективностью (полисомнография, терапия положительным давлением в дыхательных путях) в стандарты медицинской помощи пациентам с АГ, ИБС, церебральным инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- Rich J, Raviv A, Raviv N, et al. All-Cause Mortality and Obstructive Sleep Apnea Severity Revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 3: 583-7.
- American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and coding manuals. Rochester, MN. American Sleep Disorders Association 2005.
- Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013; 129: 333-52.
- Federal Law of Russian Federation dated November 21, 2011 N 323-FZ "On the Fundamentals of of public health protection in the Russian Federation". Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации").
- Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, et al. Sleep apnea syndrome: can it induce hemodynamic changes? *West J Med* 1975; 123: 7-16.
- Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1299-304.
- Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-76.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-7.
- Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: An Update. *Hypertension* 2014; 63: 203-9.
- Freet CS, Stoner JF, Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton Neurosci* 2013; 174: 8-14.
- Capone C, Faraco G, Coleman C, et al. Endothelin 1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension* 2012; 60: 106-13.
- Reichmuth KJ, Dopp JM, Barcz SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1143-50.
- Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 587-96.
- Lévy P, McNicholas WT. Sleep apnoea and hypertension: time for recommendations. *ERJ* 2013; 3: 505-6.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological Research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633-46.
- Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: An Emerging Risk Factor for Atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-42.
- Nakashima H, Henmi T, Minami K, et al. Obstructive sleep apnoea increases the incidence of morning peak of onset in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2013; 2: 153-8.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
- Kent BD, Garvey JF, Ryan S. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *ERJ* 2013; 5: 1263-70.
- Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y. Coronary Artery Endothelial Dysfunction Associated With Sleep Apnea. *Angiology* 2011; 5: 397-400.
- Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10: 189-93.
- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-8.
- Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine* 2013; 62: 210-6.
- Thunstrom E, Glantz H, Fu M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased inflammatory activity in non-obese patients with coronary artery disease; a cross sectional study. *Eur Heart J* 2013; 34: 5521.
- von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, et al. Day/night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33: 371-7.
- Kasai T, Floras LS, Bradley TD. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Bidirectional Relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-510.
- Konecny T, Brady PA, Orban M, et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1597-602.
- Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *JAHA* 2013; 2: e000421.
- Lu Z, Nie L, He B, et al. Increase in vulnerability of atrial fibrillation in an acute intermittent hypoxia model: importance of autonomic imbalance. *Auton Neurosci* 2013; 177: 148-53.
- Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-7.
- Simon R, Chirakalwasan N, Teerapraipruk B. Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients With and Without Cardiovascular-Related Diseases. *Respir Care* 2012; 57: 1476-82.
- Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, et al. Hypoxia, Not the Frequency of Sleep Apnea, Induces Acute Hemodynamic Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009; 54: 1706-12.
- Kim SH, Cho GY, Shin C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1663-8.
- Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 68-75.
- Bonsignore MR, Bore AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 353-64.
- Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 1122-7.
- Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
- Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010; 59: 2126-33.
- Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomized controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *ERJ* 2010; 1: 138-45.
- Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, et al. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 355-61.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke* 2006; 37: 967-72.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-77.
- Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep Apnea in Patients with Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. Opportunity for Risk Reduction of Recurrent Stroke? *Stroke* 2010; 41: 2973-5.
- Morgan BJ, Reichmuth KJ, Peppard PE, et al. Effects of Sleep-disordered Breathing on Cerebrovascular Regulation. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 182: 1445-52.
- Martinez-Garsia MA, Soler-Cataluna JJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Mortality in Patients with Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. A 5-year Follow Up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
- Tsigoulis G. Safety and Tolerability of Early Noninvasive Ventilatory Correction Using Bilevel Positive Airway Pressure in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011; 42: 1030-4.
- Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of Continuous Positive Airway Pressure on Outcomes of Rehabilitation in Stroke Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062-7.
- Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH. Comorbidity and healthcare costs in patients with obstructive sleep apnoea. *Breathe* 2011; 8: 95-104.
- Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *ERJ* 2014; 1: 134-44.

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэция  Полиграф



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В 2016г Издательство журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Российский кардиологический журнал” планирует к публикации:

ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СБОРНИК РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Переводы рекомендаций опубликованы в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг



Том 1 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2014

Реваскуляризация миокарда 2014
Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии 2014
Диагностика и лечение гипертрофической кардиомиопатии 2014
Диагностика и лечение заболеваний аорты 2014
Определение и ведение сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014



Том 2 ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2015

Диагностика и лечение легочной гипертензии 2015
Лечение больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST 2015
Диагностика и лечение заболеваний перикарда 2015
Лечение инфекционного эндокардита 2015
Лечение больных с желудочковыми аритмиями и профилактика внезапной сердечной смерти 2015



Как подготовить статью в научный медицинский журнал?

Учебное пособие

Не только молодые ученые, но и профессионалы сталкиваются с трудностями при написании качественной научной статьи. В данном учебном пособии мы расскажем о том, как:

- собирать научный материал, структурировать текст и использовать литературные источники?
- как осуществлять поиск в интернете, как работать с базами данных?
- что такое индекс-цитирования, импакт-фактор, международные рейтинги журналов?
- оформить текст научной статьи, чтобы он индексировался в научных базах?

Принимаются предварительные заказы (без оплаты).

Цена: 1100-00 руб. в т.ч. НДС (в стоимость не входят почтовые услуги по доставке).

Бонусом к данному изданию Издательство дарит двухтомник **ЕВРОПЕЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК 2014 и 2015** (сборник переводов Европейских рекомендаций, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2015-2016гг).

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.rosocardio.ru> в разделе Издательство.

Absorb

САМОРАССАСЫВАЮЩИЙСЯ
СОСУДИСТЫЙ КАРКАС

НЕ ОСТАВЛЯТЬ НИЧЕГО ОЗНАЧАТЬ МОЖЕТ ВСЕ

Absorb – саморассасывающийся сосудистый каркас, который растворяется в промежутке от 2 до 3 лет, ничего* не оставляя за собой, кроме восстановленного сосуда, приводя к возобновлению возможностей для пациента

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ как лучший в классе DES¹
- ВОЗОБНОВЛЯЕТ функцию сосуда²
- ВОЗРОЖДАЕТ структуру стенки сосуда²



УЗНАЙТЕ О БУДУЩЕМ ЧКИ. СВЯЖИТЕСЬ С
ВАШИМ ПРЕДСТАВИТЕЛЕМ ABBOTT VASCULAR.

Изображения ОКТ представлены RJ van Geuns, Erasmus Medical Center, The Netherlands; De Bruyne B. ABSORB Cohort B 5-year, TCT 2014.

*Маленькие платиновые маркеры остаются по краям каркаса.

Источники:

1. Serruys, P, et al. Lancet. Sept. 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61455-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61455-0).
2. Serruys PW et al. ABSORB Cohort B Presentation. TCT 2015.

ООО «Эбботт Лэбораториз» РОССИЯ, 125171, Москва, ул. Ленинградское шоссе, д. 16-А, стр. 1, Тел.: +7 495 258 42 80

Предупреждение: Это изделие предназначено для использования врачом или под его руководством. Перед использованием внимательно прочитать вложенную в упаковку инструкцию для применения (где имеется) или на сайте efu.abbotvascular.com, изучив показания, противопоказания, предостережения и возможные осложнения. Содержащаяся здесь информация предназначена для распространения только за пределами США. Проверьте регистрационный статус изделия перед распространением в странах, где не имеет силы CE mark.

Absorb является торговой маркой группы компаний Abbott.

www.AbbottVascular.com

©2015 Abbott. Все права защищены. I-DI-2-5593-12 12-2015