



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016)

Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона восточной Сибири

Является ли низкий уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) независимым фактором риска смерти у лиц 55 лет и старше?

Сравнение показателей смертности от ИБС среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США

Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза

Роль дефицита магния в патогенезе ССЗ: современное состояние проблемы

Враждебность, тревожность и жизненное истощение в патогенезе ИМ

В ФОКУСЕ:

Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

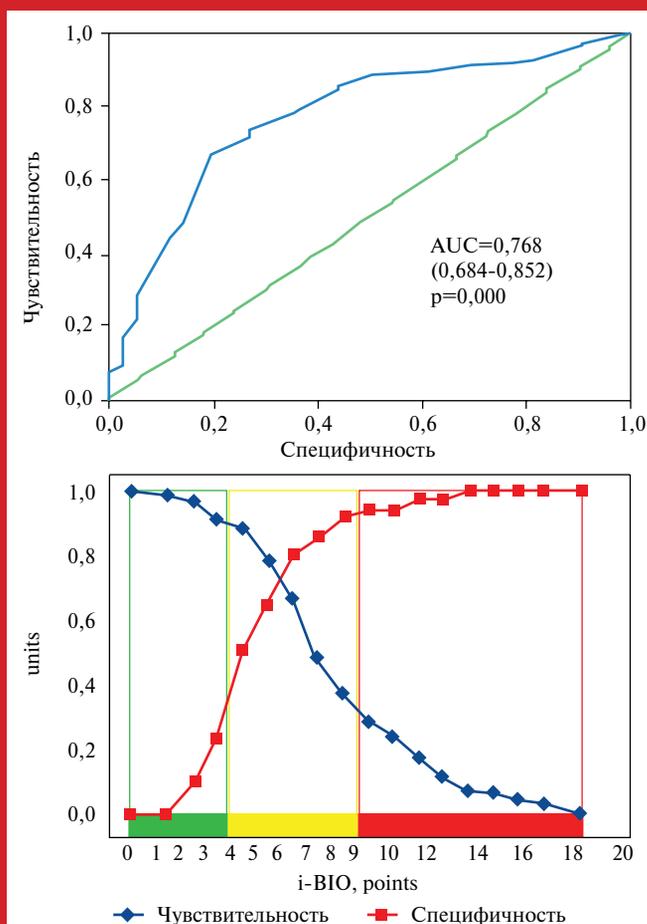


Рис. 1. ROC-анализ для прогнозирования коронарного атеросклероза (GS>0) при помощи i-BIO.

В состав комплексного маркера отбирались наиболее значимые показатели, путём анализа комбинаций комплементарных диагностических инструментов. Это позволило разработать новый показатель, названный интегрированным биомаркером (i-BIO), который предназначен для оценки суммарного вклада изучаемых параметров в определение отсутствия коронарного атеросклероза или наличия поражения коронарных артерий любой степени выраженности. См. на стр. 135.

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



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, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
импакт-фактор (2015) 1,303

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

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

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

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

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (146) 2017

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)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
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)

Шальнова С. А. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)

Морозова Е. Ю.

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)

Шекотов 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 Вишимаа (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, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
Impact-factor (2015) 1,303

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.epub.ru

Subscription: www.rosocardio.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 Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.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.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 6 (146) 2017

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)
Galjovich 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 EDITORS 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)
Dzemeshevich 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)

Shalnova S. A. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)

Morozova E. Yu.

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
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
<i>Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами)</i>	7	<i>The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)</i>
Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016)		2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Петрова М. М., Артюхов И. П., Шальнова С. А.</i> Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона восточной Сибири	86	<i>Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Petrova M. M., Artyukhov I. P., Shalnova S. A.</i> Relation of hyperuricaemia, renal function and arterial hypertension in a large region of the eastern Siberia inhabitants
<i>Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Школьникова М. А., Школьников В. М.</i> Является ли низкий уровень дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) независимым фактором риска смерти у лиц 55 лет и старше?	92	<i>Shalnova S. A., Deev A. D., Metelskaya V. A., Kapustina A. V., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Shkolnikova M. A., Shkolnikov V. M.</i> Does the low level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) independently influence risk of death at age 55 years and older?
<i>Бойцов С. А., Зайратьянц О. В., Андреев Е. М., Самородская И. В.</i> Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США	100	<i>Boytsov S. A., Zayratyants O. V., Andreev E. M., Samorodskaya I. V.</i> Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA
<i>Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Семенцова Е. В., Юсова И. А., Струкова В. В., Кузовлев А. Н.</i> Роль алкоголя в развитии внезапной сердечной смерти по данным регистра гермина (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области)	108	<i>Linchak R. M., Nedbaykin A. M., Sementsova E. V., Yusova I. A., Strukova V. V., Kuzovlev A. N.</i> Impact of alcohol consumption on sudden cardiac death occurrence by the registry germina (registry of sudden cardiac death of economically active inhabitants in Bryansk region)
<i>Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Полупанов А. Г., Алиханова К. А., Каширин А. К., Халматов А. Н., Алтымьшева А. Т., Искаков Е. Б., Баланова Ю. А., Джумагулова А. С.</i> Этнические особенности распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей сельской местности в Российском регионе и регионах Кыргызстана и Казахстана	113	<i>Kontsevaya A. V., Myrzamatova A. O., Polupanov A. G., Alikhanova K. A., Kashirin A. K., Khalmatov A. N., Altymysheva A. T., Iskakov E. B., Balanova Yu. A., Dzhumagulova A. S.</i> Ethnic specifics of the main cardiovascular risk factors prevalence among rural inhabitants of a Russian region and regions of Kyrgyzstan and Kazakhstan
<i>Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Быкова И. С., Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3</i> Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента st в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3")	122	<i>Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. on behalf of the workgroup of RECORD-3</i> Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in st elevation acute coronary syndrome patients (by the russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3")

Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. 132 *Metelskaya V. A., Gavrilova N. E., Yarovaya E. A., Boytsov S. A.*
Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной
An integrative biomarker: opportunities for non-invasive
диагностики коронарного атеросклероза
diagnostics of coronary atherosclerosis

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

Самородская И. В., Бойцов С. А. 139
Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски,
Subsequent myocardial infarction: risk assessment
профилактика
and prevention

Аскарров Р. А., Лакман И. А., Аскаррова З. Ф., Агапитов А. А. 146
Медико-социальные факторы и их пространственное
Medical and social factors spatial influence
влияние на смертность населения от болезней системы
on cardiovascular mortality (by an example of Bashkortostan
кровообращения (на примере республики Башкортостан)
republic)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

Лискова Ю. В., Столбова М. В., Стадников А. А., Саликова С. П. 152
Кардиопротективные механизмы прогестинов: влияние
Cardioprotective properties of progestines: influence
дроспиренона на миокард при экспериментальной
of drospirenone on myocardium in experimental heart failure
сердечной недостаточности

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Зырянов С. К., Переверзев А. П. 158
Эффективность и безопасность применения новых
Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants
пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта
for prevention of stroke and systemic embolism in atrial
и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией
fibrillation
предсердий

Резолюция Совета Экспертов 164
К вопросу о безопасности пероральных антикоагулянтов
Concerning the safety of the direct oral anticoagulants
прямого действия в повседневной клинической практике
in routine care

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Майлян Д. Э., Коломиец В. В. 167
Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых
Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular
заболеваний: современное состояние проблемы
diseases: recent developments

Шмилович А. А., Таратухин Е. О. 173
Враждебность, тревожность и жизненное истощение
Hostility, anxiety and vital exhaustion in myocardial infarction
в патогенезе инфаркта миокарда
pathogenesis

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Шахтшнейдер Е. В., Иваношук Д. Е., Макаренкова К. В., 178
Орлов П. С., Тимошенко О. В., Бажан С. С., Никитин Ю. П.,
Shakhtshneider E. V., Ivanoshchuk D. E., Makarenkova K. V.,
Воевода М. И.
Orlov P. S., Timoshchenko O. V., Bazhan S. S., Nikitin Yu. P.,
Каскадный генетический скрининг в диагностике
Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous
гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии:
familial hypercholesterolemia: clinical case
клинический случай

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

Предлагаемый Вашему вниманию номер журнала несколько отличается от обычного. Большинство работ в нем, так или иначе, связаны с эпидемиологией сердечно-сосудистых заболеваний, будь то результаты популяционных исследований или регистров.

В последние десятилетия в развитых странах наблюдается снижение смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний. Эти тенденции характерны и для России. Работы, представленные в этом номере журнала, освещают различные аспекты сердечно-сосудистого континуума, начиная от распространенности факторов риска и заканчивая проблемами оценки смертности.

Знание эпидемиологии поможет Вам понять значение факторов риска в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ближе познакомиться с естественным течением острых состояний, что, мы надеемся, расширит горизонты Вашей клинической практики.

Особое место в журнале занимает перевод Шестого совместного пересмотра клинических рекомендаций рабочей группы Европейского общества кардиологов и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2016 года. Хотя на основе данного документа в настоящее время готовятся российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, сделанный научной группой перевод, несомненно, будет полезен, как в научной работе, так и в практической деятельности.

член-корреспондент РАН, профессор

Бойцов С. А.

д.м.н., профессор

Шальнова С. А.



Шальнова С. А.



Бойцов С. А.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Шоколад может быть полезен в отношении фибрилляции предсердий (ФП). В крупном исследовании 55 тыс. участников в Дании показано (Mostofsky, et al., 2017), потребление шоколада связано с меньшим риском развития ФП: отношение рисков 0,9 при потреблении 1 раз в месяц, 0,83 — раз в неделю, 0,80 — 2-6 раз в неделю, 0,84 — несколько раз в день, — в сравнении с теми, кто практически не потреблял шоколад. В ряде других исследований такой связи выявлено не было, что может зависеть от страны и региона. Pokorney, et al. (2017) указывают, что в Дании те, кто потребляет много шоколада, в целом ведут более здоровый образ жизни и имеют более высокий уровень образования. Не стоит также забывать о негативном влиянии большого количества шоколада на пищеварительные железы.

(По данным: *Heart BMJ*, 2017)

Приводятся данные Cochrane-метаанализа исследований стволовых клеток для терапии сердечной недостаточности. Fisher, et al. (2017) включили 38 рандомизированных исследований с 1907 участниками (включая 793 контроля). Показано, что среди получивших клеточную терапию общая долгосрочная смертность была более чем в три раза ниже, чем у контроля (4,8% и 15,4%). Однако, авторы отмечают, что для достоверности такого показателя количества участников статистически пока недостаточно. Не показано различий в зависимости от типа и доз стволовых клеток, пути введения, исходной функции сердца, диагноза участников и дополнительных методов лечения. Авторы отмечают, что клеточная терапия была связана со сниженным риском смерти независимо от других показателей.

(По данным: *Heart BMJ*, 2017)

Приводятся данные изучения ткани почек при терапии статинами больных диабетом 2 типа. Vlad, et al. (2017) в полугодовом проспективном исследовании 60 пациентов в группах розувастатина и аторвастатина провели анализ выделяемых с мочой подоцитов, подоцит-ассоциированных молекул, биомаркеров дисфункции проксимальных извитых канальцев. Переход с розувастатина на аторвастатин сопровождался значимым снижением показателей подоцитурии, нефрина мочи, эндотелиального сосудистого фактора роста в моче, конечных продуктов гликирования и других маркеров. Авторы заключают, что у больных сахарным диабетом 2 типа аторвастатин вызывает менее выраженное повреждение. Однако, клинические выводы следует делать после более масштабных исследований.

(По данным: *Renal Failure*, 2017)

С возрастом в сердце снижается метаболизм макроэргических фосфатов. К такому выводу пришли Nathania, et al. (2017), сравнив данные 35 здоровых женщин в группах моложе 50 лет и старше 60 лет методом магнитно-резонансной спектроскопии с оценкой отношения фосфокреатин/АТФ. Это отношение было значимо ниже в старшей группе, как и пиковая мощность выброса, диастолическая функция, пиковое потребление кислорода при нагрузке. Авторы заключают, что отношение фосфокреатин/АТФ отражает особенности метаболизма сердца с возрастом, что может само по себе обуславливать его дисфункцию.

(По данным: *Heart BMJ*, 2017)

В лабораторном исследовании Heggermont, et al. (2017) показали роль микроРНК-146а в развитии дисфункции сердца при перегрузке объемом и давлением. При генетической стимуляции или блокировании синтеза микроРНК-146а и моделировании артериальной гипертензии введением ангиотензина II обнаружено, что при отсутствии данной молекулы не происходит гипертрофия миокарда и не развивается дисфункция сердца, тогда как при повышении синтеза развиваются патологические изменения. “Мишень” действия микроРНК-146а — дигидролипоил сукцинилтрансфераза.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Wolters, et al. (2017) указывают, что церебральная гипоперфузия ведёт к когнитивному снижению. В течение 7 лет авторы измеряли у пациентов без деменции церебральный кровоток методом 2D-фазово-контрастного магнитного резонанса (n=4759, медиана возраста 61,3 года, 55,2% женщин). У 123 участников развилась деменция, в том числе, у 97 — болезнь Альцгеймера. Отношение рисков сниженной перфузии мозга (в мл/100 мл в минуту) с развитием деменции было 1,31, как и для болезни Альцгеймера, в том числе, после учёта инсультов. При наличии гиперинтенсивных участков белого вещества риск был выше (ОР=1,54).

(По данным: *Circulation*, 2017)

Alexander (2017) указывает на скорость ходьбы как важнейший, интегральный показатель состояния здоровья, а также риска зависимости от помощи других и длительности жизни, в старости. Снижение скорости ходьбы на 0,1 м/сек является существенным неблагоприятным прогностическим фактором. В своём обзоре автор рекомендует тест 6-минутной ходьбы для широкого спектра оценок в клинической практике.

(По данным: *Circulation*, 2017)

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ПЕРЕСМОТР 2016)

Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами)

Особый вклад в разработку рекомендаций внесла Европейская ассоциация сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации (ЕАСРР)

Авторы/члены рабочей группы: Massimo F. Piepoli* (Председатель) (Италия), Arno W. Hoes* (Ко-председатель) (Нидерланды), Stefan Agewall (Норвегия)¹, Christian Albus (Германия)⁹, Carlos Brotons (Испания)¹⁰, Alberico L. Catapano (Италия)³, Marie-Therese Cooney (Ирландия)¹, Ugo Corrà (Италия)¹, Bernard Cosyns (Бельгия)¹, Christi Deaton (Великобритания)¹, Ian Graham (Ирландия)¹, Michael Stephen Hall (Великобритания)⁷, F. D. Richard Hobbs (Великобритания)¹⁰, Maja-Lisa Løchen (Норвегия)¹, Herbert Löllgen (Германия)⁸, Pedro Marques-Vidal (Швейцария)¹, Joer Perk (Швеция)¹, Eva Prescott (Дания)¹, Josep Redon (Испания)⁵, Dimitrios J. Richter (Греция)¹, Naveed Sattar (Великобритания)², Yvo Smulders (Нидерланды)¹, Monica Tiberi (Италия)¹, H. Bart van der Worp (Нидерланды)⁶, Ineke van Dis (Нидерланды)⁴, W. M. Monique Verschuren (Нидерланды)¹

Дополнительный вклад: Simone Binno (Италия)

Рецензенты: Guy De Backer (Координатор КПП) (Бельгия), Marco Roffi (Координатор КПП) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция)¹, Norbert Bachl (Австрия)⁸, Héctor Bueno (Испания)¹, Scipione Carerj (Италия)¹, Leslie Cho (США)¹, John Cox (Ирландия)¹⁰, Johan De Sutter (Бельгия)¹, Günther Egidi (Германия)¹, Miles Fisher (Великобритания)², Donna Fitzsimons (Великобритания)¹, Oscar H. Franco (Нидерланды)¹, Maxime Guenoun (Франция)¹, Catriona Jennings (Великобритания)¹, Borut Jug (Словения)⁴, Paulus Kirchhof (Великобритания/Германия)¹, Kornelia Kotseva (Великобритания)¹, Gregory Y. H. Lip (Великобритания)¹, François Mach (Швейцария)¹, Giuseppe Mancía (Италия)⁵, Franz Martin Bermudo (Испания)⁷, Alessandro Mezzani (Италия)¹, Alexander Niessner (Австрия)¹, Piotr Ponikowski (Польша)¹, Bernhard Rauch (Германия)¹, Lars Rydén (Швеция)¹, Adrienne Stauder (Венгрия)⁹, Guillaume Turc (Франция)⁶, Olov Wiklund (Швеция)³, Stephan Windecker (Швейцария)¹, Jose Luis Zamorano (Испания)¹

Общества: ¹ Европейское общество кардиологов (ESC); ² Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD); ³ Европейское общество атеросклероза (EAS); ⁴ Европейская сеть сердца (EHN); ⁵ Европейское общество артериальной гипертензии (ESH); ⁶ Европейское общество по борьбе с инсультами (ESO); ⁷ Европейский регион Международной федерации сахарного диабета (IDF Europe); ⁸ Международная федерация спортивной медицины (FIMS); ⁹ Международное общество поведенческой медицины (ISBM); ¹⁰ Всемирная организация семейных врачей (европейское отделение) (WONCA Europe).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

*Авторы, ответственные за переписку: Massimo F. Piepoli, Heart Failure Unit, Cardiology Department, Policlinico Hospital G. Da Saliceto, Cantone Del Cristo, 29121 Piacenza, Emilia Romagna, Italy, Tel: +39 0523 30 32 17, Fax: +39 0523 30 32 20, E-mail: m.piepoli@alice.it, m.piepoli@imperial.ac.uk. Arno W. Hoes, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500 (HP Str. 6.131), 3508 GA Utrecht, The Netherlands, Tel: +31 88 756 8193, Fax: +31 88 756 8099, E-mail: a.w.hoes@umcutrecht.nl.

Рецензенты рекомендаций из Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК и Национальных кардиологических обществ указаны в приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Европейская ассоциация по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний (ЕАСРР), Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (ЕАСВИ), Европейская ассоциация по чрескожному сердечно-сосудистым вмешательствам (ЕАСЦИ), Ассоциация по сердечной недостаточности (HFA).

Советы ESC: Совет по сестринскому уходу за больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смежным профессиям; совет по кардиологической практике; совет по первичному оказанию помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Рабочие группы ESC: Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC, опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается

коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 7–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-7-85>

Ключевые слова: рекомендации, артериальное давление, клинические условия, сахарный диабет, здоровый образ жизни, липиды, питание, физическая активность, популяция, профилактика, первичная медицинская помощь, психосоциальные факторы, реабилитация, оценка риска, управление риском, курение, заинтересованное лицо.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381, doi:10.1093/eurheartj/ehw106

Перевод и научное редактирование рекомендаций выполнены рабочей группой Российского кардиологического общества и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний под председательством член-корр. РАН, проф. С. А. Бойцова.

Адаптированный перевод на русский язык: А. Табанакова, проф. Д. В. Небиеридзе.

Научное редактирование перевода: член-корр. РАН, проф. С. А. Бойцов, член-корр. РАН, проф. О. М. Драпкина, проф. Д. В. Небиеридзе.

2016 EUROPEAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 7–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-7-85>

Psychosocial factors, Rehabilitation, Risk assessment, Risk management, Smoking, Stakeholder.

Key words: Guidelines, Blood pressure, Clinical settings, Diabetes, Healthy lifestyle, Lipid, Nutrition, Physical activity, Population, Prevention, Primary care,

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	11
1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?	13
1.1. Определение и обоснование	13
1.2. Разработка рекомендаций шестого совместного пересмотра	13
1.3. Экономическая эффективность профилактики	14
2. Кто выиграет от профилактики? Когда и как оценивать риски и приоритеты	15
2.1. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска	15
2.2. Когда нужно оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?	16
2.3. Как оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?	19
2.3.1. 10-летний риск ССЗ	19
2.3.2. Возрастной ССР	21
2.3.3. Оценка пожизненного и 10-летнего ССР	21
2.3.4. Страны низкого, высокого и очень высокого риска	21
2.3.4.1. Какие страны относятся к группе низкого риска?	21
2.3.4.2. Какие страны относятся к группе высокого и очень высокого риска?	23
2.3.5. Как пользоваться таблицами оценки рисков?	24
2.3.6. Реклассификаторы суммарного ССР	25
2.3.7. Категории риска: приоритеты	26
2.3.8. Целевые значения факторов риска	26
2.3.9. Заключение	26
2.4. Другие маркеры риска	26
2.4.1. Семейный анамнез/(эпигенетика)	26
2.4.1.1. Семейный анамнез	27
2.4.1.2. Генетические маркеры	27
2.4.1.3. Эпигенетика	27
2.4.2. Психосоциальные факторы риска	28
2.4.3. Биомаркеры крови и мочи	29
2.4.4. Оценка доклинического поражения сосудов	30
2.4.4.1. Кальций в коронарных артериях	31
2.4.4.2. УЗИ сонных артерий	31
2.4.4.3. Жесткость артерий	32
2.4.4.4. Лодыжечно-плечевой индекс	32
2.4.4.5. Эхокардиография	32

2.4.5. Другие заболевания, влияющие на риск ССЗ.....	32
2.4.5.1. ХБП.....	32
2.4.5.2. Грипп.....	33
2.4.5.3. Пародонтит.....	33
2.4.5.4. Пациенты, находящиеся на лечении по поводу онкологических заболеваний.....	33
2.4.5.5. Аутоиммунные заболевания.....	34
2.4.5.6. Синдром обструктивного апноэ сна.....	34
2.4.5.7. Эректильная дисфункция.....	35
2.5. Отдельные группы населения.....	35
2.5.1. Лица моложе 50 лет.....	35
2.5.1.1. Оценка риска ССЗ у лиц моложе 50 лет.....	36
2.5.1.2. Управление риском ССЗ у лиц моложе 50 лет.....	36
2.5.2. Пожилые люди.....	36
2.5.2.1. АГ.....	36
2.5.2.2. СД.....	37
2.5.2.3. Гиперлипидемия.....	37
2.5.3. Состояния, специфичные для женщин.....	37
2.5.3.1. Акушерские состояния.....	37
2.5.3.2. Неакушерские состояния.....	38
2.5.4. Этнические меньшинства.....	38
3а. Стратегия вмешательства на индивидуальном уровне: коррекция факторов риска.....	39
3а.1. Изменение поведения.....	39
3а.2. Контроль психосоциальных факторов.....	40
3а.3. Сидячий образ жизни и повышение физической активности.....	42
3а.3.1. Введение.....	42
3а.3.2. Рекомендации по ФА.....	42
3а.3.2.1. Аэробные нагрузки.....	42
3а.3.2.2. Упражнения на силу/сопротивление мышц.....	44
3а.3.2.3. Нейромоторная ФА.....	44
3а.3.2.4. Фазы и увеличение ФА.....	44
3а.3.3. Оценка риска.....	44
3а.4. Рекомендации по борьбе с курением.....	45
3а.4.1. Введение.....	45
3а.4.2. Количество и тип курения.....	45
3а.4.3. Пассивное курение.....	45
3а.4.4. Механизмы реализации высокого риска у курящих.....	45
3а.4.5. Отказ от курения.....	46
3а.4.6. Применение препаратов по принципам доказательной медицины.....	46
3а.4.7. Электронные сигареты.....	47
3а.4.8. Другие пути вмешательства для отказа от курения.....	47
3а.5. Вопросы здорового питания.....	47
3а.5.1. Введение.....	48
3а.5.2. Жирные кислоты.....	48
3а.5.3. Минералы.....	48
3а.5.4. Витамины.....	49
3а.5.5. Пищевые волокна.....	49
3а.5.6. Продукты питания и продуктовые группы.....	49
3а.5.6.1. Фрукты и овощи.....	49
3а.5.6.2. Орехи.....	49
3а.5.6.3. Рыба.....	49
3а.5.6.4. Алкогольные напитки.....	50
3а.5.6.5. Лёгкие напитки и сахар.....	50
3а.5.7. Функциональные продукты питания.....	50
3а.5.8. Диетические модели.....	50
3а.6. Контроль массы тела.....	50
3а.6.1. Введение.....	51
3а.6.2. Какой индекс ожирения является лучшим предиктором ССР?.....	51
3а.6.3. Существует ли “метаболически здоровое” ожирение?.....	51
3а.6.4. Парадокс ожирения при подтверждённой ИБС.....	51
3а.6.5. Цели и варианты лечения.....	51
3а.7. Контроль дислипидемий.....	52
3а.7.1. Введение.....	52
3а.7.2. ХС общий и ХС-ЛПНП.....	52
3а.7.3. Аполипопротеин В.....	52
3а.7.4. Триглицериды.....	53
3а.7.5. ХС-ЛПВП.....	53
3а.7.6. Липопротеин(а).....	53

3а.7.7. Соотношение апоВ/аполипопротеин А1	53
3а.7.8. Расчетные липидные показатели	53
3а.7.8.1. ХС-ЛПНП	53
3а.7.8.2. ХС не-ЛПВП (точный результат при проведении анализа не натощак)	53
3а.7.8.3. Ремнантный ХС	54
3а.7.9. Исключение вторичной и семейной дислипидемии	54
3а.7.10. Кого следует лечить и каковы цели терапии?	55
3а.7.11. Пациенты с заболеваниями почек	55
3а.7.12. Лекарственные препараты	55
3а.7.13. Комбинации лекарственных препаратов	56
3а.8. Сахарный диабет 1 и 2 типа	57
3а.8.1. Рекомендации по ЗОЖ	58
3а.8.2. Сердечно-сосудистый риск	59
3а.8.3. Контроль гликемии	59
3а.8.4. Контроль АД	59
3а.8.5. Липидснижающая терапия	60
3а.8.6. Антитромбоцитарная терапия	60
3а.8.7. Микроальбуминурия	60
3а.8.8. СД 1 типа	61
3а.9. Артериальная гипертензия	61
3а.9.1. Введение	62
3а.9.2. Определение и классификации АГ	62
3а.9.3. Измерение АД	62
3а.9.4. Офисное и клиническое измерение АД	63
3а.9.5. Внеофисный мониторинг АД	63
3а.9.6. Диагностическое обследование у пациентов с АГ	63
3а.9.7. Стратификация риска при АГ	63
3а.9.8. Кого лечить и когда начинать антигипертензивное лечение	64
3а.9.9. Как лечить	64
3а.9.9.1. Рекомендации по ЗОЖ	64
3а.9.9.2. Антигипертензивные препараты	64
3а.9.9.3. Комбинированная терапия	65
3а.9.10. Целевые значения АД	66
3а.9.11. АГ в отдельных клинических ситуациях	66
3а.9.11.1. СД	66
3а.9.11.2. АГ у пожилых	66
3а.9.12. Резистентная гипертензия	67
3а.9.13. Продолжительность лечения и наблюдение	67
3а.10. Антитромбоцитарная терапия	67
3а.10.1. Антитромбоцитарная терапия у пациентов без ССЗ	68
3а.10.2. Антитромбоцитарная терапия у больных с ССЗ или цереброваскулярными заболеваниями	68
3а.11. Приверженность к терапии	69
3а.11.1. Полипиллы	70
3б. Как вмешаться на индивидуальном уровне: специфическое для заболевания вмешательство — ФП, ИБС, ХСН, цереброваскулярная болезнь, ЗПА (Web приложение)	70
3с. Стратегия вмешательства на популяционном уровне	70
3с.1. Введение (пропаганда здорового образа жизни)	70
3с.2. Популяционный подход к диете	71
3с.3. Популяционные подходы к физической активности	73
3с.4. Популяционные подходы по борьбе с курением и употреблением других табачных изделий	74
3с.5. Меры по ограничению злоупотребления алкоголем	76
3с.6. Здоровая окружающая среда	77
4а. Где проводить профилактику на индивидуальном уровне	78
4а.1. Медицинское учреждение и заинтересованные стороны	78
4а.1.1. Профилактика ССЗ в условиях первичного звена здравоохранения	78
4а.1.2. Рекомендации при неотложной госпитализации	79
4а.1.3. Специализированные профилактические программы	79
4а.1.4. Альтернативные модели реабилитации	80
4а.1.4.1. Телереабилитация	81
4а.1.5. Сохранение изменений образа жизни	81
4а.2. Как контролировать профилактическую деятельность	81
4б. Кто должен проводить профилактику на популяционном уровне	82
4б.1. Правительство и общественное здравоохранение	82
4б.2. Неправительственные организации	82
5. Что следует и чего не следует делать согласно Рекомендациям	83
6. Приложение	84
Список литературы	85

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

ACC — American College of Cardiology (Американская коллегия кардиологов)
 АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца)
 BEUC — Bureau Européen des Unions de Consommateurs (Организация европейских потребителей)
 CTT — Cholesterol Treatment Trialists (Объединенная группа исследователей лечения гиперхолестеринемий)
 ECDA — European Chronic Disease Alliance (Европейское общество по борьбе с хроническими заболеваниями)
 EHN — European Heart Network (Европейская сеть сердца)
 ЕМА — European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)
 ESC/ЕОК — Европейское общество кардиологов
 FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США)
 NHS — National Health Service (Национальная служба здоровья, Великобритания)
 NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании)
 OASIS — Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (Организация для оценки стратегий при ишемических синдромах)
 NCEP — National Cholesterol Education Program (Национальная образовательная программа по холестерину)
 SHHEC — Scottish Heart Health Extended Cohort (Шотландская расширенная группа здоровья сердца)
 SIGN — Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Шотландская междуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций)
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ЕС — Европейский союз

Клинические исследования, программы, регистры

ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
 ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation
 ATP — Adult Treatment Panel
 CAPRIE — Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events
 CARDIA — Coronary Artery Risk Development in Young Adults
 CARDS — Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
 CHANCE — Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events
 CHARISMA — Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
 CHS — Cardiovascular Health Study
 CURE — Clopidogrel vs. Placebo in Patients with ACS without ST-segment elevation
 DCCT — Diabetes Control and Complications Trial
 GOSPEL — Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction
 EPIC — European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
 EPODE — Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants
 HF-ACTION — Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
 HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation
 HPS — Heart Protection Study
 HYVET — Hypertension in the Very Elderly Trial
 INVEST — International Verapamil-Trandolapril Study
 ONTARGET — ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
 PLATO — Ticagrelor vs. Clopidogrel in Patients with ACS with and without ST-segment elevation

PROactive — Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
 PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
 PROCAM — Prospective Cardiovascular Munster Study
 RESPONSE — Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists
 SAVOR-TIMI — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Trombolysis in Myocardial Infarction
 SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
 TRITON — Prasugrel vs. Clopidogrel in Patients with ACS
 UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study
 VADT — Veterans Affairs Diabetes Trial
 VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation

Сокращения

АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 апоА1 — аполипопротеин А1
 апоВ — аполипопротеин В
 ББ — бета-блокатор
 БА — блокатор рецепторов к ангиотензину
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 ГХС — гиперхолестеринемия
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ДИ — доверительный интервал
 ЗОЖ — здоровый образ жизни
 ЗПА — заболевания периферических артерий
 иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМТ — индекс массы тела (масса тела (кг)/рост(м²))
 КПР — комитет по практическим рекомендациям
 КТ — компьютерная томография
 ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый
 Лп(а) — липопротеин(а)
 ЛПВП — липопротеин высокой плотности
 ЛПНП — липопротеин низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности
 ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
 МЕТ(s) — метаболический (ие) эквивалент (ы)
 МКБ — Международная классификация болезней
 МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты
 НЗТ — никотинзаместительная терапия
 НПО — неправительственные организации
 ОИМ — острый инфаркт миокарда
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОР — относительный риск
 ОШ — отношение шансов
 ПЗЗ — первичное звено здравоохранения
 ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
 РА — ревматоидный артрит
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 САД — систолическое артериальное давление
 СД — сахарный диабет
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СКАД — самоконтроль артериального давления в домашних условиях
 СМАД — суточное мониторирование артериального давления
 СН — сердечная недостаточность
 СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
 СПКЯ — синдром поликистозных яичников
 СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССР — сердечно-сосудистый риск

ССС — сердечно-сосудистое(ые) событие(ия)	ЭхоКГ — эхокардиография
ТГ — триглицерид(ы)	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа	DASH — диетологический подход к лечению артериальной гипертензии (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
УЗИ — ультразвуковое исследование	DPP-4 — дипептидилпептидаза-4
ФА — физическая активность	GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1
ФП — фибрилляция предсердий	NRI — остаточный индекс реклассификации
ХБП — хроническая болезнь почек	PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа
ХС — холестерин	SGLT2 — натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа
ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности	SNP/ОНП — однонуклеотидный полиморфизм
ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности	SCORE — системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation)
ЧСС — частота сердечных сокращений	
ЭД — эректильная дисфункция	

1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

1.1. Определение и обоснование

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяется как скоординированная система мер на популяционном или индивидуальном уровне, направленная на устранение или минимизацию последствий ССЗ и связанной с ними инвалидности [1]. ССЗ остаются основной причиной заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов. Начиная с 80-х годов, отмечается снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) с поправкой на возраст, особенно в регионах с высоким уровнем доходов [2]. В настоящее время, во многих странах Европы, благодаря профилактическим мероприятиям, в том числе, успешному законодательству о курении, распространенность ИБС уменьшилась более, чем вдвое, по сравнению с началом 80-х годов. Тем не менее, сохраняются различия между странами в распространенности ряда факторов риска, особенно ожирения [3] и сахарного диабета (СД) [4]. Если бы профилактика проводилась в соответствии с рекомендациями, то значительно уменьшилась бы распространенность ССЗ. Таким образом, речь идет не только о влиянии основных факторов риска, но и о неудовлетворительном осуществлении превентивных мер [5, 6]. Профилактика должна проводиться (1) на общем популяционном уровне путем пропаганды здорового образа жизни (ЗОЖ) [7] и (2) на индивидуальном уровне, т.е. на субъектах с умеренным или высоким риском ССЗ или пациентах с установленным ССЗ, путем борьбы с нездоровым образом жизни (например, некачественным питанием, физической инертностью, курением) и путем коррекции факторов риска. Профилактика эффективна: коррекция поведенческих факторов позволила бы предотвратить не менее 80% ССЗ и даже 40% случаев рака [8, 9].

1.2. Разработка рекомендаций шестого совместного пересмотра

Настоящие рекомендации представляют собой доказательно-обоснованный консенсус 6-й Европейской совместной Рабочей группы 10 профессиональных обществ.

Оценивая имеющиеся данные и выявляя остающиеся пробелы в знаниях в области профилактики ССЗ, Рабочая группа разработала рекомендации для руководства действиями по профилактике ССЗ в клинической практике. При разработке рекомендаций Рабочая группа следовала критериям качества, которые можно найти в интернете по адресу <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. По аналогии с другими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) был сохранен принцип, основанный на классах рекомендаций и уровнях доказательности, с пониманием того, что он может не в полной мере подходить для оценки результатов стратегий профилактики, особенно связанных с поведенческими факторами и популяционными вмешательствами.

Этот документ был разработан в помощь работникам здравоохранения, проводящим беседы с людьми об их сердечно-сосудистом риске (ССР), преимуществах ЗОЖ и ранней модификации риска ССЗ. Кроме того, в этих Рекомендациях содержатся способы продвижения популяционных стратегий и интегрирования их в национальные или региональные программы профилактики, с учетом особенностей местных медицинских служб, и в соответствии с докладом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о неинфекционных заболеваниях [10].

Как и в настоящих Рекомендациях, модель, представленная в документе Пятого совместного

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

пересмотра [11], была построена вокруг четырех основных вопросов: (1) Что такое профилактика ССЗ? (2) Кто выиграет от профилактики? (3) Как вмешаться? (4) Кто должен проводить профилактику?

По сравнению с предыдущими Рекомендациями, основной акцент был сделан на популяционный подход, вмешательства, специфичные для определенных заболеваний, на особые состояния у женщин, на лица молодого возраста и этнические меньшинства. Из-за ограничений в размере бумажной версии, глава по вмешательствам, специфичным для определенных заболеваний, размещена в Интернете, вместе с несколькими таблицами и рисунками (более подробно см. Web приложение).

Важен пожизненный подход к оценке ССР, так как ССР и способы вмешательства могут меняться с возрастом пациентов и/или при присоединении сопутствующих заболеваний. Таким образом, помимо улучшения образа жизни и снижения уровней факторов риска у пациентов с установленным ССЗ и лиц с повышенным ССР, необходимо агитировать здоровых лиц всех возрастов к ЗОЖ. Это должно стать важной частью клинической работы медицинских работников.

1.3. Экономическая эффективность профилактики

Ключевые положения

- Профилактика ССЗ путем изменения образа жизни, либо использования лекарственных препаратов, является экономически эффективной во многих сценариях, включая как популяционные подходы, так и действия, направленные на лиц с высоким риском.
- Экономическая эффективность зависит от нескольких факторов, включая исходный ССР, стоимость лекарств или других вмешательств, процедуры возмещения расходов и осуществление превентивных стратегий.

Рекомендации по экономически эффективной профилактике ССЗ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Следует рассмотреть меры, направленные на пропаганду здорового образа жизни на популяционном уровне.	IIa	B	[12, 13]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

В 2009г расходы, связанные с ССЗ, составили 106 млрд евро, что составляет 9% от общих расходов на здравоохранение в Европейском союзе (ЕС) [14]. Таким образом, ССЗ представляют собой значительную экономическую нагрузку для общества, и необходимы эффективные профилактические

меры. Существует консенсус в пользу подхода, сочетающего стратегии улучшения сердечно-сосудистого здоровья среди всего населения в целом с самого детства, с конкретными действиями по улучшению сердечно-сосудистого здоровья у лиц с повышенным риском ССЗ или с установленным ССЗ.

Большинство исследований, оценивающих экономическую эффективность профилактики ССЗ, проведены на основе моделирования, в то время как практически отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) относительно эффективности затрат [15, 16]. Эффективность затрат сильно зависит от таких параметров, как возраст целевой группы населения, общий популяционный риск ССЗ и стоимость вмешательств. Поэтому результаты эффективности, полученные в одной стране, могут быть неактуальными для другой. Более того, такие шаги, как введение генерических лекарственных средств, могут существенно влиять на эффективность затрат [17]. Согласно ВОЗ, изменения в политике и окружающей среде могут снизить ССЗ во всех странах за менее чем 1 долл. США на человека в год [18]. Согласно докладу Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE), национальная программа Великобритании, снижающая популяционный ССР на 1%, предотвратит 25000 случаев ССЗ и обеспечит экономию в размере 40 млн фунтов стерлингов в год. Показатели смертности от ИБС можно снизить вдвое за счет лишь умеренного снижения факторов риска; было высказано мнение, что одна лишь коррекция диеты (“восемь приоритетов в отношении диеты”) может вдвое сократить смертность от ССЗ [13].

За последние три десятилетия более половины случаев снижения смертности от ССЗ было связано с изменением уровня факторов риска среди населения, прежде всего со снижением уровней холестерина (ХС) и артериального давления (АД) и снижением распространенности курения. Эта благоприятная тенденция частично нивелируется увеличением других факторов ССР, главным образом, ожирения и СД 2 типа [19, 20]. Старение населения также увеличивает количество ССЗ [21].

Ряд популяционных вмешательств эффективно изменил образ жизни людей. Например, повышение осведомленности о том, как ЗОЖ предотвращает ССЗ, помогло снизить распространенность курения и уровень ХС. Мероприятия по изменению образа жизни влияют на ряд факторов риска и должны применяться до или в сочетании с медикаментозной терапией. Кроме того, законодательство, направленное на снижение содержания соли и транс-жирных кислот в пищевых продуктах,

Таблица 1

Влияние комбинаций факторов риска на риск

Пол	Возраст (годы)	Общий холестерин (ммоль/л)	САД (мм рт.ст.)	Курильщик	Риск (10-летний риск фатальных ССЗ)
Ж	60	7	120	Нет	2%
Ж	60	7	140	Да	5%
М	60	6	160	Нет	9%
М	60	5	180	Да	21%

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, Ж — женщины, М — мужчины, САД — систолическое артериальное давление.

а также снижение распространенности курения, является экономически эффективным в профилактике ССЗ [12, 13, 19]. Снижение уровня ХС с помощью статинов [15, 16] и улучшение контроля АД являются экономически эффективными, если они нацелены на лиц с высоким ССР [22]. Важно отметить, что значительная часть пациентов, получающих гиполипидемическую или антигипертензивную терапию, не получают лечение в необходимой степени для достижения терапевтических целей [23, 24], с клиническими и экономическими последствиями.

Пробелы доказательной базы

- Большинство исследований экономической эффективности основано на моделировании. Необходимы дополнительные данные, в основном из РКИ.

2. Кто выиграет от профилактики? Когда и как оценивать риски и приоритеты

2.1. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике подчеркивают важность оценки общего риска ССЗ, поскольку атеросклероз обычно развивается на фоне сочетания целого ряда факторов риска. Стратегия профилактики ССЗ зависит от ССР: чем выше риск, тем интенсивнее должны быть профилактические мероприятия.

Важность оценки суммарного риска у условно здоровых лиц до принятия терапевтических решений проиллюстрирована на дополнительном рисунке А (см. Web приложение) и в таблице 1, полученной на основе системы оценки коронарного риска (SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation) (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Она показывает, например, что риск у женщины с уровнем ХС в 7 ммоль/л может быть в 10 раз ниже, чем у мужчины с уровнем ХС 5 ммоль/л, если он является курильщиком и имеет артериальную гипертензию (АГ).

Тем не менее, недавний мета-анализ снижения ССР при приеме антигипертензивных препаратов подтверждает концепцию, согласно которой сниже-

ние абсолютного риска больше у тех лиц, которые имеют более высокий исходный риск [25].

Этот вывод был подтвержден в ходе последующего мета-анализа, поддерживая, таким образом, тезис о целесообразности раннего вмешательства [26, 27].

Хотя врачи часто спрашивают о пороговых значениях для принятия решения о вмешательстве, это проблематично, так как риск является непрерывной величиной, и нет точного значения, выше которого, например, препарат автоматически показан, и ниже которого рекомендации о ЗОЖ не могут быть полезны.

Категории риска, представленные ниже в этом разделе, призваны помочь врачу в работе с отдельными людьми. При их введении принималось во внимание, что хотя лица с высоким уровнем риска получают наибольшую выгоду от вмешательства, большинство случаев смерти в популяции приходится на лиц с более низким риском, просто потому, что их больше, чем лиц с высоким риском. Таким образом, стратегия для лиц с высоким риском должна быть дополнена мерами, направленными на поощрение ЗОЖ и снижение уровня факторов риска ССЗ среди населения.

Крайне важно, чтобы клиницисты имели возможность быстро и достаточно точно оценивать риск ССЗ. Понимание этого привело к разработке шкалы рисков, использованной в Рекомендациях 1994 и 1998гг. Эта шкала, разработанная на основе концепции, впервые предложенной Андерсоном [28], использовала возраст, пол, статус курения, уровень ХС в крови и систолическое АД (САД) для оценки 10-летнего риска первого фатального или нефатального коронарного события. Применение этой шкалы было связано с определенными проблемами, которые изложены в Рекомендациях ЕОК по профилактике четвертого пересмотра [11, 29]. Это привело к использованию нынешней рекомендованной системы SCORE, оценивающей 10-летний риск фатального ССЗ у человека [30]. Таблицы SCORE были разработаны для оценки риска в группах высокого и низкого риска у европейского населения; их применимость к неевропеоидному населению не изучалась.

2.2. Когда нужно оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?

Рекомендации по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Систематическая оценка риска ССЗ рекомендуется пациентам с повышенным риском ССЗ, т.е. с семейным анамнезом преждевременных ССЗ, семейной ГХС, основными факторами риска ССЗ (например, курение, повышенное АД, СД или повышение уровня липидов) или сопутствующими заболеваниями, повышающими риск ССЗ.	I	C
Рекомендуется повторять оценку риска ССЗ каждые 5 лет и чаще для лиц с рисками, близкими к пороговым значениям, требующим лечения.	I	C
Систематическая оценка риска ССЗ может быть рассмотрена у мужчин старше 40 лет и у женщин старше 50 лет или в постклимактерический период без известных факторов риска ССЗ.	IIb	C
Систематическая оценка риска ССЗ у мужчин <40 лет и женщин <50 лет без известных факторов риска ССЗ не рекомендуется.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет.

Скрининг — это определение невыявленного заболевания или, в данном случае, невыявленного повышенного риска ССЗ у бессимптомных лиц.

Оценка или скрининг ССР могут проводиться по случаю или систематически. Скрининг по случаю означает отсутствие заранее определенной стратегии, он проводится, когда появляется такая возможность (например, когда человек консультируется с врачом общей практики по какой-либо другой причине). Систематический скрининг может проводиться среди населения в рамках программы скрининга или в определенных группах популяции, таких как пациенты с семейным анамнезом преждевременного ССЗ или семейной гиперлипидемии.

Хотя идеальным сценарием была бы оценка риска всех лиц во взрослом возрасте, это часто бывает непрактичным. Решение о том, кто должен проходить скрининг, должны быть сделаны отдельными странами на основании имеющихся ресурсов.

При мета-анализе профилактических осмотров врачом общей практики с контролем уровня ХС, АД, индекса массы тела (ИМТ) и статуса курения было показано, что они эффективны для улучшения суррогатных конечных точек, особенно у пациентов высокого риска [31]. Крупномасштабное исследование по оценке риска ССЗ среди общей популяции показало, что, несмотря на общее улучшение факторов риска, показатели сердечно-сосудистых исходов на популяционном уровне не изменились [32]. Кохрановский обзор РКИ, использовавших данные кон-

сультирования или информирование с целью коррекции факторов риска ССЗ у взрослых лиц из общей популяции, профессиональных групп или лиц со специфическими факторами риска (например, СД, гипертония), показал, что улучшения факторов риска были умеренными, а вмешательства не снижали общую и сердечно-сосудистую смертность среди общей популяции, но снижали смертность в группах высокого риска, например, у пациентов с АГ и СД [33]. Несмотря на положительный эффект терапии бессимптомных АГ, СД и дислипидемии на заболеваемость и смертность, в Кохрановском обзоре РКИ был сделан вывод о том, что профилактические осмотры (включая скрининг для выявления этих заболеваний) не снижают общую и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [34]. Однако большинство исследований проводилось три-четыре десятилетия назад, и поэтому воздействие на факторы риска не было современным. Возможно, интеграция современного медикаментозного лечения с рекомендациями по ЗОЖ, которые были основным компонентом большинства исследований, повысила бы эффективность вмешательства.

Большинство рекомендаций советуют сочетать случайный и систематический скрининг [11, 35-38]. Скрининг людей с относительно низким риском ССЗ не особенно эффективен для снижения ССР. Расходы на такие скрининговые вмешательства высоки, и эти источники лучше использовать для лиц с более высоким риском ССЗ или с установленным ССЗ. Во многих странах врачи общей практики играют уникальную роль в выявлении лиц с ССР, но без установленного ССЗ и оценки необходимости вмешательства (Раздел 4а.1.1). Исследование с применением моделирования, основанное на данных когортных исследований Европейского перспективного исследования рака — Норфолка (EPIC-Norfolk), показало, что по сравнению с национальной стратегией Национальной службы здравоохранения (NHS) по скринингу всех взрослых в возрасте 40-74 лет на риск ССЗ, приглашение на обследование 60% населения с самым высоким риском, так же эффективно предотвращало развитие новых случаев ССЗ при потенциальной экономии затрат [39].

Общей проблемой скрининга, включая оценку риска ССЗ, является его потенциальная возможность ввести в заблуждение врача. Ложно-положительные результаты могут привести к излишним действиям врача и назначению лечения. И наоборот, ложно-отрицательные результаты могут привести к расслабленности врача, отсутствию рекомендаций по ЗОЖ. Тем не менее, современные данные свидетельствуют о том, что проведение сердечно-сосудистого скрининга в целом не создает беспокойства обследованным лицам [40-43]. Необходимы дополнительные исследования, посвященные тому, как определенные

подгруппы, такие как пожилые, социально обездоленные люди и этнические меньшинства, реагируют на скрининг.

Несмотря на ограниченные данные, эти Рекомендации призывают к системному подходу в оценке

риска ССЗ, особенно тех групп населения, которые могут быть подвержены более высокому риску, например, с семейным анамнезом преждевременных ССЗ. Таким образом, систематическая оценка риска ССЗ у мужчин <40 лет и женщин <50 лет без извест-

Таблица 2

Современные системы определения ССР для использования у относительно здоровых людей, адаптировано из [59, 60]

	Framingham [44]	SCORE [30]	ASSIGN-SCORE [45]	QRISK1 [46] и QRISK2 [47]	PROCAM [48]	Pooled Cohort Studies Equations [50]	CUORE [49]	Globorisk [52]
Данные	Проспективные исследования: Фрамингемское исследование сердца и исследование родственников (детей и внуков) Последние версии включают оба	Данные 12 проспективных исследований.	Проспективное исследование SHNES	База данных QRESEACH	Проспективное исследование	Данные 4 проспективных исследований ARIS, CHS, CARDIA, Framingham (первоначальное и на родственниках)	CUORE	Деривационная когорта: данные 8 проспективных исследований — Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham (оригинальное и на родственниках)), Honolulu Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program, Women's Health Initiative Clinical Trial
Популяция	Общая популяция, Фрамингем, Массачусетс, США. Годы: 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987	12 проспективных исследований из 11 Европейских стран. Годы: 1972-1991	Случайная выборка из общей популяции в Шотландии. Годы: 1984-1984	Анализ базы данных врачей общей практики за 1993-2008 с учетом недостающих данных.	Здоровые служащие. Годы: 1978-1995.	Годы: 1987-89 (ARIC), 1990 и 1992-3 (CHS), 1985-6 (CARDIA), 1968-71, 1971-75, 1984-1987 (Framingham)	1980-е и 1990-е	8 проспективных исследований из Северной Америки. Годы: 1948-1993
Размер выборки	3969 мужчин, 4522 женщин	117098 мужчин, 88080 женщин	6540 мужчин, 6757 женщин	1,28млн (QRISK I) 2,29млн (QRISK II)	18460 мужчин, 8515 женщин	11240 белых женщин, 9098 белых мужчин, 2641 Афроамериканских женщин, 1647 Афроамериканских мужчин	7520 мужчин, 13127 женщин	33323 мужчин, 16806 женщин
Рассчитывает	10-летний риск ИБС. В последней версии: 10-летний риск ССЗ NCEP АТР III версия: 10-летний риск тяжелых коронарных событий	10-летний риск смерти от ССЗ	10-летний риск ССЗ	10-летний риск ССЗ. Пожизненный риск	Рассчитывает отдельно 10-летний риск основных коронарных и церебральных ишемических заболеваний	10-летний риск развития первого атеросклеротического ССЗ. Пожизненный риск	10-летняя вероятность развития первого серьезного ССЗ (ИМ или инсульта)	10-летний риск фатальных ССЗ

Таблица 2. Продолжение

Возраст, лет	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84
Переменные	Пол, возраст, общий ХС, ХС-ЛПВП, САД, курение, СД, антигипертензивная терапия	Пол, возраст, общий ХС или отношение общий ХС/ХС-ЛПВП, САД, курение. Варианты для использования в странах высокого и низкого риска	Пол, возраст, общий ХС, ХС-ЛПВП, САД, курение (кол-во сигарет), СД, индекс депривации в зависимости от региона, семейный анамнез	QRISK1: Пол, возраст, общий ХС/ХС-ЛПВП, САД, курение, САД, индекс депривации в зависимости от региона, семейный анамнез, ИМТ, антигипертензивная терапия, этническая принадлежность, хронические заболевания	Пол, возраст, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПВП, СД, курение, САД	Пол, возраст, раса (белая или другая/Афроамериканцы), общий ХС, ХС-ЛПВП, САД, антигипертензивная терапия, СД, курение	Пол, возраст, САД, общий ХС, ХС-ЛПВП, антигипертензивная терапия, курение	Пол, возраст, курение, общий ХС, СД, САД
Комментарии/развитие	Последняя версия включает только нелабораторные показатели.	Обновленная рекалибрация по странам		QRISK2 включает возможность взаимодействия между возрастом и некоторыми переменными	Недавнее изменение методов (Welbull) позволяет применить оценку риска к женщинам и более широким возрастном диапазоне	Введены специфические для расы бета-коэффициенты факторов риска. Калькулятор переоценивал риск при внешней валидации, возможно, необходима рекалибрация в отдельных популяциях		Рекалибрация проведена в 11 странах
Отражены в рекомендациях	Рекомендации NCEP [54] Канадские рекомендации по ССЗ [55], прочие национальные рекомендации, включая адаптированную версию в Новой Зеландии [56]	Европейские рекомендации по профилактике ССЗ [29]	SIGN [37]	Рекомендации NICE по коррекции дислипидемий [57] QRISK Lifetime представлен в рекомендациях JBS3 [58]	Рекомендации международной рабочей группы по профилактике ишемической болезни сердца	Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска (AHA ACC, 2013) [50]		

Сокращения: ACC — American College of Cardiology (Американская коллегия кардиологов), AHA — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities (Риск атеросклероза в обществе), ATP — Adult Treatment Panel (Доклад группы экспертов по лечению взрослых), CARDIA — Coronary Artery Risk Development in Young Adults (Риск развития поражения коронарных артерий у молодых людей), CHS — Cardiovascular Health Study (Исследование здоровья сердечно-сосудистой системы), NCEP — National Cholesterol Education Program (Национальная образовательная программа по холестерину), NICE — National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании), SIGN — Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Шотландская междуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций), SHHEC — Scottish Heart Health Extended Cohort (Шотландская расширенная группа здоровья сердца).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ных факторов риска ССР не рекомендуется. С другой стороны, скрининг представителей конкретных профессий, которые могут поставить жизнь других людей под угрозу, например, водителей автобусов и пило-

тов, может быть целесообразным. Также разумным может быть скрининг на выявление факторов риска ССЗ у женщин перед назначением комбинированных оральных контрацептивов, хотя положительный

Преимущества и ограничения использования шкалы риска SCORE

<p>Преимущества</p> <ul style="list-style-type: none"> • Интуитивная и простая в использовании. • Устанавливает универсальное определение риска для медицинских работников. • Позволяет осуществлять более объективную оценку риска. • Учитывает многофакторный характер ССЗ. • Позволяет проявить гибкость в ведении пациента: Если идеальный уровень фактора риска не может быть достигнут, то общий риск может быть уменьшен путем снижения других факторов риска. • Решает проблему низкого абсолютного риска у молодых людей с множественными факторами риска: диаграмма относительного риска помогает проиллюстрировать, как молодой человек с низким абсолютным риском может иметь существенно высокий относительный риск, который можно снизить; Расчет “возрастного риска” может также оказаться полезным в этой ситуации.
<p>Ограничения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценивает риск смертельного, но не общего (фатального + нефатального) риска ССЗ по причинам, указанным в тексте. • Адаптирована к различным европейским популяциям, но не к разным этническим группам в этих популяциях. • Ограничена основными детерминантами риска. • Другие системы более функциональны, хотя применимость ко многим странам остается неопределенной. • Ограниченный возрастной диапазон (40-65 лет).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

эффект скрининга в данном случае не доказан. Помимо этого, систематическая оценка риска ССЗ у взрослых в возрасте <40 лет без известных факторов риска не рекомендуется в качестве основной стратегии из-за низкой экономической эффективности. Систематическая оценка ССР может быть рассмотрена у взрослых мужчин старше 40 лет и у женщин старше 50 лет или в постменопаузальном периоде без известных факторов риска ССЗ. Оценка риска — это не разовое мероприятие. Его следует повторять регулярно, например, каждые 5 лет.

2.3. Как оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?

Ключевые положения

- У условно здоровых людей ССР в целом является результатом множественных, взаимодействующих факторов риска. Этот факт является основой для многофакторного подхода к оценке ССР и профилактики ССЗ.

- Шкала SCORE, рекомендуемая для оценки 10-летнего риска фатальных ССЗ, может помочь в принятии правильных терапевтических решений и избежать, как недостаточного, так и избыточного лечения. Валидизированные местные системы оценки риска являются полезными альтернативами SCORE.

- Лица, автоматически имеющие высокий или очень высокий риск ССЗ (табл. 5), не нуждаются в стратификации риска и требуют немедленной коррекции факторов риска.

- У молодых людей очень высокий относительный риск (ОР) может скрываться за низким абсолютным риском. Использование шкалы ОР или расчет “возрастного риска” может помочь убедить таких пациентов в необходимости интенсивных профилактических мероприятий.

- Хотя женщины имеют более низкий риск ССЗ, чем мужчины, их ССР не меньше, а развивается на 10 лет позднее.
- Оценка общего ССР обеспечивает гибкость; если нормализация риска не может быть достигнута за счет коррекции какого-либо одного фактора риска, то попытка контроля над другими также может снизить риск.

Рекомендации по оценке ССР

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оценка общего ССР с использованием шкалы SCORE, рекомендуется для лиц старше 40 лет, кроме случаев, когда они относятся к высокому или очень высокому риску на основе документированных ССЗ, СД (после 40 лет), заболевания почек или одного значительно повышенного фактора риска (табл. 5).	I	C	[11, 25]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности

Сокращения: SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

2.3.1. 10-летний риск ССЗ

Многие системы оценки риска ССЗ доступны для использования у условно здоровых людей (табл. 2), включая Фрамингем [44], SCORE [30], AS-SIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [45], Q-Risk [46, 47], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) [48], CUORE [49], Объединенные когортные уравнения [50], Arriba [51] и Globorisk [52]. На практике эффективность большинства систем оценки риска примерно одинакова, если применять их к популяциям, сравнимым с теми, на которых эта система оценки была разработана. С 2003г в Европейских рекомендациях по про-

Таблица 4
Примеры факторов риска, обладающих
реклассификационным потенциалом
(см. в следующих разделах)

Социально-экономический статус, социальная изоляция или отсутствие социальной поддержки.
Семейный анамнез ранних ССЗ.
ИМТ и центральное ожирение.
Индекс кальцификации коронарных артерий по КТ.
Атеросклеротические бляшки на основании УЗИ сонных артерий.
ЛПИ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование.

филактике ССЗ в клинической практике рекомендуется использовать систему SCORE, поскольку она основана на результатах крупномасштабных проспективных исследований европейских стран. Надежность оценки риска по шкале SCORE была подвергнута независимой внешней оценке [53].

В таблице 3 перечислены преимущества системы SCORE.

Система SCORE оценивает 10-летний риск первого фатального атеросклеротического события. Включены все коды Международной классификации болезней, которые можно обоснованно считать атеросклеротическими, включая ИБС, инсульт и аневризму брюшной аорты. Традиционно большинство систем оценивает только риск ИБС; однако в последнее время ряд систем оценки рисков оценивают риск всех ССЗ [44, 47, 50, 58].

Оценка риска ССЗ чаще, хотя и не повсеместно, основана на фатальных случаях, а не на общем количестве (фатальных и нефатальных событий). Показатели нефатальных событий во многом зависят от критериев их оценки и используемых методов. Крайне важно, что показатели смертности позволяют проводить повторную калибровку системы оценки риска с учетом временных трендов сердечно-сосудистой смертности. Любая система оценки риска будет завышать риск в странах, в которых смертность снизилась, и занижать риск в тех странах, где смертность выросла. Повторная калибровка позволит вносить постоянные изменения при наличии точных данных о смертности и распространенности факторов риска. Такая рекалибровка невозможна для нефатальных событий. По этой причине для ряда европейских стран были рекалиброваны и созданы шкалы смертности от ССЗ.

Естественно, риск общих фатальных и нефатальных событий выше, чем количество только смертельных случаев, поэтому врачи часто указывают на необходимость их количественной оценки. Данные SCORE свидетельствуют о том, что общий риск сер-

дечно-сосудистых событий (ССС) примерно в три раза превышает риск фатальных ССЗ у мужчин, так что риск SCORE фатального ССЗ равного 5% у мужчин соответствует риску ССС (фатального и нефатального) 15%. Коэффициент умножения составляет около четырех для женщин и чуть менее трех у пожилых, у которых первое событие с большей вероятностью станет фатальным [61].

Как отмечено во введении, трудно указать пороговые значения для терапевтического вмешательства, поскольку риск является непрерывной величиной, и нет порога, выше которого, например, автоматически требуется медикаментозная терапия. Очевидно, что решение о начале лечения должно основываться, в том числе, и на предпочтениях пациентов.

Особое внимание следует уделять молодым людям с высоким уровнем факторов риска, у которых низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий ОР, требующий интенсивных рекомендаций по ЗОЖ. Ниже представлены несколько подходов к информированию о риске для молодых людей (Раздел 2.5.1). К ним относятся использование таблицы ОР или “возрастного риска” или “риска в течение всей жизни”. Цель состоит в том, чтобы сообщить, что изменения в образе жизни могут существенно снизить ОР, а также уменьшить увеличение риска, связанного со старением. Другая проблема касается пожилых людей. В некоторых возрастных категориях подавляющее большинство пациентов, особенно мужчин, будут иметь риск смерти от ССЗ превышающий 5-10%, только на основании возраста (и пола), даже если другие факторы риска ССЗ являются низкими. Это может привести к необоснованной медикаментозной терапии у пожилых людей. Эта проблема будет рассмотрена позднее (Раздел 2.3.5). Следует отметить, что Рекомендации по медикаментозной терапии у пожилых людей, основанные на доказательствах, полученных РКИ, ограничены (Раздел 2.5.2).

Роль ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в оценке риска систематически пересматривалась с использованием базы данных SCORE [62-64]. В целом, определение ХС-ЛПВП имеет небольшой, но полезный эффект в переоценке риска [63, 64], что может быть незамечено при низком уровне риска [65]. Оценка ХС-ЛПВП особенно важна при уровнях риска чуть ниже порога в 5%, после которого необходима интенсивная коррекция риска. Многие пациенты при таком уровне риска и низком ХС-ЛПВП будут нуждаться в интенсивной коррекции риска [63]. Таблицы SCORE, включающие ХС-ЛПВП, показаны на дополнительных рисунках В-1 (Web приложение). При использовании этих таблиц необходимо всегда учитывать уровень ХС-ЛПВП. Электронная версия SCORE, HeartScore (<http://www.HeartScore.org>), была изменена таким образом, чтобы

в любом случае учитывать ХС-ЛПВП, и поэтому является более точной.

Роль триглицеридов (ТГ) плазмы крови как предиктора ССЗ обсуждалась в течение многих лет. Уровень ТГ натощак связан с риском при однофакторном анализе, но эффект снижается при учете других факторов, особенно ХС-ЛПВП [66].

Учет дополнительных факторов риска, таких как вес тела, семейный анамнез и новые маркеры риска, в формате таблиц риска представляет определенные сложности. Следует, однако, подчеркнуть, что, хотя многие факторы риска не учтены в SCORE, их вклад в плане реклассификации риска, как правило, весьма скромнен [67] (табл. 4).

На рисунках 1-4 показаны таблицы риска SCORE, включая таблицу ОР (рис. 3). Далее следуют инструкции по их использованию. Обратите внимание, что на рисунке 3 показан ОР, а не абсолютный риск. К примеру, у человека в правом верхнем углу с несколькими факторами риска ССЗ, риск в 12 раз больше, чем у человека в левом нижнем углу с нормальным уровнем факторов риска.

Таблица ОР имеет важное значение, если необходимо убедить молодого человека с низким абсолютным, но высоким ОР, в необходимости изменения образа жизни.

2.3.2. Возрастной ССР

Возрастной риск человека с несколькими сердечно-сосудистыми факторами риска равен риску человека того же пола с таким же риском, но без факторов риска. То есть, пациент в 40 лет с выраженными факторами риска может иметь возрастной риск 60-летнего (рис. 4), потому что его риск совпадает с риском 60-летнего человека без факторов риска (не курящий, общий ХС 4 ммоль/л, САД 120 мм рт.ст.) [68]. Определение возрастного риска — простой путь к пониманию того, насколько сокращается ожидаемая продолжительность жизни у молодого человека с низким абсолютным, но высоким ОР ССЗ, если не проводить профилактические меры [68]. В Web приложении доступна таблица А, в которой показаны различные комбинации факторов риска для более точного определения возрастного риска. Возрастной риск также автоматически высчитывается в последней редакции HeartScore.

Было показано, что возрастной риск не зависит от характера конечных точек [68], поэтому вопрос о том, использовать ли сердечно-сосудистую смертность или суммарное количество ССЗ становится неактуальным. Возрастной риск может быть использован в любой популяции вне зависимости от исходного риска, изменений в смертности и поэтому не нуждается в калибровке [69]. В настоящее время возрастной риск помогает в общении с молодыми пациентами, имеющими низкий абсолютный и высокий ОР.

2.3.3. Оценка пожизненного и 10-летнего ССР

Как правило, шкалы ССР определяют риск развития ССС в ближайшие 10 лет. Модели пожизненной оценки ССР позволяют выявлять лиц с высоким риском в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Такие модели применяют в случае сочетания рисков от различных заболеваний на протяжении всей будущей жизни пациента.

Важно отметить, что шкала 10-летнего риска, позволяет определить лиц, которым незамедлительно требуется медикаментозная терапия. Эффект от медикаментозной терапии развивается быстро, и его можно оценить по краткосрочному риску, например, на основании шкалы 10-летнего риска. Недостаток определения краткосрочного риска в том, что он во многом зависит от возраста, и относительно мало молодых пациентов, особенно среди женщин, достигают порога риска, необходимого для начала медикаментозной терапии. Вместе с тем, спорным остаётся вопрос о том, что пожизненное определение риска может влиять на выбор лечения. Достаточных данных для устойчивой оценки пожизненного риска и точных границ между группами риска нет. Иногда трудно интерпретировать в некоторых группах наличие высокого риска, обусловленного внесердечными причинами. Необходимо отметить, что отсутствуют данные о преимуществах пожизненной превентивной терапии (например, антигипертензивной или липидснижающей) у молодых пациентов со сниженным краткосрочным, но с высоким пожизненным риском. Поэтому не рекомендуется использование пожизненного риска для решения вопроса о лечении. Однако, пожизненный риск, как и возрастной, и ОР, могут применяться как аргумент для общения с молодыми пациентами с низким 10-летним риском ССЗ, но имеющих несколько факторов риска. При низком абсолютном риске высокий ОР или возрастной риск являются сигналами для того, чтобы начать пропаганду ЗОЖ и рассмотреть медикаментозную терапию в будущем. И возрастной, и пожизненный риск ближе к ОР, чем к абсолютному риску, что не позволяет судить о возможностях терапии.

2.3.4. Страны низкого, высокого и очень высокого риска

Ниже представлены европейские и неевропейские страны, национальные кардиологические общества которых входят в состав ЕОК.

2.3.4.1. Какие страны относятся к группе низкого риска?

Из-за снижения смертности от ССЗ во многих европейских странах, всё большее их количество стало относиться к категории низкого риска. Пограничные значения пока не установлены, но в данных рекомендациях страны отнесены к низкому риску на основании уровня сердечно-сосудистой смертности в 2012г с поправкой на возраст среди людей в воз-

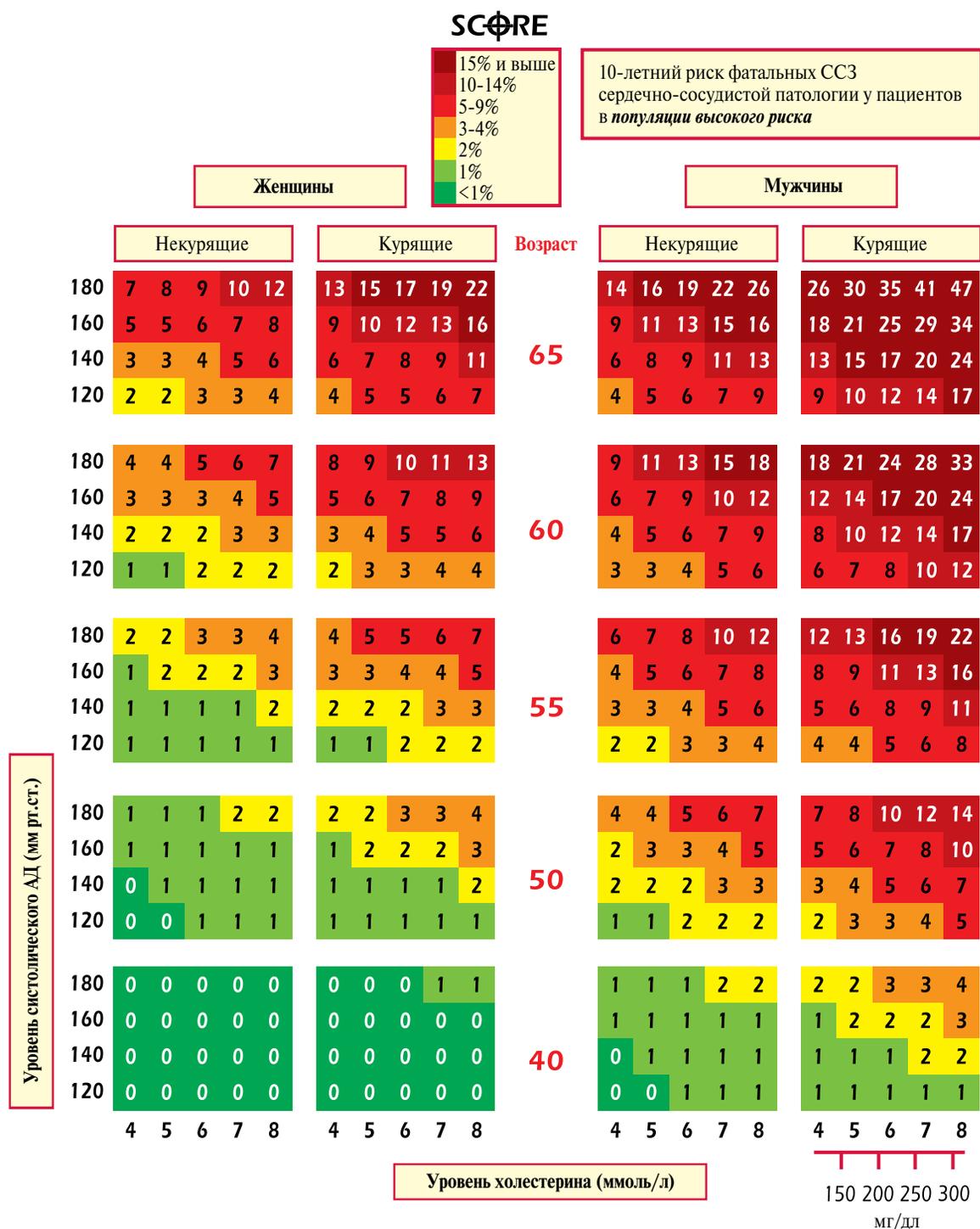


Рис. 1. Шкала SCORE: 10-летний риск развития фатальных ССЗ в странах с высоким риском ССЗ, основанный на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень общего ХС.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

расте 45-74 лет (<225/100000 у мужчин и <175/100000 у женщин) [70]. К странам низкого риска относятся: Андорра, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия,

Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монако, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Великобритания.

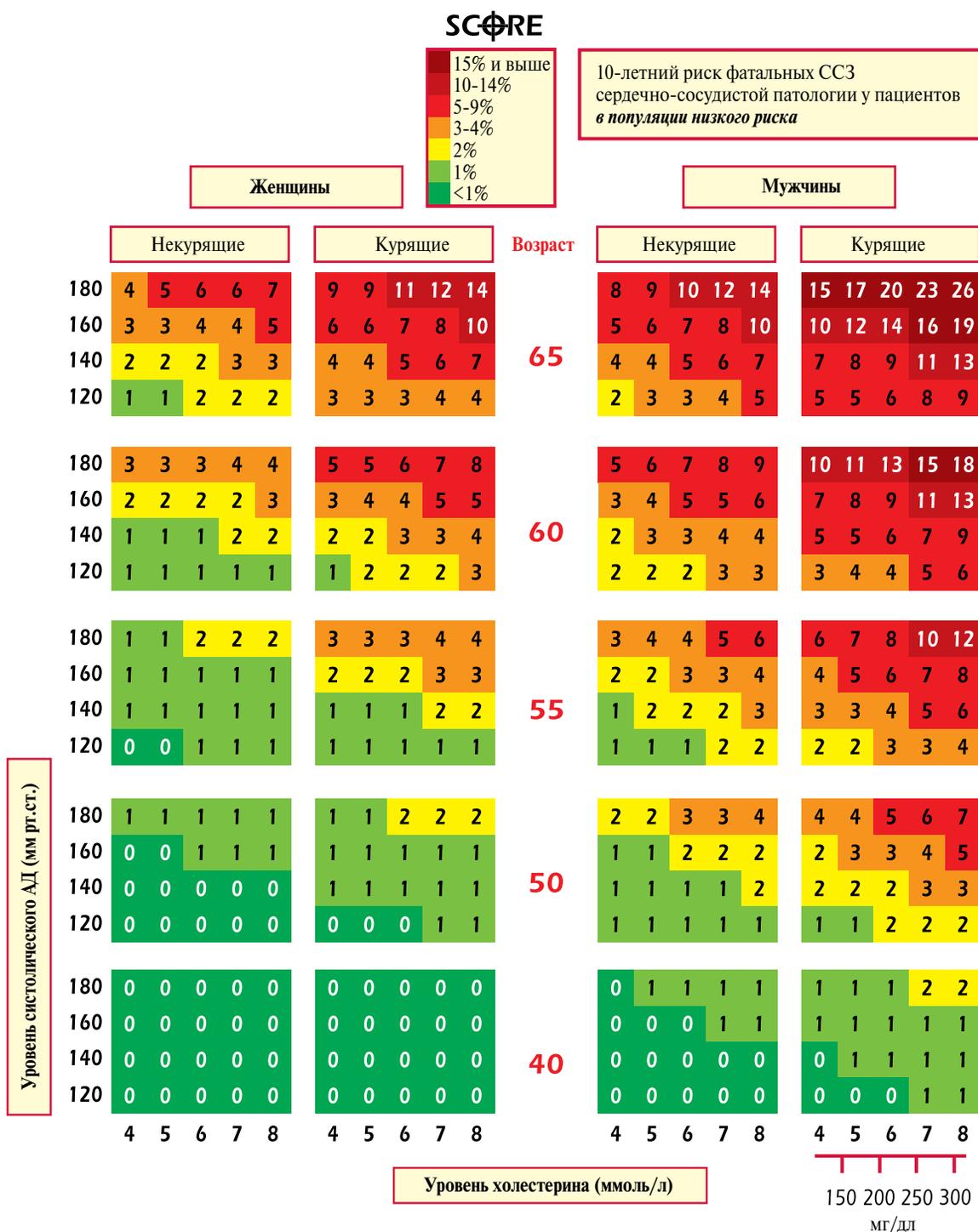


Рис. 2. Шкала SCORE: 10-летний риск развития фатальных ССЗ в странах с высоким риском ССЗ, основанный на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень общего ХС.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

2.3.4.2. Какие страны относятся к группе высокого и очень высокого риска?

Страны высокого риска: Босния и Герцеговина, Хорватия, Чехия, Эстония, Венгрия, Литва, Черногория, Марокко, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Тунис и Турция.

В странах очень высокого риска уровень риска более чем в два раза выше, чем в странах низкого риска (т.е. сердечно-сосудистая смертность >450/100000 для мужчин и > 350/100000 для женщин). Также в странах очень высокого риска отмечается низкое отношение мужского риска к женскому,

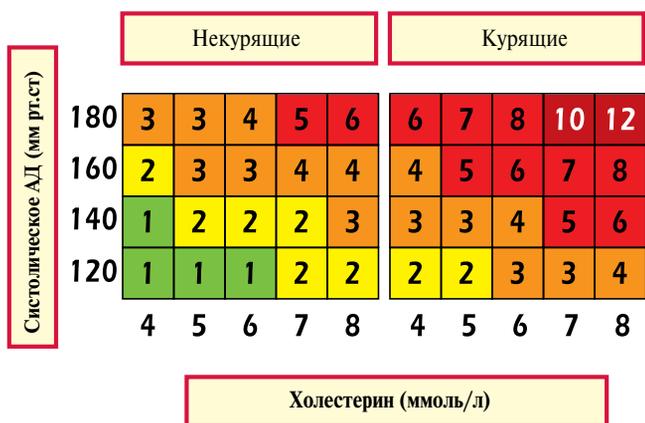


Рис. 3. Шкала относительного риска, полученная при переводе ХС в SCORE из ммоль/л в мг/дл: 8 — 310; 7 — 270; 6 — 230; 5 — 190; 4 — 155.

что свидетельствует о высоком риске среди женского населения. К странам очень высокого риска относятся: Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Македония, Молдавия, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

2.3.5. Как пользоваться таблицами оценки рисков?

- Шкалы SCORE используются для относительно здоровых людей, а не при установленном ССЗ или высоком/очень высоком риске, связанным с другими причинами (например, СД (Раздел 3а.8) или хроническая болезнь почек (ХБП), (Раздел 2.4.5.1)), требующим коррекции этих состояний.
- Использование шкалы низкого риска рекомендовано для стран, указанных выше. Использование

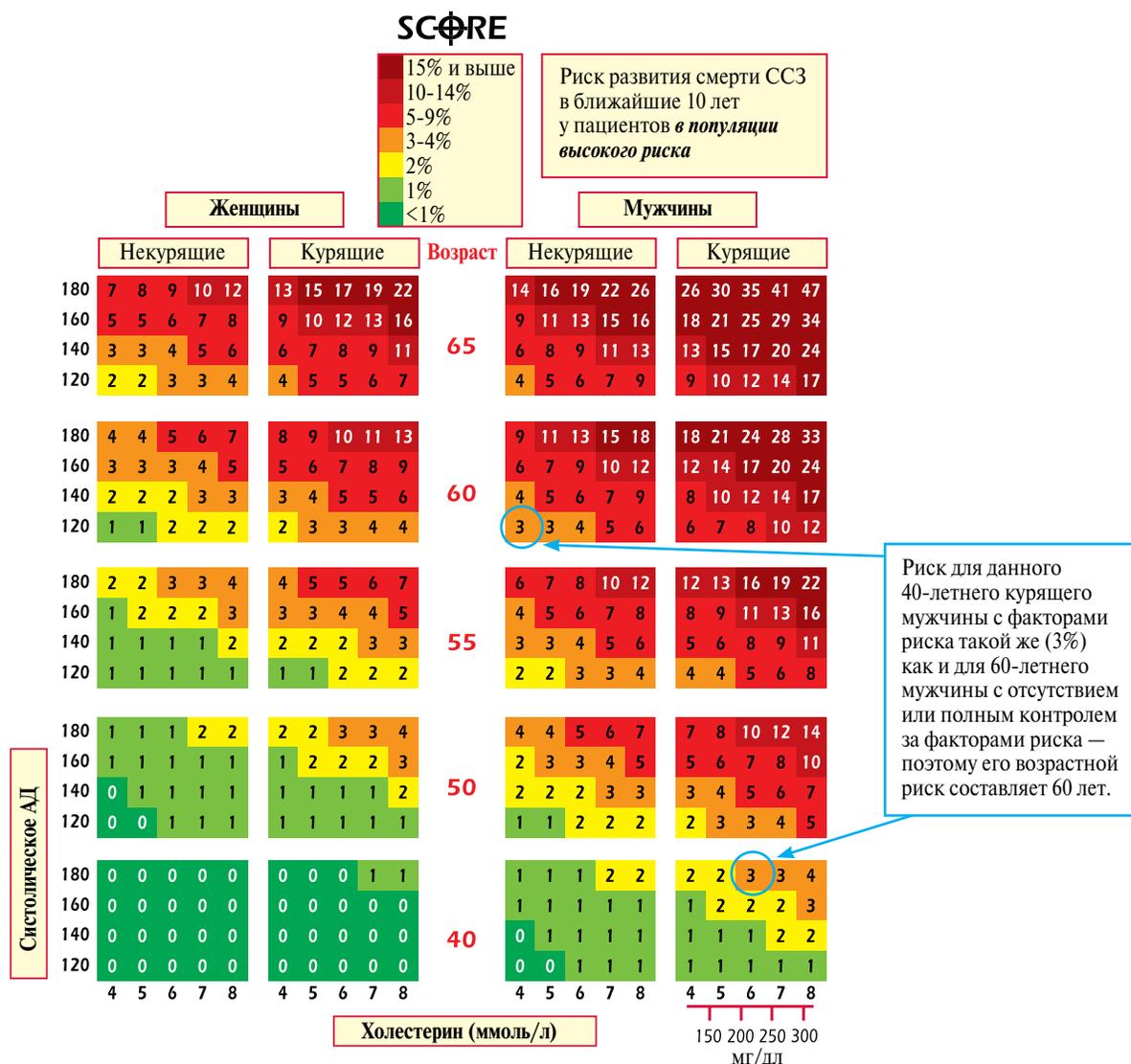


Рис. 4. Шкала SCORE (для использования в Европейских странах высокого риска), иллюстрирующая, как примерный возрастной риск может быть получен из шкалы.

Сокращения: SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

Таблица 5

Категории риска

Очень высокий риск	При наличии любого из нижеуказанного: <ul style="list-style-type: none"> • ССЗ, выявленное клинически или при визуализации. ССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе: ОИМ, ОКС, коронарной реваскуляризации или других артериальных реваскуляризации, инсульта/ТИА, аневризмы аорты и ЗПА. • ССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает выраженную бляшку по данным КАГ или УЗИ сонных артерий. Не считается однозначным подтверждением увеличение непрерывных параметров, таких, как ТКИМ сонной артерии. • СД с поражением органов-мишеней (напр., протеинурия) или основными факторами риска (напр., курение, выраженная ГХС или выраженная гипертензия). • Тяжелая ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). • SCORE ≥10%.
Высокий риск	Любой из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> • Заметно повышенный единичный фактор риска, особенно ХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), напр., семейная дислипидемия) или АД ≥180/110 мм рт.ст. • СД без факторов риска ССЗ и поражения органов-мишеней (кроме молодых людей с СД 1 типа и без основных факторов риска, которые могут иметь низкий или средний риск). • ХБП средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). • SCORE ≥5% и <10%.
Средний риск	SCORE ≥1% и <5% за 10-летний период. Многие люди среднего возраста относятся к этой категории.
Низкий риск	SCORE <1%.

Сокращения: АД — артериальное давление, ГХС — гиперхолестеринемия, ЗПА — заболевания периферических артерий, КАГ — коронарная ангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, SCORE — systematic coronary risk estimation (систематическое определение коронарного риска).

2.3.6. Реклассификаторы суммарного ССР

Кроме основных факторов ССР, включенных в шкалы, есть и другие факторы риска, которые могут быть полезны при его определении. Рабочая группа рекомендует определение дополнительных факторов риска, если это сделает определение риска более точным (например, путем определения остаточного индекса реклассификации (NRI)), и если это возможно в рутинной клинической практике. Особенно это важно, если риск пациента находится на пограничном уровне, например, риск SCORE 5%. Наличие реклассификаторов может повысить риск пациента, а отсутствие — снизить его риск. Для пациентов с очень высоким или очень низким риском наличие дополнительных факторов риска вряд ли повлияет на принятие терапевтического решения.

шкал высокого риска рекомендовано во всех прочих европейских и средиземноморских странах. Следует помнить, что шкалы высокого риска могут недооценить риск в странах очень высокого риска (см. выше). Некоторые страны провели калибровку шкал для учёта временных тенденций в смертности и распространённости факторов риска. Такие шкалы, вероятно, лучше оценивают уровни риска.

- Для оценки риска сердечно-сосудистой смерти в течение 10-ти лет найдите в таблице (рис. 1-4) пол пациента, его статус курения и возраст (ближайший к его возрасту). Внутри таблицы найдите клетку, больше всего соответствующую АД и общему ХС пациента. Риск будет повышаться при достижении пациентом следующей возрастной категории.

- Поскольку нет порогового уровня риска, интенсивность профилактических мероприятий должна возрастать по мере увеличения риска. Влияние вмешательств на абсолютную вероятность развития ССС повышается с увеличением риска, т.е. количество людей, которых необходимо пролечить для предотвращения одного ССС, будет снижаться.

— **Лицам с низким и средним риском (SCORE <5%)** необходимо давать советы по ЗОЖ, который поможет сохранить такой уровень риска.

— **Пациенты с высоким риском (SCORE ≥5% и <10%):** нуждаются в интенсивном немедикаментозном, а иногда и медикаментозном вмешательстве.

— **Пациентам с очень высоким риском (SCORE ≥10%)** более часто требуется медикаментозная терапия. Для пациентов старше 60 лет указанный порог риска должен быть интерпретирован более тщательно, потому что сам возраст может определять риск, даже если факторы риска “в норме”. В связи с этим пожилым пациентам надо осторожно назначать препараты.

При использовании шкал риска следует иметь в виду следующее:

- Шкалы помогают в оценке риска, но должны трактоваться с учетом клинических знаний и опыта и с учетом факторов, которые могут повлиять на уровень риска (см. ниже).

- ОР у молодых пациентов может быть высоким, даже если 10-летний абсолютный риск низкий, потому что события обычно случаются в более взрослом возрасте. Для определения риска и консультирования таких пациентов могут быть полезны шкала ОР или определение возрастного риска.

- По уровню риска женщины отстают от мужчин на 10 лет, т.е. риск 60-летней женщины равен риску 50-летнего мужчины. В целом от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин.

- Шкалы могут показать эффект снижения риска с учетом того, что от снижения риска до результатов должно пройти какое-то время. В этом смысле РКИ дают более точную оценку, чем шкалы. Прекращение курения снижает риск в 2 раза.

Таблица 6
Цели вмешательства и целевые уровни
важнейших факторов ССР

Курение	Отсутствие воздействия табака в любой форме.
Диета	Низкое потребление малонасыщенных жиров, акцент на цельнозерновых, овощах, фруктах, рыбе.
Физическая активность	Минимум 150 мин/нед. умеренной физической активности (30 минут 5 дней/нед.) или 75 мин/нед. активной аэробной нагрузки (15 минут 5 дней/нед.) либо их комбинация.
Масса тела	ИМТ 20-25 кг/м ² . Окружность талии <94 см (мужчины) или <80 см (женщины).
Артериальное давление	<140/90 мм рт.ст. ^a
Липиды^b Первичная цель — ХС-ЛПНП ^c	Очень высокий риск: <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), или снизить по крайней мере на 50% если значение до терапии 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) ^d Высокий риск: <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), или снизить по крайней мере на 50% если значение до терапии 2,6-5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл) Низкий/средний риск: <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл).
ХС-ЛПВП	Нет целевых значений, но >1,0 ммоль/л (>40 мг/дл) у мужчин и >1,2 ммоль/л (>45 мг/дл) для женщин — низкий риск.
Триглицериды	Нет целевых значений, но <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) — низкий риск, при значениях выше — необходимо оценить другие факторы риска.
Сахарный диабет	HbA _{1c} <7% (<53 ммоль/моль)

Примечание: ^a — Артериальное давление (АД). Целевое АД, 140/90 мм рт.ст. — общая цель. Целевое АД может быть выше у немощных пожилых людей или ниже у большинства пациентов с СД (см. Раздел 3а.8) и у некоторых пациентов с (очень) высоким риском без СД, которые могут переносить несколько антигипертензивных препаратов (Раздел 3а.9).

^b — ХС не-ЛПВП — разумная и практичная альтернативная цель, потому что анализ не требует взятия крови натощак. Вторичные цели без ХС-ЛПВП — <2,6, <3,3 и <3,8 ммоль/л (<100, <130 и <145 мг/дл) рекомендуются для пациентов с очень высоким, высоким и низким/средним уровнем риска, соответственно. См. Раздел 3а.7.10 для более подробной информации.

^c — Было высказано мнение, что врачи первичного звена здравоохранения могут предпочесть одну общую цель ХС-ЛПНП — 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Принимая простоту этого подхода и то, что он может быть полезен в некоторых условиях, больше научных данных имеется в пользу трех целей, соответствующих уровню риска.

^d — Это общая рекомендация для лиц с очень высоким уровнем риска. Следует отметить, что доказательная база для пациентов с ХБП ограничена.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

В таблице 4 представлены факторы, которые могут повлиять на риск. Некоторые другие факторы, обсуждаемые в литературе, но не влияющие на уровень риска, обсуждаются в соответствующих разделах.

Роль этнической принадлежности и отдельных состояний/заболеваний, которые могут сопровождаться повышенным ССР (ХБП, аутоиммунные заболевания и прочие) также обсуждается ниже. Связь рекласификаторов с ССР может быть разной. Например, социальная изоляция и избыточный вес являются важными “причинами причин” ССЗ, так как они связаны с повышенной частотой традиционных факторов риска. Семейный анамнез может быть связан с общим местом проживания, генетическими факторами или и тем, и другим. Такие показатели, как определение кальцификации сосудов компьютерной томографией (КТ), являются скорее индикаторами заболевания, чем факторами риска.

2.3.7. Категории риска: приоритеты

Чем выше риск пациента, тем больше польза от профилактических мероприятий. Категории риска подробно изложены в таблице 5.

2.3.8. Целевые значения факторов риска

Целевые значения важных факторов ССР указаны в таблице 6.

2.3.9. Заключение

Определение суммарного ССР составляет важную часть настоящих Рекомендаций. Основные приоритеты (категории риска), обозначенные в этом разделе, предназначены для использования на практике и отражают тот факт, что при увеличении ССР возрастает и польза от профилактических мероприятий. Это должно стать основой для всех общественных действий, направленных на борьбу с факторами риска и популяризации ЗОЖ. Принципы оценки риска и расстановки приоритетов позволяют сделать сложные вещи простыми и доступными. С другой стороны, эта простота является уязвимой для критики. Оценка риска должна также учитывать особенности пациента и местные рекомендации.

Проблемы доказательной базы

- За последние годы не проводились РКИ, посвященные оценке риска и его управлению.
- Лица молодого возраста, женщины, пожилые люди и этнические меньшинства по-прежнему недостаточно представлены в клинических исследованиях.
- Необходимо систематическое сопоставление существующих международных рекомендаций для определения областей согласия и причин расхождения между ними.

2.4. Другие маркеры риска

2.4.1. Семейный анамнез/(эпигенетика)

Ключевые положения

- Семейный анамнез ранних ССЗ у родственников первой линии — у мужчин в возрасте до 55 лет

и у женщин в возрасте до 65 лет — повышает риск ССЗ.

- С повышением риска ССЗ ассоциируется ряд генетических маркеров, но их определение в клинической практике не целесообразно.

Рекомендации по выявлению семейного анамнеза/(эпигенетических факторов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Определение семейного анамнеза ранних ССЗ (фатальные/нефатальные ССЗ-события и/или установленный диагноз ССЗ у родственников первой линии — мужчины до 55 лет или женщины до 65 лет) рекомендовано как часть общей оценки ССР.	I	C	[71]
Повсеместное использование тестов ДНК для оценки риска ССЗ не рекомендовано.	III	B	[72, 73]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

2.4.1.1. Семейный анамнез

Семейный анамнез — неточный, но простой индикатор риска развития ССЗ, отражающий как генетические особенности, так и особенности среды, общие для членов семьи [71]. Семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой смерти ассоциирован с повышенным риском развития ранних и поздних ССЗ [74]. В ряде исследований, выявлена достоверная связь семейного анамнеза с развитием ССЗ даже после учета суммарного генетического показателя [75, 76]. Данные о том, улучшает ли семейный анамнез точность прогнозирования ССЗ, помимо прочих факторов риска, ограничены [77-79]. Возможно, это связано с тем, что применялись разные определения семейного анамнеза [80].

Семейный анамнез ранних ССЗ — это простая незатратная информация, и ее необходимо учитывать при оценке суммарного риска всех пациентов. Семейный анамнез может служить реклассификатором риска и оптимизировать терапию при пограничных значениях шкалы SCORE: положительный семейный анамнез может склонить чашу весов в пользу более интенсивного вмешательства, а отрицательный — в пользу менее интенсивного вмешательства [77].

2.4.1.2. Генетические маркеры

Данные о том, что генетический скрининг и консультирование эффективны при некоторых состояниях, таких как семейная гиперхолестеринемия (ГХС) (Раздел 3а.7.9). Этот раздел посвящен генетическому скринингу для выявления лиц с высоким риском ССЗ в общей популяции.

Несколько новых общегеномных исследований определили гены, возможно связанные с ССЗ.

Поскольку влияние каждого отдельного генетического полиморфизма небольшое, большинство исследований используют шкалы суммарного генетического показателя. Нет общего соглашения о том, какие гены и какие их однонуклеотидные полиморфизмы следует включить в шкалу генетического риска, а также каким способом следует рассчитывать такой риск.

Оценка связи генетического риска с возникновением ССЗ изучалась в проспективных исследованиях с учётом влияния основных факторов риска ССЗ. В большинстве исследований была установлена значимая связь с увеличением ОР на 1,02-1,49 с каждым делением шкалы [77]. Примерно в половине исследований было показано, что использование генетических шкал риска способно прогнозировать развитие ССЗ вне зависимости от традиционных факторов риска (по NRI). NRI — это статистическая величина, подсчитывающая полезность добавления новых переменных в уравнения предсказания риска [77]. Наибольшее улучшение NRI наблюдалось у пациентов со средним риском, в то время как при высоком риске улучшение было незначительным или его не было совсем [75, 81]. В одном исследовании было показано, что при использовании ИБС-специфичной генетической шкалы риска в дополнение к другим установленным факторам риска позволяет рассчитать, что на каждые 318 скринированных пациентов с умеренным риском могло предотвратить одно коронарное событие [81]. Важно отметить, что из-за разной частоты полиморфизма генов в разных популяциях, результаты могут отличаться [76, 82, 83]. Недавно применение генетической шкалы риска, основанной на 27-ми генетических вариантах, позволило выявлять лиц с повышенным риском ИБС, которые получают максимальную пользу от терапии статинами. Результат сохранился после внесения поправок на семейный анамнез [84]. Тем не менее, есть вероятность, что некоторые из обнаруженных ассоциаций случайны [85], и для подтверждения положительных результатов нужны репликационные исследования.

В настоящее время существует много тестов, позволяющих получить полную информацию о геноме каждого человека. В связи с этим предпринимаются активные шаги, чтобы использовать эту информацию для предсказания генетического риска [86], а генетическое тестирование сделать рутинным методом диагностики. В связи с отсутствием единого мнения о том, какие маркеры должны входить в суммарную генетическую шкалу риска и как это может улучшить предсказание ССР, использование генетических маркеров для предсказания риска не рекомендовано.

2.4.1.3. Эпигенетика

Эпигенетика изучает химические изменения в молекуле ДНК, которые влияют на экспрессию

генов. Метилирование генов, связанных с факторами ССР, ассоциировано с выраженностью этих факторов [87, 88], и при снижении уровня метилирования ДНК повышается риск ИБС или инсульта [89]. Однако нет информации о том, улучшают ли эпигенетические маркеры точность прогнозирования ССР дополнительно к традиционным факторам риска. Таким образом, эпигенетический скрининг в отношении ССЗ не рекомендован.

Проблемы доказательной базы

- Следует оценить дополнительное влияние семейного анамнеза на величину риска по шкале SCORE.
- Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить способность разных генетических шкал улучшить прогнозирование риска ССЗ в нескольких различных популяциях, число предотвращенных событий и экономическую эффективность включения генетических данных в оценку риска.

2.4.2. Психосоциальные факторы риска

Ключевые положения

- Низкий социально-экономический статус, недостаточная социальная поддержка, стресс на работе и в семье, депрессия, тревога и другие психические заболевания повышают риск развития ССЗ и ухудшают прогноз ССЗ. При отсутствии этих факторов риск развития ССЗ снижается, а прогноз — улучшается.
- Психосоциальные факторы риска препятствуют повышению приверженности к лечению, усилиям по улучшению образа жизни, как у пациентов, так и популяции в целом.

Рекомендации по оценке психосоциальных факторов риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оценка психосоциальных факторов риска путем клинического опроса или стандартизованных опросников должна проводиться с целью определения возможных барьеров к изменению образа жизни или соблюдению назначений у пациентов с высоким риском ССЗ или с установленным ССЗ.	Ila	B	[90-92]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Низкий социально-экономический статус определяемый как низкий уровень образования, низкий уровень дохода, непрестижная работа или проживание в бедном районе, повышают риск ИБС; ОР риска смерти от ИБС 1,3-2,0 [93, 94]. При оценке Фрамингемской шкалы “неатрибутивный риск” был заметно

снижен после включения оценки риска низкого социально-экономического статуса [45].

Люди, изолированные или обособленные от других, имеют повышенный риск преждевременного развития ИБС и смерти от нее. Недостаток социальной поддержки также повышает риск развития и прогрессирования ИБС [95].

Острый психологический стресс может служить триггером острого коронарного синдрома (ОКС). Такой стресс может возникнуть при природных катаклизмах или при событиях личной жизни (крушение планов или другие серьезные жизненные события), которые приводят к острым сильным негативным эмоциям (например, вспышки ярости или горя) [96]. После смерти значимого человека частота развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) возрастает в 21 раз в течение первых 24 ч, постепенно снижаясь в последующие дни [97].

Хронический стресс на работе (например, длинный рабочий день, высокая сверхурочная нагрузка, высокие психологические требования, несправедливость на работе и высокая производственная нагрузка) является предиктором раннего развития ИБС у мужчин (ОР 1,2-1,5) [98]. Долговременные стрессовые ситуации в семейной жизни также повышают риск ИБС (ОР 2,7-4,0) [99, 100].

Клинически выраженная депрессия и симптомы депрессии являются предикторами развития ИБС (ОР 1,6 и 1,9, соответственно) [101] и ухудшают ее прогноз (ОР 1,6 и 2,4, соответственно) [92, 96, 101, 102]. Чувство физического истощения, вероятно, представляющее собой соматический симптом депрессии, в значительной степени способствует развитию ИБС (популяционный риск 21,1% у женщин и 27,7% у мужчин). NRI значительно повышается [103]. Панические атаки также повышают риск развития ИБС (ОР 4,2) [104]. Тревожность является независимым фактором риска развития ИБС (ОР 1,3) [92], сердечной смертности после ОИМ (отношение шансов (ОШ) 1,2) [105] и сердечных событий (ОШ 1,7) [106].

Мета-анализ показал 1,5-кратный риск развития ССЗ, 1,2-кратный риск ИБС и 1,7-кратный риск инсульта у пациентов с шизофренией [107] и 1,3-кратный риск развития ИБС у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (даже после поправки на депрессию) [108].

Враждебность является чертой характера, включающей чрезмерную подозрительность, раздражительность и гнев, а также склонность вступать в агрессивные, дезадаптивные социальные отношения. Мета-анализ подтвердил, что гнев и враждебность ассоциированы с небольшим, но статистически значимым повышением риска ССС, как у здоровых людей, так и у пациентов с ССЗ (ОР 1,2) [109]. Тип личности D (“distressed” — страдающий) включает постоянную склонность испытывать широкий спектр

Таблица 7

Основные вопросы для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике

Низкий социально-экономический статус	<ul style="list-style-type: none"> • Какое у Вас образование? • Являетесь ли Вы работником физического труда?
Стресс на работе и в семье	<ul style="list-style-type: none"> • Справляетесь ли Вы с требованиями на рабочем месте • Достойно ли Вы вознаграждены за Ваши усилия на рабочем месте? • Есть ли у Вас серьезные проблемы с Вашим супругом (супругой)?
Социальная изоляция	<ul style="list-style-type: none"> • Вы живете один? • Есть ли у Вас недостаток близких людей? • Теряли ли Вы важного для себя родственника или друга в последний год?
Депрессия	<ul style="list-style-type: none"> • Есть ли у Вас ощущение подавленности или безнадежности? • Вы потеряли интерес к жизни или способность получать удовольствие?
Тревожность	<ul style="list-style-type: none"> • Бывает ли у Вас внезапное чувство страха или паники? • Часто ли Вы способны контролировать или подавить свое беспокойство?
Враждебность	<ul style="list-style-type: none"> • Часто ли Вы злитесь по мелочам? • Часто ли Вас раздражают привычки других людей?
D-тип личности	<ul style="list-style-type: none"> • В целом, часто ли Вы чувствуете себя тревожным, раздраженным или подавленным? • Избегаете ли Вы делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?
Посттравматическое стрессовое расстройство	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесли ли Вы какое-либо травмирующее событие? • Страдаете ли Вы от кошмаров или навязчивых мыслей?
Другие психические расстройства	<ul style="list-style-type: none"> • Страдаете ли Вы каким-либо психическим расстройством?

отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Тип личности D является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС (ОР 2,2) [110].

В большинстве ситуаций психосоциальные факторы риска встречаются у одних и тех же индивидуумов и групп. Например, и мужчины, и женщины, имеющие низкий социально-экономический статус и/или хронический стресс, чаще бывают депрессивными, враждебными и социально изолированными [111]. Исследование INTERHEART показало, что совокупность психосоциальных факторов риска (социальная депривация, стресс на работе или в семейной жизни и депрессия) ассоциирована с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 3,5 для женщин и 2,3 для мужчин). Популяционный риск составляет 40% для женщин и 25% для мужчин [112].

Механизмы, связывающие психосоциальные факторы с повышенным ССР, включают нездоровый образ жизни (более частое курение, выбор нездоровой еды недостаток физической активности (ФА)), и низкую приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии [93, 113]. Кроме того, депрессия и/или хронический стресс связаны с нарушениями вегетативной функции, гипоталамо-гипофизарной системы и нарушениями других эндокринных маркеров, которые влияют на процессы гемостаза и воспаления, эндотелиальную функцию и перфузию миокарда [111]. Повышенный риск у пациентов с депрессией может также частично быть следствием побочных эффектов трициклических антидепрессантов [91].

Психосоциальные факторы у пациентов и лиц с факторами риска ССЗ должны рассматриваться как возможные реклассификаторы при прогнозировании ССР, особенно у тех, чей риск по шкале SCORE находится в пределах пограничных значений. Также оценка психосоциальных факторов может помочь определить возможные барьеры для изменения образа жизни или приверженности к терапии. Для оценки психосоциальных факторов доступны стандартизованные методы в разных странах и на разных языках [90], в качестве альтернативы предварительная оценка психосоциальных факторов может проводиться во время приема врача (табл. 7).

Наличие не более чем минимального образования для данной страны и/или положительный ответ на один вопрос и более указывают на повышенный ССР, и в таком случае психосоциальный фактор риска может использоваться как модификатор риска: риск пациента будет более высоким, чем вычисленный по шкале SCORE (Раздел 2.3.6). Работа с психосоциальными факторами риска должна проводиться согласно Разделу 3а.2.

Недостающая информация

- Остается неизвестным, способствует ли рутинный скрининг психосоциальных факторов риска снижению количества ССС.

2.4.3. Биомаркеры крови и мочи

Ключевые положения

- Биомаркеры крови и мочи либо не имеют никакой значимости, либо имеют ограниченное дополни-

тельное влияние на величину риска ССЗ по шкале SCORE.

• Есть данные об ошибках в публикациях на тему новых биомаркеров риска ССЗ, которые приводят к завышенным оценкам их ассоциации с ССЗ, и из-за этих ошибок значимость маркеров кажется более высокой.

Рекомендации по оценке биомаркеров крови и мочи

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рутинная оценка биомаркеров крови и мочи не рекомендована для уточнения стратификации риска ССЗ.	III	B	[114, 115]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

В целом, биомаркеры можно классифицировать на воспалительные (например, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), фибриноген), тромботические (гомоцистеин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2), маркеры, связанные с глюкозой и липидами (например, аполипопротеины) и орган-специфические (например, почечные, сердечные). Однако для целей общей оценки суммарного риска ССЗ эти разграничения, как правило, не так важны. Кроме того, с точки зрения стратификации риска (то есть прогнозирования будущих ССС), вопрос о том, является ли биомаркер причинно-связанным с ССЗ или может являться маркером субклинического состояния, также не имеет значения.

Высокочувствительный СРБ — один из наиболее интенсивно изучаемых и обсуждаемых биомаркеров. В крупных проспективных исследованиях было показано, что высокочувствительный СРБ является интегрирующим множество метаболических и менее значимых воспалительных факторов, и фактором риска с ОР, сравнимым с ОР классических факторов риска. Однако, его вклад в существующие методы оценки риска ССЗ, вероятно, невелик [116].

Мета-анализы и систематические обзоры показывают, что подавляющее большинство других биомаркеров крови и мочи либо не имеют значения, либо ограниченно влияют на классификацию риска. Однако их способность повышать точность стратификации риска, не установлена [114, 115], поскольку существуют расхождения в сообщениях [117]. Органо-специфические биомаркеры могут быть полезны для назначения терапии в определенных обстоятельствах (например, альбуминурия при гипертензии или СД может быть предиктором дисфункции почек, что требующей нефропротекторной терапии) (Раздел 3а).

Если биомаркеры используются в качестве реклассификаторов риска, важно отметить, что

наличие неблагоприятного профиля биомаркера увеличивает рассчитанный риск, а благоприятный профиль — уменьшает его. Степень, в которой рассчитанный риск меняется под воздействием биомаркеров, как правило, неизвестна, но почти всегда меньше, чем (скорректированные) ОР, сообщаемые для этих биомаркеров в литературе [118]. Следовательно, у пациентов со средним риском оправданы только относительно небольшие изменения в рассчитанном риске, а пациенты с высоким или низким риском не должны реклассифицироваться на основании биомаркеров [119].

Проблемы доказательной базы

• Не все биомаркеры крови и мочи, которые могут быть потенциально полезными, прошли тщательную оценку их ценности в прогнозировании риска ССЗ в дополнении к традиционным факторам риска.

• Биомаркеры могут быть полезны в конкретных подгруппах пациентов, но этот вопрос изучался лишь в ограниченном числе исследований.

• Роль метабомики как фактора риска ССЗ и для улучшения прогнозирования ССЗ в дополнение к традиционным факторам риска подлежит дальнейшему изучению.

2.4.4. Оценка доклинического поражения сосудов

Ключевые положения

• Рутинный скрининг с использованием методов визуализации для прогнозирования будущих ССС, как правило, не рекомендуется в клинической практике.

• Результаты, полученные с помощью методов визуализации, могут быть реклассификаторами ССР у пациентов, у которых риск ССЗ, рассчитанный на основе традиционных факторов риска, находится в пределах пограничных значений.

Рекомендации относительно визуализирующих методик

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Определение коронарного кальция может рассматриваться как реклассификатор ССР.	IIb	B	[120-125]
Обнаружение атеросклеротической бляшки по результатам УЗИ сонных артерий может рассматриваться как реклассификатор ССР.	IIb	B	[126-128]
ЛПИ может рассматриваться как реклассификатор ССР.	IIb	B	[129-132]
Определение ТКИМ сонных артерий для оценки риска ССЗ не рекомендовано.	III	A	[128, 133]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Хотя в основе развития ССЗ лежат традиционные факторы риска, существуют значительные различия в степени выраженности атеросклероза. В связи с этим сохраняется интерес к использованию неинвазивных методов визуализации для улучшения оценки риска ССЗ. У лиц с пограничным риском ССЗ, рассчитанным на основании классических факторов риска, результаты, полученные путем некоторых методов визуализации, могут рассматриваться как реклассификаторы риска для более точного прогноза принятия решений.

2.4.4.1. Кальций в коронарных артериях

Коронарная кальцификация измеряется путем электронного пучка или мультиспиральной КТ. Кальцификации указывают на позднюю стадию субклинического коронарного атеросклероза [134]. С другой стороны, атеросклеротическое поражение коронарных артерий не обязательно сопровождается кальцификацией. Степень кальцификации коррелирует с общим объемом атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [134]. Кальцификация коронарных артерий не является надежным показателем стабильности или нестабильности атеросклеротической бляшки [135]. У пациентов с ОКС регистрируется более выраженный кальциноз коронарных артерий по сравнению с пациентами без ИБС [136].

В большинстве исследований для оценки коронарной кальцификации используется индекс Агатстона [137]. Значимость данного индекса может повышаться, если учитывать распределение значений по процентилям для возраста и пола. Коронарная кальцификация ≥ 300 единиц Агатстона или ≥ 75 процентиля для возраста, пола и этнической принадлежности, считается индикатором повышенного ССР.

Коронарная кальцификация имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность: индекс Агатстона равный нулю имеет отрицательную прогностическую ценность около 100% в плане исключения значимого коронарного стенозирования [120]. Однако, последние исследования оспаривают негативную прогностическую ценность индекса кальцификации: наличие значимого стенозирования коронарных артерий возможно даже при отсутствии коронарного кальция [121]. Многие проспективные исследования продемонстрировали связь коронарной кальцификации с ИБС, и индекс Агатстона является независимым предиктором ИБС [122]. Измерение коронарной кальцификации может сделать прогнозирование ССР более точным, если использовать его в дополнение к традиционным факторам риска [123]. Определение индекса кальцификации может быть полезным для пациентов с риском 5-10% по шкале SCORE [124, 125].

Несмотря на то, что недавние исследования показали наличие коронарной кальцификации и в попу-

ляции низкого риска, еще предстоит доказать ее прогностическую ценность [138-140].

Вместе с тем, при определении коронарной кальцификации необходимо учитывать стоимость метода и облучение. При использовании правильно выбранной техники лучевая нагрузка составляет не более 1 мЗв.

2.4.4.2. УЗИ сонных артерий

Результаты популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между степенью выраженности атеросклероза в одной области сосудистого русла и вовлеченностью других артерий [126]. В связи с этим, целесообразно проводить раннее выявление поражения артерий у внешне здоровых лиц в области периферических сосудов, в частности, сонных артерий. При ультразвуковом исследовании сонных артерий для оценки риска используется показатель толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), и различные характеристики атеросклеротических бляшек.

ТКИМ отражает не только ранний атеросклероз, но и гипертрофию/гиперплазию гладкомышечного слоя. Установлено повышение ССР по мере нарастания значения ТКИМ [126], и значение ТКИМ $> 0,9$ мм считается высоким. Связь риска развития инсульта с ТКИМ носит нелинейный характер с более быстрым нарастанием коэффициента риска при низких значениях ТКИМ, по сравнению с высокими значениями ТКИМ. Связанный с ТКИМ риск развития ССС тоже носит нелинейный характер [127]. Величина ТКИМ является независимым предиктором ССЗ, и, возможно, имеет большее прогностическое значение у женщин, по сравнению с мужчинами.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты касательно определения и измерения ТКИМ, измерение ТКИМ отличается низкой воспроизводимостью и высокой вариабельностью результатов у одного и того же пациента. Недавно проведенный мета-анализ не показал никакого дополнительного влияния ТКИМ на прогнозирование ССР даже в группе среднего риска в сравнении с использованием Фрамингемской шкалы [128]. Таким образом, систематическое ультразвуковое измерение ТКИМ не рекомендуется для уточнения степени риска пациента.

Бляшка обычно определяется как фокальное утолщение стенки сосуда на $\geq 50\%$ или как фокальная область с ТКИМ $\geq 1,5$ мм, которая выступает в просвет сосуда [141]. Бляшки могут характеризоваться численностью, размерами, неравномерностью и эхоплотностью (просвечивающиеся или кальцифицированные). Развитие бляшек связано с коронарными и цереброваскулярными событиями. Просвечивающиеся бляшки приводят к повышенному риску ишемических цереброваскулярных событий, по сравнению с кальцифицированными бляшками [127]. Результаты многих исследо-

ваний говорят в пользу того, что измерение площади и толщины бляшки в дополнение к ТКИМ повышает точность прогнозирования ССЗ. Таким образом, несмотря на отсутствие анализа о реклассификационной способности бляшек, их ультразвуковая оценка в сонных артериях может, в некоторых случаях, рассматриваться как модификатор риска развития ССЗ.

2.4.4.3. Жесткость артерий

Жесткость сосудистой стенки обычно измеряется с использованием измерения скорости распространения пульсовой волны в аорте или аортального индекса аугментации. Повышение сосудистой жесткости обычно связано с повреждением сосудистой стенки, что было продемонстрировано у пациентов с АГ [142]. Хотя зависимость между сосудистой жесткостью и ССЗ непрерывная, скорость распространения пульсовой волны 12 м/с принята как признак значительного нарушения аортальной функции у пациентов среднего возраста, страдающих АГ. Мета-анализ показал, что сосудистая жесткость является предиктором развития ССЗ и уточняет риск [142]. Однако, этот вывод может быть не совсем точным в связи с существенными различиями между исследованиями [117]. Рабочая группа считает, что сосудистая жесткость может быть важным биомаркером для повышения точности прогнозирования ССЗ у пациентов с пограничным значением риска, но рутинное использование сосудистой жесткости для оценки риска в общей популяции не рекомендовано.

2.4.4.4. Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является легко определяемым и хорошо воспроизводимым тестом для выявления бессимптомного атеросклеротического поражения сосудов. ЛПИ $<0,90$ указывает на $\geq 50\%$ стеноз на отрезке между аортой и дистальными артериями нижних конечностей. Благодаря приемлемой чувствительности (79%) и специфичности (90%) [131], снижение ЛПИ $<0,90$ считается надежным маркером атеросклероза периферических артерий [129]. ЛПИ, указывающее на значительное заболевание периферических артерий (ЗПА), предоставляет дополнительную информацию к медицинскому анамнезу пациента, так как 50-89% пациентов с ЛПИ $<0,9$ не имеют типичных признаков перемежающейся хромоты [130]. У бессимптомных лиц старше 55 лет снижение ЛПИ отмечается в 12-27% случаев.

Значение ЛПИ обратно коррелирует с риском ССЗ [132], но нет единого мнения о том, в какой степени ЛПИ может обеспечить реклассификацию риска [131, 143].

2.4.4.5. Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) является более чувствительным методом диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), чем электрокардиография,

и может дать точную количественную оценку массы левого желудочка (ЛЖ) и геометрических параметров ГЛЖ. Патологические состояния сердца, выявленные с помощью ЭхоКГ, имеют дополнительную прогностическую способность [144, 145]. В виду отсутствия убедительных доказательств, что ЭхоКГ является реклассификатором, и, в связи с определенными трудностями в его проведении, этот метод не рекомендован для улучшения прогнозирования ССР.

Недостающая информация

- В настоящее время большинство методов визуализации не подвергались тщательному тестированию в качестве инструментов скрининга при оценке риска ССЗ. По-прежнему необходимы дополнительные данные о калибровке, реклассификации и экономической эффективности.
- Снижение риска ССЗ у пациентов, получавших липидснижающие или антигипертензивные препараты, из-за изменения группы риска по результатам, например, уровня кальцификации коронарных артерий или ЛПИ, еще предстоит продемонстрировать.

2.4.5. Другие заболевания, влияющие на риск ССЗ

2.4.5.1. ХБП

Ключевое положение

- ХБП связана с повышенным риском ССЗ независимо от других факторов риска.

АГ, дислипидемия и СД являются распространёнными состояниями у пациентов с ХБП. У пациентов с ХБП повышены маркеры воспаления и активаторы кальцификации, что способствует повреждению сосудов и может быть причиной связи ХБП с ССЗ даже после учёта традиционных факторов риска [146]. Сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) повышает риск сердечно-сосудистой смертности. Повышение смертности начинается с уровня СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м² и достигает 3-х кратного увеличения у пациентов с СКФ 15 мл/мин/1,73 м². На конечной стадии ХБП риск ССЗ крайне высок. Альбуминурия независимо ассоциируется с риском сердечно-сосудистой смертности, при массивной протеинурии ОР равен 2,5 [147]. В настоящее время появляются исследования по изучению повышения точности стратификации риска ССЗ путём учёта и СКФ [148], но остаётся неясным вопрос о том, какой показатель почечной дисфункции лучше использовать (какая формула, применять ли для расчётов креатинин или цистатин-С) [149, 150].

На основании имеющейся информации рабочая группа приняла решение классифицировать пациентов с тяжёлой ХБП (стадия 4, СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) как пациентов очень высокого риска, пациентов с умеренной ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) как пациентов высокого риска (табл. 5).

Недостающая информация

- Остаётся неясной роль различных маркеров ХБП в стратификации риска ССЗ.

2.4.5.2. Грипп

Ключевое положение

• Острые респираторные вирусные инфекции, особенно возникающие в период сезонных эпидемий гриппа, ассоциированы с повышением риска развития ОИМ.

Рекомендации по вакцинации против гриппа

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендована всем пациентам с ССЗ.	IIb	C	[151-154]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Грипп может спровоцировать ССЗ. Исследования показали увеличение частоты ОИМ в период сезонных эпидемий гриппа. Риск ОИМ и инсульта на фоне острой респираторной вирусной инфекции повышается более чем в 4 раза, самый высокий риск развития — в первые 3 дня инфекции [151]. Недавний мета-анализ показал, что предупреждение гриппа путём вакцинации может снизить риск развития ОИМ [154], хотя в ряде исследований не исключены расхождения в данных [151-153, 155].

Недостающая информация

• Для оценки эффективности вакцинации в профилактике ОИМ на фоне гриппа необходимо проведение широкомасштабных рандомизированных клинических исследований.

2.4.5.3. Пародонтит

Исследования показали, что пародонтит ассоциируется с атеросклерозом и ССЗ [156, 157], серологические исследования показали, что повышенное содержание бактерий в пародонте связано с атеросклерозом [158]. По результатам проспективного исследования улучшение микробиологического и клинического состояния пародонта ассоциировалось со снижением скорости увеличения ТКИМ сонных артерий в течение трёх лет наблюдения [159]. В то же время, скорость увеличения ТКИМ сонных артерий не связана с ССС [133]. Таким образом, неясным остаётся клинический прогноз активной терапии и профилактики пародонтита.

2.4.5.4. Пациенты, находящиеся на лечении по поводу онкологических заболеваний

Ключевые положения

• Пациенты с онкологическими заболеваниями после лечения химиотерапией или лучевой терапией имеют повышенный риск развития ССЗ.

• Частота развития ССЗ связана как с видом назначенного лечения, так и с дозой.

• Наличие факторов риска ССЗ у онкологических больных еще более увеличивает ССР.

Рекомендации пациентам, получающим терапию вследствие онкологического заболевания

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам высокого риска ^d , получающим химиотерапию I типа, рекомендована терапия для предупреждения развития дисфункции ЛЖ.	IIa	B	[160, 161]
При лечении онкологического заболевания рекомендована оптимизация ССР.	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — пациенты высокого риска — получающие высокие суммарные дозы химиотерапии I типа и/или комбинированную химиотерапию другими химиотерапевтическими препаратами и лучевую терапию, и/или с неконтролируемыми факторами риска ССЗ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Пациенты, перенесшие рак, всё чаще встречаются в популяции, и большинство из них получали лучевую и/или химиотерапию. Кардиотоксичность химиотерапии обусловлена прямым (антрациклиноподобным) повреждением клеток образующимися свободными кислородными радикалами. В кардиомиоцитах этот процесс запускается топоизомеразой IIb через образование комплексов “топоизомераза IIb — антрациклин — ДНК”, которые приводят к разрывам обеих цепей ДНК и изменениям транскриптомов. В результате происходит сбой в образовании митохондрий и формирование свободных радикалов. Некоторые агенты (флуороурацил, бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать прямой ишемический эффект, не вызывающий развитие раннего атеросклероза. Более того, эти препараты способны вызывать АГ и ускорять образование атеросклеротических бляшек, особенно у пожилых пациентов. Эти эффекты могут быть обратимыми (агенты I типа) или частично обратимыми (агенты II типа) и могут развиваться спустя много лет после лечения от рака. Прототипом агентов I типа являются антрациклины, прототипом агентов II типа — бевацизумаб [162].

Лучевая терапия грудной клетки может вызывать поражения больших и малых сосудов. После лечения может наблюдаться ускоренное развитие атеросклероза, но этот эффект может возникнуть через много лет после терапии [163-169]. Время с момента облучения до развития осложнений, а также тяжесть кардиотоксического воздействия определяется несколькими факторами — дозой (общей на единицу площади), объёмом сердца, попавшим под облучение, назначением дополнительных кардиотоксических препаратов и особенностями пациента (молодой возраст, факторы риска ССЗ [170], заболевания сердца в анамнезе).

Для выявления повышенного риска кардиотоксичности необходимо внимательно оценить факторы риска ССЗ. Первичное звено в лице кардиолога

и онколога должно взаимодействовать с целью оптимизации выживаемости с учётом, как основного заболевания, так и факторов ССР. Необходимо рекомендовать ЗОЖ, включающий отказ от курения, регулярную ФА, здоровое питание и контроль массы тела. Перспективными для предотвращения и/или лечения поражения сердца после химиотерапии являются аэробные физические нагрузки [171].

Нужно контролировать признаки нарушения работы сердца до и периодически во время лечения с целью раннего выявления даже бессимптомной патологии у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию. При необходимости следует использовать рекомендации по лечению сердечной недостаточности (СН) [172]. До начала лечения следует оценить функцию ЛЖ [173]. Для лечения ранней дисфункции ЛЖ в сочетании с изменением конфигурации сердца и повышения уровней биомаркеров (особенно тропонина) был предложен целевой подход [173, 174].

При снижении функции ЛЖ во время/после химиотерапии применение кардиотоксических препаратов следует по возможности прекратить или отложить, но только после обсуждения с командой онкологов. Для этого необходимо конструктивное взаимодействие онкологов и кардиологов.

Для уменьшения кардиотоксичности I типа имеется ряд вариантов профилактического лечения, включающих бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дексразоксан и статины, что оценено в недавнем мета-анализе [161]. Важно подчеркнуть, для получения максимального эффекта необходимо раннее профилактическое лечение [173-176].

Проблемы доказательной базы

- Доказательства того, что ранние профилактические мероприятия снижают частоту кардиотоксичности I типа, неубедительны.
- Необходимо проспективное исследование для разработки стратегии стратификации риска и профилактики ССЗ у пациентов, получавших лечение от рака.

2.4.5.5. Аутоиммунные заболевания

Ключевые положения

- Ревматоидный артрит (РА) увеличивает ССР независимо от традиционных факторов риска ССЗ, ОР для мужчин и женщин составляет 1,4 и 1,5, соответственно.
- Накапливаются доказательства того, что другие аутоиммунные заболевания, такие, как болезнь Бехтерева или ранний дебют тяжёлого псориаза, увеличивают ССР, ОР соотносимо с ОР для РА.
- Ретроспективный анализ двух исследований показал, что при применении статинов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями относительное

снижение частоты ССЗ сравнимо со снижением ССЗ при других заболеваниях.

Рекомендации по оценке риска при аутоиммунных заболеваниях

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
При РА рекомендуется умножать факторы риска ССЗ на 1,5, особенно при высокой активности РА.	Ila	B	[177]
Использовать множитель 1,5 для ССР при прочих аутоиммунных заболеваниях рекомендовано на индивидуальной основе в зависимости от активности/тяжести заболевания.	Ilb	C	[177]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: РА — ревматоидный артрит, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Доказано, что активное воспаление ускоряет поражение сосудов [178]. Системное воспаление увеличивает ССР как прямо, так и через интенсификацию других факторов риска [178]. Анализ национальной базы данных QRESEARCH 2,3 млн человек четко показал, что РА увеличивает ССР независимо от других факторов риска [47]. Эти данные использованы для создания как национальных шкал стратификации риска [58], так и Европейских рекомендаций [177].

Доказательства влияния псориаза на риск ССЗ не столь очевидны, но в недавнем исследовании было показано, что при раннем дебюте тяжёлого псориаза ССР сопоставим с риском ССЗ при РА [179]. При прочих аутоиммунных заболеваниях следует использовать индивидуальный подход, т.к. нет явных доказательств повышенного ССР. Польза статинов для снижения риска ССЗ при аутоиммунных заболеваниях была показана в ретроспективном анализе рандомизированных исследований [180]. Следует также обратить внимание на лекарственные взаимодействия противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов со статинами, антитромбоцитарными и антигипертензивными препаратами.

Недостающая информация

- Связь ССЗ с РА более очевидна, чем связь ССЗ с другими аутоиммунными заболеваниями.
- Пока не известно о влиянии противоревматических препаратов на ССР.

2.4.5.6. Синдром обструктивного апноэ сна

Ключевое положение

- Доказана положительная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и АГ, ИБС, фибрилляцией предсердий (ФП), инсультом и СН.
- СОАС характеризуется повторным частичным или полным спадением верхних дыхательных путей

во время сна. СОАС встречается у 9% взрослых женщин и 24% взрослых мужчин и связан с повышением заболеваемости и смертности от ССЗ, ОР 1,7 [181]. Повторные всплески симпатической активности, подъёмы АД и оксидативный стресс вследствие боли и эпизодической гипоксемии ассоциируются с повышенным уровнем медиаторов воспаления, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [181]. Скрининг на СОАС можно проводить с помощью Берлинского опросника, для оценки дневной сонливости можно использовать шкалу сонливости Эпворса и ночную оксиметрию [182]. Для подтверждения диагноза нередко требуется проведение полисомнографии, когда во время ночного сна пациента в условиях лаборатории ведётся регистрация физиологических показателей. Лечение включает изменение образа жизни: отказ от алкоголя, кофеина и других стимуляторов перед сном, повышение ФА, прекращение приёма седативных препаратов и контроль массы тела. Золотым стандартом лечения является создание положительного постоянного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия), что снижает риск ССЗ и сердечно-сосудистую смертность [183].

Пробелы доказательной базы

- Нужны дополнительные исследования, чтобы определить, снижает ли плановый скрининг риск развития ССЗ.

2.4.5.7. Эректильная дисфункция

Ключевое положение

- Эректильная дисфункция (ЭД) ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с доказанными ССЗ, так и без них.

Рекомендации по эректильной дисфункции

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется оценивать факторы риска ССЗ, а также симптомы и признаки ССЗ у пациентов с ЭД.	IIa	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭД — эректильная дисфункция.

ЭД определяется как стойкая неспособность достигать и удерживать эрекцию, достаточную для сексуальной активности. ЭД в различной степени встречается у 40% мужчин в возрасте >40 лет, с возрастом частота встречаемости повышается. ЭД и ССЗ имеют общие факторы риска: возраст, ГХС, АГ, инсулинорезистентность и СД, курение, ожирение, метаболический синдром, сидячий образ жизни и депрессия. ЭД и ССЗ имеют также общие патофизиологические механизмы развития [184]. Многочисленные исследования доказали связь ЭД с бессимптомной

ИБС [185, 186]. ЭД возникает на 2-5 лет (в среднем, на 3 года) раньше, чем ИБС, инсульт и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Мета-анализ показал, что при наличии ЭД риск развития ССС повышается на 44%, риск ОИМ — на 62%, риск инсульта — на 39%, смертность от всех причин — на 25% [186]. Несмотря на то, что ЭД чаще встречается у пожилых, её прогностическая ценность выше у молодых мужчин, что скорее всего, связано с наличием у них ранних и быстротекущих ССЗ. При выявлении ЭД в первую очередь обязательными являются тщательный сбор анамнеза, включая симптомы ССЗ, факторы риска, коморбидные состояния, оценка тяжести ЭД, а также осмотр пациента. Изменение образа жизни — физические упражнения, правильное питание, контроль массы тела и отказ от курения — способно улучшить сексуальную функцию у мужчин [184].

Недостающая информация

- Неясными остаются целесообразность планового скрининга на ЭД и методы его проведения.

2.5. Отдельные группы населения

2.5.1. Лица моложе 50 лет

Ключевые положения

- Некоторые люди в возрасте <50 лет имеют высокий ОР или пожизненный риск ССЗ. Таким лицам следует, как минимум, рекомендовать меры по изменению образа жизни.

- У некоторых молодых людей имеется высокий одиночный фактор риска, что само по себе является основанием для вмешательства.

- Наиболее важная для выявления группа лиц моложе 50 лет — это лица с семейным анамнезом преждевременных ССЗ. Такие пациенты должны пройти обследование на семейную ГХС и получить соответствующее лечение.

Рекомендации для лиц моложе 50 лет

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется проводить скрининг всех лиц в возрасте до 50 лет с семейным анамнезом преждевременных ССЗ у родственника первой степени (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) на наличие семейной ГХС с использованием валидизированной клинической шкалы.	I	B	[187-189]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ГХС — гиперхолестеринемия.

Наиболее мощным фактором риска во всех краткосрочных (5 или 10 лет) алгоритмах риска ССЗ является возраст. Как следствие, все стандартные кальку-

ляторы риска ССЗ показывают, что лица моложе 50 лет находятся в группе низкого риска вне зависимости от имеющихся у них факторов риска. Тем не менее, ОР некоторых молодых людей очень высок, по сравнению с другими лицами аналогичного возраста. Такие пациенты могут иметь высокий пожизненный риск: у них с большей вероятностью рано развиваются ССЗ и преждевременные фатальные или нефатальные ССС. Таким образом, важной задачей является выявление лиц, которые могут иметь такой риск.

2.5.1.1. Оценка риска ССЗ у лиц моложе 50 лет

Следует регулярно собирать информацию о факторах риска ССЗ у всех взрослых моложе 50 лет с семейным анамнезом преждевременных ССЗ у родственников первой степени (то есть, <55 лет для мужчин и <65 лет для женщин-родственников). Данных о минимальном возрасте для начала сбора такой информации среди населения нет, но некоторые рекомендации советуют начинать с возраста 40 лет [190]. Периодичность сбора такой информации составляет 5 лет, хотя точные рекомендации в этом плане отсутствуют.

Решение о начале лечения пациентов в возрасте до 50 лет должны приниматься с использованием стандартного алгоритма. Тем не менее, при отсутствии очень высокого уровня отдельных факторов риска или семейной ГХС, их 10-летний риск никогда не будет достаточно высоким для начала антигипертензивной или антилипидемической терапии. Можно дополнительно дифференцировать риск ССЗ у молодых людей, используя таблицу ОР (рис. 3, Раздел 2.3.1). Это может быть полезно для оценки риска пациента моложе 50 лет, по сравнению с лицами того же возраста с низким уровнем факторов риска.

В качестве альтернативы можно использовать калькулятор возрастного риска (рис. 4, Раздел 2.3.2) или калькулятор пожизненного риска, например, онлайн-калькулятор JBS3 (рис. J в Web приложении) [58]. Калькулятор пожизненного риска может выступать в качестве наглядного инструмента и показать, как изменение факторов риска может изменить риск на протяжении жизни, а также проиллюстрировать долгосрочный риск ССЗ.

Люди моложе 50 лет с положительным семейным анамнезом ССЗ, должны пройти скрининг на семейную ГХС (Раздел 2.4.1) по клиническим критериям (или иногда генетическому тестированию). Могут использоваться критерии, определенные, например, Dutch Lipid Clinic Network [187]. Альтернативами являются критерии the Simon Broome Registry [188] или the US MedPed Program [189].

2.5.1.2. Управление риском ССЗ у лиц моложе 50 лет

Всем пациентам моложе 50 лет с повышенными факторами риска ССЗ следует давать рекомендации

по ЗОЖ (отказ от курения, контроль веса, повышение ФА), а также информировать их о связи между фактором риска и последующим развитием заболевания. Нет данных о наиболее эффективных способах ЗОЖ молодых лиц. Тем не менее, отказ от курения, контроль веса и регулярная аэробная нагрузка — все это важные составляющие, о которых необходимо сообщить пациенту и оказать ему поддержку в изменении образа жизни.

Молодым людям с очень высоким уровнем АД следует назначать антигипертензивную терапию по тем же принципам, что и пожилым людям с гипертензией. Молодым людям, которым требуется терапия статинами по причине семейной ГХС или очень высокого уровня липидов, назначение статинов проводится так же, как пожилым людям. Лечащий врач пациента с семейной ГХС обязательно должен организовать скрининг на семейную ГХС для членов семьи пациента (Раздел 3а.7.9).

Невыясненные вопросы

- Возраст для начала официальной оценки риска ССЗ.
- Нужно ли и как проводить скрининг населения на семейную ГХС.

2.5.2. Пожилые люди

Возраст является доминирующим фактором риска ССЗ, и большинство людей в возрасте 65 лет относятся к группе (очень) высокого риска (Раздел 2.3.1). Нет единого мнения о стратегии коррекции ССР у очень пожилых лиц. Есть мнение, что, что риск не следует корректировать, если его величина обусловлена старческим возрастом. Другая точка зрения состоит в том, что многие превентивные методы лечения по-прежнему эффективны в пожилом возрасте и помогают отсрочить заболеваемость и смертность.

Рабочая группа исходила из того, что основными аргументами в данных Рекомендациях являются доказательства снижения абсолютного риска в клинических исследованиях. Тем не менее, мы выступаем за обсуждение с пациентами качества и продолжительности жизни, которая может потенциально увеличиться, а также этических дилемм коррекции риска, связанного со старением, общего бремени медикаментозного лечения и неопределённости пользы от вмешательства.

Раздел Рекомендаций, посвященный коррекции основных факторов риска у пожилых пациентов основан на доказательствах.

2.5.2.1. АД

Контроль уровня АД у пожилых пациентов в основном, изучен и имеет доказательную базу (Раздел 3а.9). В целом, цели лечения для пожилых людей должны быть менее жесткими. В литературе по изуче-

нию гипертонии также содержится все больше доказательств важности биологического, а не календарного возраста [191].

2.5.2.2. СД

Имеются доказательства того, что гликемический контроль у пожилых пациентов с СД должен быть менее жестким (Раздел 3а.8). Роль биологического возраста и старческой дряхлости для уровня гликемии установлена менее четко, чем для уровня АД, но, тем не менее, рекомендация Класс Па дается для менее жестких целей гликемического контроля у пожилых или ослабленных пациентов.

2.5.2.3. Гиперлипидемия

Массовое применение статинов у пожилых пациентов является одним из самых противоречивых вопросов профилактики ССЗ. Как указано в разделе о контроле дислипидемии, нет доказательств снижения эффективности статинов у пациентов старше 75 лет (Раздел 3а.7). С другой стороны, экономическая эффективность статинов у этих пациентов нивелируется даже небольшими гериатрическими побочными эффектами [192].

Кроме того, данные, подтверждающие эффективность статинов в самом старом возрасте (например, 80 лет), очень ограничены. Недавнее исследование не показало никакого вреда от прекращения статинов у пожилых людей с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни [193]. В целом, у пожилых пациентов рекомендации по снижению уровня ХС следует соблюдать с осторожностью и здравым смыслом. Следует также внимательно следить за побочными эффектами и периодически подвергать критической оценке проводимую терапию.

2.5.3. Состояния, специфичные для женщин

Ключевые положения

- Некоторые акушерские осложнения, в частности преэклампсия и связанная с беременностью АГ, ассоциированы с более высоким риском ССЗ в позднем периоде жизни. Этот более высокий риск объясняется, по крайней мере, частично, развитием АГ и СД.
- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет значительный риск для будущего развития СД.

Рекомендации при специфичных для женщин состояниях

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Следует рассмотреть проведение периодического скрининга на АГ и СД у женщин с анамнезом преэклампсии и/или АГ, вызванной беременностью.	IIa	B	[194-197]

Следует рассмотреть проведение периодического скрининга на СД у женщин с СПКЯ или гестационным СД в анамнезе.	IIa	B	[198-201]
Можно рассмотреть проведение периодического скрининга на АГ и СД у женщин с преждевременными родами в анамнезе.	IIb	B	[202, 203]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

Специфические состояния, которые встречаются только у женщин и могут влиять на риск ССЗ, могут быть разделены на акушерские и неакушерские.

2.5.3.1. Акушерские состояния

Преэклампсия — это связанная с беременностью АГ, сопровождаемая протеинурией. Она встречается у 1-2% беременных женщин. Исследования показывают, что преэклампсия повышает риск ССЗ в 1,5-2,5 раз [194, 195], АГ (ОР=3) [196] и СД 2 типа [194, 197]. Поскольку в большинстве исследований не учитывалось влияние традиционных факторов риска, нельзя судить о том, является ли преэклампсия независимым фактором риска ССЗ. Однако имеются достаточно веские основания для скрининга таких женщин на наличие АГ и СД.

АГ, связанная с беременностью, возникает у 10-15% беременных женщин. Риск развития ССЗ в будущем у таких женщин ниже, чем при преэклампсии, но все же повышен (ОР 1,9-2,5) [202].

Кроме того, повышается риск развития стабильной АГ после родов (ОР варьируют в широких пределах от 2,0 до 7,2 или даже выше) [196, 204]. Однако и в этом случае неполностью учитывалась роль традиционных факторов риска. Риск развития СД у таких женщин, вероятно, также повышен, но точных оценок нет.

Нет данных в пользу того, что привычное невынашивание беременности ассоциируется с повышенным ССР. Преждевременные роды в анамнезе, возможно, связаны с повышенным риском ССЗ у потомства (ОР 1,5-2,0) [202, 203], что может частично объясняться увеличением частоты АГ и СД.

Наконец, гестационный диабет резко повышает риск развития СД в будущем, причем до 50% случаев СД развивается в течение пяти лет после беременности [200]. Ранее для проведения скрининга на СД у таких пациентов предлагалось определение толерантности к глюкозе, в настоящее время более предпочтительными считаются определение глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [201].

2.5.3.2. Неакушерские состояния

СПКЯ поражает 5% женщин фертильного возраста. Считается, что СПКЯ ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ в будущем, но крупномасштабные исследования показали противоречивые результаты [198, 205]. Риск развития АГ у женщин с СПКЯ, вероятно, несколько повышен, но и здесь данные противоречивы [205]. СПКЯ вполне возможно связан с повышенным риском развития СД (ОР 2-4) [198, 199], поэтому целесообразно проведение периодического скрининга на СД при наличии СПКЯ в анамнезе.

Преждевременная менопауза, более точно определяемая как синдром истощения яичников, встречается примерно у 1% женщин в возрасте ≤40 лет. Было показано, что преждевременная менопауза связана с повышенным риском ССЗ (ОР 1,5) [206], но исследований в этой области недостаточно. Также недостаточно данных для того, чтобы сделать выводы о возможном повышенном риске АГ или СД у женщин, страдающих СПКЯ.

Невыясненные вопросы

- Степень повышения риска ССЗ при некоторых состояниях, специфичных для женщин, независимая от традиционных факторов риска, остается неизвестной.
- Неизвестно, можно ли уточнить классификацию риска ССЗ для женщин на основании состояний, специфичных для женщин.

2.5.4. Этнические меньшинства

Ключевые положения

- Риск ССЗ значительно отличается у представителей разных групп иммигрантов. У выходцев из Южной Азии и Африки к югу от Сахары риск выше, а у китайцев и южноамериканцев — ниже.
- Южноазиаты характеризуются высокой распространенностью СД в сочетании с неудовлетворительным контролем гликемии.
- Существующие системы оценки риска не обеспечивают адекватную оценку риска ССЗ у этнических меньшинств.

Рекомендации для этнических меньшинств

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Следует учитывать этническую принадлежность при оценке риска ССЗ.	IIa	A	[207, 208]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Ежегодно в Европу приезжает большое количество иммигрантов, в основном, из Индии, Китая, Северной Африки и Пакистана. Один из 25 европейцев прибывает из-за пределов Европы, но данные о риске ССЗ и факторах риска ССЗ среди иммигрантов ограничены в количестве и качестве [209].

Иммигранты первого поколения обычно демонстрируют более низкие показатели смертности от ССЗ, чем местные жители [210] но с последующими поколениями их риск ССЗ, как правило, приближается к таковому в принимающей стране [210, 211]. Разница в риске смертности от ССЗ, распространенности и контроле факторов риска ССЗ между мигрантами и местными жителями также различается в зависимости от страны происхождения и принимающей страны [211-213]. Учитывая значительную вариабельность факторов риска ССЗ между группами иммигрантов, ни одна система оценки риска ССЗ не работает универсально для всех групп, и может потребоваться использование специальных шкал согласно этническому признаку [207].

Иммигранты из Южной Азии (в первую очередь, из Индии и Пакистана) демонстрируют высокие показатели ССЗ [214-216] и имеют значительно более высокую распространенность СД, в то время как распространенность других факторов риска ССЗ несколько ниже или сопоставима с уроженцами принимающей страны [217, 219]. Интересно отметить, что некоторые исследования показали повышение риска ССЗ у южноазиатов, в связи с увеличением распространенности СД [214], в других исследованиях этой связи обнаружено не было. Контроль гликемии при СД среди южноазиатов значительно хуже, а контроль АГ и липидов крови — лучше, чем у местных жителей [220]. Более высокий риск ССЗ у южноазиатов делает скрининг более рентабельным, чем в других группах иммигрантов, но определение риска по шкале SCORE может быть не точным [221].

Риск ССЗ у иммигрантов из Китая и Вьетнама ниже, чем у уроженцев принимающей страны, хотя этот вывод был поставлен под сомнение [215]. Этот более низкий риск, по-видимому, объясняется более низким уровнем факторов риска ССЗ [217] и более высокими уровнями ХС-ЛПВП [222].

Иммигранты из Турции имеют более высокий риск ССЗ и более высокую смертность от ССЗ [212], чем местные жители. Это, по-видимому, в основном связано с более высокой распространенностью курения, СД, дислипидемии, АГ и ожирения [222-224]. Контроль факторов риска ССЗ также отличается в зависимости от страны пребывания. Нет различий в контроле АГ по сравнению с местными жителями в Нидерландах [224], но в Дании контроль АГ у иммигрантов хуже [225].

Иммигранты из Марокко имеют более низкие показатели ССЗ, чем местные жители [212]. Возможно, это объясняется более низким уровнем АД и ХС, а также более низкой распространенностью курения. Хотя в то же время среди иммигрантов из Марокко более распространены СД и ожирение [224]. Никаких различий между иммигрантами из Марокко и местными жителями в отношении контроля АГ в Нидерландах не выявлено [223].

Таблица 8

**Принципы эффективного общения
для помощи пациенту в изменении образа жизни**

- Проводите достаточно времени с пациентом для создания доверительных в плане лечения отношений — даже несколько лишних минут могут изменить ситуацию.
- Признайте личный взгляд пациента на его/ее заболевание и факторы, способствовавшие его развитию.
- Поощряйте выражение беспокойства, тревоги и озабоченности пациента и рассказ о том, как пациент оценивает свою мотивацию к изменению образа жизни и свои шансы на успех.
- Говорите с пациентом на понятном ему языке и поддерживайте любое улучшение образа жизни.
- Задавайте вопросы, чтобы проверить, понял ли пациент Ваш совет, и достаточно ли ему поддержки для его выполнения.
- Признайте, что изменение привычек, закрепившихся в течение всей жизни, может быть трудным, а постепенные изменения зачастую более постоянны, чем быстрые.
- Признайте, что пациенты могут нуждаться в поддержке в течение длительного времени и что Ваши многократные попытки поощрять и поддерживать изменение образа жизни могут быть необходимыми для них.
- Удостоверьтесь, что все медицинские работники предоставляют пациенту согласованную информацию.

Рекомендации по оздоровлению образа жизни

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для помощи в изменении образа жизни рекомендуются утвержденные когнитивно-поведенческие методики (например, мотивационное консультирование).	I	A	[231]
Рекомендован мультидисциплинарный подход — вовлечение в работу медсестер, диетологов, психологов и прочее.	I	A	[232, 233]
При очень высоком риске ССЗ рекомендованы комплексные вмешательства, сочетающие медицинские ресурсы с обучением здоровому образу жизни, физическими упражнениями, управлением стрессом, консультированием на тему психосоциальных факторов риска.	I	A	[233, 234]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Иммигранты из стран Африки к югу от Сахары и стран Карибского бассейна демонстрируют более высокие показатели ССЗ, чем местные жители из принимающей страны [213, 214, 226], хотя не во всех исследованиях [214]. У иммигрантов из Африки чаще встречается СД [218], но они меньше курят [219], чем местные жители из принимающей страны. В одном исследовании было показано, что контроль факторов риска ССЗ у иммигрантов из Африки хуже, чем среди местных жителей [220], однако другое исследование не выявило разницы [227].

Иммигранты из Южной Америки имеют более низкие показатели смертности от ССЗ, чем местные жители в Испании [228], в то время как в Дании различий обнаружено не было [229]. Южноамериканские иммигранты в Испании имеют более низкую распространенность факторов риска ССЗ и более низкие показатели ССЗ, чем местные жители в Испании, но эти различия уменьшаются с увеличением продолжительности пребывания [230].

Основываясь на имеющихся данных по смертности и анализе проспективных исследований [208], при оценке риска ССЗ с использованием SCORE среди иммигрантов первого поколения можно применять следующие поправочные коэффициенты:

- Южная Азия: умножить риск на 1,4;
- Страны Африки к югу от Сахары и страны Карибского бассейна: умножить степень риска на 1,3;
- Западная Азия: умножить риск на 1,2;
- Северная Африка: умножить риск на 0,9;
- Восточная Азия или Южная Америка: умножить риск на 0,7.

Эти значения дают наиболее точные оценки на основании имеющихся данных, должны интерпретироваться с осторожностью, но могут использоваться для управления ССР.

Невыясненные вопросы

- Необходимы исследования о степени риска ССЗ и распространенности факторов риска ССЗ среди этнических меньшинств в Европе.
- Необходима коррекция оценки рисков по шкале SCORE для этнических меньшинств.
- Следует определить пороговые значения для конкретных этнических групп для определения высокого риска (основанного на оценке SCORE). В качестве альтернативы следует разработать уравнения риска ССЗ с учетом этнической принадлежности.

3а. Стратегия вмешательства на индивидуальном уровне: коррекция факторов риска

3а.1. Изменение поведения

Ключевые положения

- Когнитивные поведенческие методы эффективны в поддержке людей при переходе к ЗОЖ.

“Образ жизни” обычно основывается на долгосрочных поведенческих моделях, которые поддерживаются социальной средой. Индивидуальные и экологические факторы препятствуют ЗОЖ, равно как и сложные или запутанные советы со стороны медицинских работников. Дружественное и позитивное взаимодействие повышает способность человека справиться с болезнью и придерживаться рекомендуемых изменений образа жизни (“расширение возможностей”). Важно проанализировать переживания, мысли, беспокойства, предыдущие знания

Таблица 9
Десять стратегических шагов
по изменению образа жизни пациента

1. Создайте терапевтическое сотрудничество с пациентом.
2. Консультируйте всех пациентов с риском ССЗ или установленным ССЗ.
3. Помогите пациенту понять связь между его поведением и состоянием здоровья.
4. Помогите пациенту понять причины, мешающие ему изменить образ жизни.
5. Получите обязательства того, что пациент берет на себя ответственность за изменение своего поведения.
6. Привлеките пациента к выявлению и выбору факторов риска, которые стоит изменить.
7. Используйте набор стратегий, включая укрепление способности человека к изменениям.
8. Разработайте план по изменению образа жизни.
9. При возможности вовлекайте других медицинских работников.
10. Следите за прогрессом путем назначения повторных консультаций.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

и обстоятельства повседневной жизни каждого пациента. Индивидуальное консультирование является основой для мотивации и приверженности пациента. Принятие решений врачом и пациентом должно быть совместным, и в этот процесс необходимо включать супруга и семью пациента [232, 235]. Использование принципов эффективного общения [236] (табл. 8) облегчит лечение и профилактику ССЗ.

Кроме того, врач, может основываться на когнитивно-поведенческих стратегиях при оценке мыслей, взглядов и убеждений пациента (оценить возможность пациента изменить поведение), а также оценить среду, окружающую пациента. Поведенческие вмешательства, такие как “мотивационное консультирование”, повышают мотивацию и веру в собственные силы [231].

Неудачные попытки изменения образа жизни в прошлом подрывают у пациента веру в себя. Решающим шагом является помощь в установлении реалистичных целей в сочетании с самоконтролем выбранного поведения [232]. Дальнейшее продвижение вперед в виде небольших последовательных шагов является ключом к изменению долгосрочного поведения [232]. Коммуникационная подготовка важна для медицинских работников. “Десять стратегических шагов”, перечисленных в таблице 9, могут улучшить консультирование по изменению поведения [237].

Сочетание знаний и навыков медицинских работников (таких как врачи, медсестры, психологи, эксперты в области питания, кардиореабилитации и спортивной медицины) в комплексных поведенческих вмешательствах может оптимизировать усилия по профилактике. Комплексные поведенческие вмешательства особенно рекомендуются для лиц с очень

высоким риском [232-234]. Эти меры включают поощрение ЗОЖ с помощью изменений в поведении, включая питание, ФА, обучение релаксации, управление весом и программы прекращения курения для стойких курильщиков [233, 234]. Комплексные вмешательства улучшают способность пациента справиться с болезнью, приверженность к терапии и результаты лечения [238, 239]. Психосоциальные факторы риска (стресс, социальная изоляция и негативные эмоции), которые могут мешать изменению образа жизни, следует рассматривать при индивидуальном или групповом консультировании [233, 234].

Имеются данные о том, что более серьезные и длительные вмешательства приводят к лучшим долгосрочным результатам в отношении изменения образа жизни и благоприятному прогнозу [232]. Пациентам с низким социально-экономическим статусом, пожилым пациентам и женщинам могут потребоваться специальные программы в плане их информирования и оказания необходимой эмоциональной поддержки [232, 240, 241].

Недостающая информация

- Недостаточно данных для того, чтобы определить, какие вмешательства наиболее эффективны в конкретных группах (например, молодые-пожилые, мужчины-женщины, пациенты с высоким или низким социально-экономическим статусом).

3а.2. Контроль психосоциальных факторов

Ключевые положения

- Коррекция психосоциальных факторов риска может противодействовать психо-социальному стрессу, депрессии и тревоге, что способствует изменению поведения и улучшению качества жизни и прогноза.
- Взаимодействие врача и пациента должно быть ориентированным на пациента. Следует учитывать психосоциальные аспекты, зависящие от возраста и пола пациента.

Рекомендации по коррекции психосоциальных факторов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациентам с установленным ССЗ и психосоциальными симптомами рекомендованы комплексные поведенческие вмешательства, включающие обучение основам здорового образа жизни, физические тренировки и психологическое воздействие для коррекции психосоциальных факторов риска и преодоления болезни.	I	A	[242]
При развитии клинически значимых симптомов депрессии, тревоги или враждебности следует рассмотреть вопрос о проведении психотерапии, назначении медикаментов или их комбинации.	Ila	A	[243, 244]

Коррекция психосоциальных факторов риска с целью предупреждения ИБС следует рассмотреть тогда, когда фактор риска является диагностируемой патологией (напр., депрессия) или усугубляет классические факторы риска.	IIa	B	[245, 246]
---	-----	---	------------

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Врачи и средний медицинский персонал находятся в уникальном положении, чтобы напрямую поддерживать своих пациентов в отношении коррекции психосоциальных факторов риска при высоком риске ССЗ или установленном ССЗ. Сочувствие и общение, ориентированное на пациента, помогают установить и поддерживать доверительные отношения с пациентом и являются мощным источником эмоциональной поддержки для него. Именно в таком ключе врач может вести профессиональное руководство в борьбе с психосоциальными стрессорами, депрессией, тревожностью, факторами риска ССЗ и ССЗ [247, 248]. Принципы взаимодействия с пациентом [247, 248]:

- Проводите достаточно времени с пациентом, внимательно слушайте и повторяйте ключевые слова.
- Учитывайте психосоциальные аспекты, зависящие от возраста и пола.
- Поощряйте выражение эмоций, не упрощайте психосоциальную нагрузку и проблемы пациента.
- Объясняйте важную медицинскую информацию на языке, понятном пациенту, внушите надежду, помогите освободиться от чувства вины и поддержите в намерениях и действиях.
- В случае тяжелых психических симптомов, узнайте о предпочтениях пациента в лечении и совместно примите решение относительно дальнейших диагностических и терапевтических шагов.
- Обобщите важные аспекты консультации, чтобы уточнить, что Вы правильно поняли пациента.
- Предложите пациенту регулярное наблюдение.

Специализированные психологические вмешательства оказывают дополнительное благоприятное влияние на напряжение, депрессию и тревожность даже в сочетании со стандартной реабилитацией [242]. Эти вмешательства включают индивидуальное или групповое консультирование по психосоциальным факторам риска и способам борьбы с болезнью, программы управления стрессом, медитацию, аутогенные тренировки, биологическую обратную связь, дыхательные техники, йогу и/или мышечную релаксацию.

Устойчивый положительный эффект в лечении депрессии был показан при использовании “коллективной помощи”. Коллективная помощь может

включать в себя систематическую оценку депрессии; работу менеджера по уходу (не врача) по долговременному мониторингу симптомов, лечебных вмешательств и координации помощи; а также пошаговые рекомендации в лечении, которые даны врачом-специалистом [244]. Такая помощь при депрессии привела к снижению риска развития первого коронарного события на 48% через 8 лет после лечения по сравнению с обычной терапией (ОР 0,52 (95% ДИ 0,31-0,86)) [245]. Когнитивно-поведенческая терапия по интернету у депрессивных пациентов с высоким риском ССЗ приводила к небольшому, но устойчивому улучшению депрессивных симптомов, приверженности к терапии и, в некоторой степени, к ЗОЖ [246].

У пациентов с установленной ИБС лечение депрессии (психотерапия и/или медикаментозное лечение) оказывает умеренный эффект в плане снижения сердечных событий (нужно пролечить 34 пациента, чтобы предотвратить один случай), но не снижает общую смертность [243]. Коллективная помощь, описанная выше, особенно эффективна при депрессивных симптомах и частично эффективна при ССЗ [249, 250]. Кроме того, имеются доказательства того, что ФА может эффективно улучшать депрессию у пациентов с ИБС [251].

В дополнение к лечению симптомов расстройства настроения есть и другие полезные подходы к психосоциальному вмешательству. Два РКИ [252, 253] показали благоприятное воздействие групповых занятий по управлению стрессом и социальной поддержке на прогноз ИБС. Проводимые под руководством медсестер вмешательства благоприятно влияют на тревожность, депрессию и общее самочувствие у пациентов с ИБС [254, 255].

У враждебных пациентов с ИБС групповое вмешательство может привести не только к уменьшению агрессивности, но и снижению уровня депрессии, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сердечно-сосудистого ответа на психический стресс, усилению социальной поддержки и удовлетворенности жизнью [256]. Правильная организация работы, направленная на улучшение автономии и усиление контроля на работе, может привести к улучшению социальной поддержки и снижению ответных реакций на физиологический стресс. Таким образом, снижение трудового стресса у менеджеров и руководителей может оказать благотворное воздействие на здоровье их самих и может также улучшить воспринимаемую социальную поддержку у их подчиненных [257].

Проблемы доказательной базы

- Доказательства того, что лечение клинически значимой депрессии и тревоги само по себе способно предотвратить ССЗ и улучшать исход, являются небезидельными.

За.3. Сидячий образ жизни и повышение физической активности

Ключевые положения

- Регулярная ФА является основой профилактики ССЗ и уменьшает сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин.
- ФА улучшает физическую форму и психическое здоровье.
- Лиц, ведущих сидячий образ жизни, следует поощрять к аэробным нагрузкам легкой интенсивности.

Рекомендации по ФА

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
ФА рекомендуется здоровым мужчинам и женщинам всех возрастов в количестве не менее 150 мин/нед. (умеренная нагрузка) или не менее 75 мин/нед. (интенсивная нагрузка) либо их комбинация с эквивалентной нагрузкой.	I	A	[258-261]
В дополнение здоровым взрослым лицам рекомендуется постепенное увеличение аэробных нагрузок до 300 мин/нед. (умеренная нагрузка) или до 150 мин/нед. (интенсивная нагрузка) либо до их комбинации с эквивалентной нагрузкой.	I	A	[259, 260]
Рекомендуется регулярно проводить оценку и консультирование пациентов в плане физических нагрузок, чтобы стимулировать ФА и, в случае необходимости, поддерживать увеличение ее объема с течением времени. ^d	I	B	[262-264]
ФА рекомендуется лицам с низким риском без дальнейшего контроля.	I	C	[265, 266]
Следует рассмотреть возможность проведения нескольких сеансов физической нагрузки продолжительностью по ≥10 мин, равномерно распределенных в течение недели (т.е. 4-5 дней в неделю, предпочтительно ежедневно).	Ila	B	[267, 268]
Следует провести клиническую оценку, включая нагрузочную пробу, людям с факторами риска ССЗ, ведущим сидячий образ жизни, которые намерены заниматься активными физическими нагрузками или активными видами спорта.	Ila	C	[265]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — общее количество ФА в неделю.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность.

За.3.1. Введение

Регулярные физические нагрузки снижают риск развития многих проблем, связанных со здоровьем, во всех возрастах: смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность у здоровых лиц снижа-

ется на 20-30% (снижение дозозависимое) [258-260, 267, 269], эти показатели снижаются и у пациентов с коронарными факторами риска [269], и у страдающих ССЗ [270]. ФА оказывает положительный эффект на многие факторы риска — уровень АД, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС не-ЛПВП, массу тела и СД 2 типа [267]. Эффект не зависит от пола и возраста (наблюдается как у мужчин, так и у женщин в возрасте от детского до пожилого). Сидячий образ жизни является одним из основных факторов риска ССЗ независимо от ФА [271].

За.3.2. Рекомендации по ФА

Медицинские работники должны оценивать уровень ФА у любого пациента (сколько дней и минут в день тратится в среднем на умеренную/активную физическую нагрузку). Они должны предостерегать от отсутствия активности и помогать увеличивать физические нагрузки в повседневной жизни. Нужно информировать пациентов о подходящих видах активности и способах наращивания нагрузок, и помочь установить личные цели для достижения и сохранения пользы от ФА. Пациентов следует поощрять к тому, чтобы они находили какой-либо вид физической нагрузки, который им нравится и/или который они могут включить в свою повседневную деятельность, поскольку такая активность, скорее всего, станет привычкой. Для более эффективного изменения поведения пациентов клиницисты должны изучить практические пути преодоления барьеров для ФА. По этой причине связь между первичным звеном здравоохранения (ПЗЗ) и местными общественными структурами, которые занимаются ФА, активным отдыхом и спортом является очень важной [262]. Следует сокращать время, затрачиваемое на сидячий образ жизни, путем активных прогулок и путешествий (велоспорт или ходьба), делать перерывы при необходимости длительной сидячей работы и сокращать время, проведенное перед экраном телевизора [272]. Краткие упражнения являются экономически более эффективными, чем проводимые инструкторами занятия в тренажерных залах или программы по ходьбе [264].

За.3.2.1. Аэробные нагрузки

Аэробные нагрузки — наиболее изученный и рекомендуемый вид ФА с благоприятным дозозависимым влиянием на прогноз [259, 260, 268]. Аэробная нагрузка состоит из ритмичных движений большой мышечной массы в течение длительного периода. Она включает в себя повседневную деятельность, например, активные поездки (велосипедные или пешеходные), интенсивную работу в домашнем хозяйстве, садоводство, профессиональную деятельность и деятельность в свободное время. К аэробным нагрузкам относятся также такие занятия, как быст-

рая ходьба, скандинавская ходьба, пеший туризм, бег, езда на велосипеде, беговые лыжи, аэробика, катание на коньках, гребля или плавание.

Подобно всем другим вмешательствам, рекомендации по аэробной нагрузке могут быть скорректированы с точки зрения частоты, продолжительности и интенсивности. Тем не менее, самые минимальные нагрузки следует поощрять у пациентов, неспособных выполнять какую-либо нагрузку, а также у малоподвижных лиц в начале тренировок с постепенным повышением уровня активности.

Следует рекомендовать умеренные или активные аэробные нагрузки.

Интенсивность может выражаться в абсолютных или в относительных значениях. Абсолютная интенсивность — это количество энергии, затрачиваемой за минуту активности, она оценивается по потреблению кислорода за единицу времени (мл/мин или л/мин) или с помощью метаболического эквивалента (МЕТ).

МЕТ оценивается как расход энергии во время отдыха в сидячем положении. Считается, что 1 МЕТ соответствует 3,5 мл O₂/кг/мин [273]. Существует перечень интенсивности физической нагрузки в значениях МЕТ [274]. Измерение аэробной нагрузки в абсолютных значениях не учитывает отдельные факторы, такие как вес тела, пол и уровень физической подготовки. Для лиц более старшего возраста интенсивность в 6 МЕТs может быть максимальной, в то время как более молодой человек, работающий с такой же абсолютной интенсивностью 6 МЕТs, может упражняться умеренно.

Относительная интенсивность — это уровень усилий, необходимых для выполнения деятельности. Менее физически подготовленные люди, как правило, используют больше усилий, чем более подготовленные, для выполнения той же деятельности.

Относительная интенсивность определяется с помощью индивидуального уровня кардиореспираторного состояния (VO₂max) или в процентах от реальной или предполагаемой максимальной ЧСС (% максЧСС), которая составляет “220 — возраст”. Относительная интенсивность также может выражаться в виде показателя индивидуального темпа усилий — насколько тяжело человеку во время выполнения нагрузки (субъективно воспринимаемая напряженность) или по частоте дыхания (так называемый “тест разговора”). Для пациентов находящихся на медикаментозной терапии важно учитывать возможное искажение реакции ЧСС и обратиться к другим параметрам относительной интенсивности. Относительная мера интенсивности является более подходящей для пожилых и нетренированных лиц. Классификации абсолютной и относительной интенсивности с примерами представлены в таблице 10.

Физическими тренировками следует заниматься не менее, чем 3-5 раз в неделю, желательно ежедневно.

Рекомендовано заниматься умеренной физической нагрузкой не менее 30 мин/день 5 дней в неделю (т.е. 150 мин/нед.) или интенсивной нагрузкой не менее 15 мин/день 5 дней в неделю (т.е. 75 мин/нед.), или комбинировать оба вида нагрузки в виде сеансов длительностью не менее 10 мин. Более короткие тренировки (например, по 10 мин) также могут быть приемлемыми, особенно у крайне нетренированных лиц [267, 276, 277]. Для контроля липидов или массы тела предлагаются более длительные упражнения — по 40 и 60-90 мин/день, соответственно [278].

Аэробные интервальные тренировки и тренировки с высокой интенсивностью интервалов пока не могут быть широко рекомендованы до тех пор, пока не будут доступны дополнительные данные об их безопасности и эффективности [266].

Таблица 10

Классификация интенсивности физической нагрузки с примерами уровней абсолютной и относительной интенсивности

Абсолютная интенсивность			Относительная интенсивность		
Интенсивность	МЕТs	Примеры	%максЧСС	СВН (по шкале Borg)	“Тест разговора”
Легкая	1,1-2,9	Ходьба <4,7 км/ч, легкая работа по дому.	50-63	10-11	
Умеренная	3-5,9	Быстрая ходьба (4,8-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), малярные работы/декорирование, работа пылесосом, садоводство (кошение газона), гольф, теннис (парный), бальные танцы, аква-аэробика.	64-76	12-13	Дыхание учащенное, но пациент может говорить полными предложениями.
Интенсивная	≥6	Быстрая ходьба на беговой дорожке, бег трусцой или обычный бег, езда на велосипеде >15 км/ч, интенсивное садоводство (копание земли, работа мотыгой), плавание по дорожкам, теннис (одиночный).	77-93	14-16	Дыхание очень тяжелое, пациенту некомфортно говорить.

Примечание: МЕТ (метаболический эквивалент) оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленная на энергопотребление покоя: 1 МЕТ соответствует 3,5 мл O₂/кг/мин. СВН — субъективно воспринимаемая напряженность (20-балльная шкала Borg). %максЧСС — процент от измеренной или предполагаемой максимальной ЧСС (“220 — возраст”) Изменено из Howley [275].

За.3.2.2. Упражнения на силу/сопротивление мышц

Изотоническая ФА стимулирует образование костей и уменьшает потерю костной ткани; она сохраняет и увеличивает мышечную массу, прочность, силу и функциональную способность мышц. Имеются некоторые доказательства положительного влияния изотонических нагрузок на контроль АД и липидов крови, а также на чувствительность тканей к инсулину, особенно в сочетании с аэробными нагрузками [267, 279]. Изотоническая ФА должна быть нацелена на основные группы мышц (агонисты и антагонисты) и включать многосуставные или сложные движения по всему диапазону движения суставов (работа с эластичной лентой, гимнастика с использованием массы тела для сопротивления, работа с тяжелым весом). Сюда же относится интенсивное садоводство.

Для каждого сеанса упражнений рекомендуемый набор состоит из двух-трех заходов из 8-12 повторений с интенсивностью 60-80% от максимума (1 RM (repetition maximum) — максимальная нагрузка, которую можно поднять за один раз) с частотой не реже 2 дней в неделю. Для пожилых людей или лиц с ослабленным здоровьем рекомендуется начинать с одного захода из 10-15 повторений при 60-70% от 1 RM [280].

За.3.2.3. Нейромоторная ФА

Для пожилых людей с риском падения, нейромоторная тренировка помогает поддерживать и улучшать баланс и моторные навыки (равновесие, ловкость, координацию и походку). Нейромоторная нагрузка включает в себя многогранные техники, такие как тай-чи и йога, а также развлекательные мероприятия, использующие весла или спортивные мячи, для тренировки координации рук и глаз. Оптимальный объем нагрузок пока неизвестен [276].

За.3.2.4. Фазы и увеличение ФА

Занятия по ФА должны включать следующие этапы: разминка, кондиционирование (аэробные, мышечная сила/сопротивление и нейромоторные упражнения), охлаждение и растяжение/гибкость. Постепенное разогревание до тренировки и охлаждение после нее может предотвратить травмы и нежелательные сердечные события. Нетренированные лица должны начинать занятия постепенно, с легкой или умеренной интенсивностью в течение коротких периодов времени (допустимо 10 мин), с занятиями, равномерно распределенными в течение недели. С повышением толерантности к физической нагрузке тренированность повышается, но увеличение любых компонентов занятия (например, частота, длительность и интенсивность) должно быть постепенным, чтобы свести к минимуму риск болевых ощущений в мышцах, травм, слабости и долгосрочный риск перегрузки [276]. После любых

корректировок пациенту следует проверять себя на наличие побочных эффектов (например, чрезмерная одышка), и при их появлении понизить уровень тяжести тренировки [276].

За.3.3. Оценка риска

Риск неблагоприятной реакции сердечно-сосудистой системы на ФА у практически здоровых взрослых людей крайне низок (5-17 внезапных смертей/млн человек в год) [281]. Риск физической нагрузки перевешивается значительными преимуществами для здоровья [267]. Риск во время выполнения упражнений легкой/умеренной интенсивности ниже, чем при интенсивной нагрузке [267]. Таким образом, здоровым лицам, которые хотят заниматься умеренно (например, ходьба), предварительная медицинская оценка не требуется [266].

Прежде чем приступать к более интенсивным занятиям в свободное время (например, структурированная или соревновательная спортивная деятельность, любительский спорт, фитнес-тренировки), следует оценить риск. Оценка риска должна быть адаптирована к клиническим (т.е. метаболическим, опорно-двигательным) условиям/заболеваниям, рискам ССЗ данного лица и проводиться с учетом уровня привычной ФА и предполагаемого уровня ФА во время тренировки [265]. Лица, которые занимаются физическими нагрузками только изредка, по видимому, имеют повышенный риск развития внезапной сердечной смерти или острых сердечных событий во время или после тренировки [282]. Лицам, ведущим сидячий образ жизни, и лицам с факторами риска ССЗ рекомендуется начинать аэробную активность постепенно с легких нагрузок и наращивать интенсивность занятий постепенно. Клиническая оценка, в том числе нагрузочная проба, может применяться в случае сидячего образа жизни у пациента с факторами риска ССЗ при желании пациента участвовать в интенсивных тренировках. Данные нагрузочной пробы могут быть полезными для назначения безопасного и эффективного режима тренировок. Для лиц, ведущих сидячий образ жизни, предложены специальные ратифицированные опросники для заполнения перед началом занятий физической нагрузкой низкой/умеренной интенсивности [265] (табл. В в Web приложении).

Недостающая информация

- Верхняя и нижняя границы интенсивности, продолжительности и частоты аэробной нагрузки для оказания благоприятного эффекта неизвестны.
- Эффективность мониторинга ФА по сравнению с простым консультированием для оптимизации мотивации пациентов к активному образу жизни неизвестна.
- Роль и устойчивость современных технологий (таких, как портативные приборы, фитнес-игры

и приложения для смартфонов) для мотивации людей к повышенной ФА не установлена.

За.4. Рекомендации по борьбе с курением

Ключевые положения

- Отказ от курения — самая экономически эффективная мера для профилактики ССЗ.
- Доказана польза кратких бесед о вреде здоровью, всех типов никотинзаместительной терапии (НЗТ), бупропиона и варениклина. Комбинации препаратов более эффективны (кроме комбинации НЗТ/варениклин). Наиболее эффективными признаны краткие беседы о вреде здоровью в сочетании с помощью при отказе от препаратов и динамическим наблюдением и поддержкой.
- Электронные сигареты могут помочь при отказе от курения, но их продажа должна выполняться по тем же правилам, что и обычных сигарет.
- Необходима защита некурящих лиц, т.к. пассивное курение несёт значительный риск.

Рекомендации по борьбе с курением

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Необходимо выявлять курильщиков и рекомендовать отказ от курения, по несколько раз предлагая помощь с использованием повторных консультаций, препаратов, замещающих никотин, варениклина, бупропиона по отдельности или в комбинации.	I	A	[283-286]
Рекомендовано прекратить курение табака и прочих растительных препаратов, т.к. курение является сильным и независимым фактором, вызывающим ССЗ.	I	B	[287-291]
Рекомендовано избегать пассивного курения.	I	B	[292, 293]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

За.4.1. Введение

Курение является зависимостью, приводящей к летальному исходу. Риск смерти курильщика от курения составляет 50%, и, в среднем, он теряет 10 лет жизни [287], тогда как при тяжелой АГ теряется около 3 лет жизни, а при мягкой АГ — один год [288].

Курение является общепризнанной причиной развития многих заболеваний и 50% смертей, которых можно было бы избежать, половину из которых составляют ССЗ. У курильщиков удваивается 10-летний риск фатальных ССЗ. ОР 50-ти летнего курильщика в 5 раз превосходит ОР некурящего человека [289]. Почти половина курильщиков продолжает курить до конца жизни. Примерно 70% курильщиков Великобритании хотят отказаться от курения в будущем [290], 43% пытались бросить курить

в последний год. Однако, только 2-3% курильщиков успешно бросают курить [291]. Курение даже в небольшом и умеренном количестве приводит к сосудистому риску [294].

Хотя частота курящих в Европе снижается, курение остаётся популярным. Распространённость курения повышается среди женщин, подростков и социально неустроенных слоёв населения [295]. Во многих Европейских странах растёт разница в частоте бросивших курить среди лиц с разным уровнем образования. Исследование EUROASPIRE IV, проведенное среди пациентов с ИБС, показало, что после 16 мес. наблюдения курильщиками оказались 16% из них, и примерно половина пациентов, куривших на момент коронарного события, были курильщиками со стажем. Исследование также показало недостаточное использование методов отказа от курения с доказанной эффективностью [6].

За.4.2. Количество и тип курения

Риск, связанный с курением, является дозозависимым, при этом нет нижней границы с отсутствием отрицательного воздействия [296]. Стаж курения также играет свою роль. Несмотря на то, что курение сигарет наиболее распространено, губительное воздействие имеют все виды табачных изделий, в том числе, с низким содержанием смолы (“мягкие”, “лёгкие” сигареты), сигареты с фильтром, сигары и трубки [292]. Курение опасно вне зависимости от способа курения, включая кальян. Табачный дым более опасен при вдыхании, но курильщики, которые заявляют, что не вдыхают табачный дым (например, курильщики трубок), также имеют высокий риск развития ССЗ. Употребление бездымных табачных изделий в меньшей степени, но статистически достоверно повышает риск ИМ и инсульта.

За.4.3. Пассивное курение

Пассивное курение увеличивает риск развития ИБС [293, 297]. Наличие курящего супруга или пассивное курение на рабочем месте повышает риск ССЗ примерно на 30%. Ограничение курения в общественных местах в различных частях света приводит к значительному снижению частоты ИМ (Раздел 3с.4).

За.4.4. Механизмы реализации высокого риска у курящих

Курение ускоряет прогрессирование атеросклероза и связанного с ним тромбообразования. Курение влияет на эндотелиальную функцию, окислительные процессы, функцию тромбоцитов, фибринолиз, воспаление, окисление липидов и вазомоторные процессы. В экспериментальных работах показано, что некоторые из этих эффектов полностью или частично обратимы в течение очень короткого времени. Про-

Таблица 11
“Пять А” по прекращению курения
в повседневной практике

Спрашивайте (A-ASK):	При каждой возможности выясняйте статус курения пациента.
Советуйте (A-ADVISE):	Недвусмысленно советуйте всем курильщикам прекратить курение.
Оценивайте (A-ASSESS):	Оцените степень пагубной привычки и готовность отказаться от курения.
Помогайте (A-ASSIST):	Согласуйте с пациентом стратегию борьбы с курением, включая дату отказа, консультации по изменению поведения и медикаментозное лечение.
Организируйте (A-ARRANGE):	Организируйте расписание наблюдения.

цесс формирования бляшек не считается полностью обратимым, поэтому у курящих при отказе от курения нельзя достичь уровня риска ССЗ никогда не куривших лиц. НЗТ не оказывает отрицательного влияния на осложнения у пациентов с ССЗ [298, 299].

За.4.5. Отказ от курения

Полезьа отказа от курения имеет серьёзную доказательную базу. Ряд положительных эффектов появляется практически сразу, другие требуют определенного времени. Риск ССЗ у лиц, бросивших курить, находится посередине между теми, кто курит в настоящее время и теми, кто никогда не курил.

Прекращение курения после перенесенного ИМ потенциально эффективнее любых других профилактических вмешательств: систематический обзор и мета-анализ показали снижение количества ИМ и комбинированной конечной точки — летальности/ИМ (ОР 0,57 и 0,74, соответственно), в сравнении с продолжавшими курить пациентами [300]. Положительное влияние отказа от курения на снижение риска ИМ и смертности не зависело от пола, продолжительности наблюдения, исследовательского центра и временного периода. Статистически значимое снижение заболеваемости наступало в первые 6 мес. после отказа от курения [301]. Данные рандомизированных исследований также демонстрируют положительные эффекты отказа от курения. После прекращения курения в течение 10-15-ти лет ССР приближается к уровню риска никогда не куривших людей, но никогда не достигает этого уровня.

Снижение интенсивности курения не повышает вероятность полного отказа от курения в будущем, но имеются некоторые свидетельства снижения интенсивности курения при использовании НЗТ лицами, которые не могут или не хотят бросать курить. Всех курящих лиц нужно поощрять бросать курить (табл. 11). Полезьа от прекращения курения не зависит от возраста. Следует также избегать пассивного курения.

Поддержка врача может повысить шансы на успешный отказ от курения (ОР 1,66 (95% ДИ 1,42, 1,94) [302]. Вероятность отказа от курения увеличивается при установке диагноза ССЗ и при проведении инвазивного лечения ССЗ. Попытка убедить пациента попробовать бросить курить, краткое информирование о вреде курения для здоровья и совместное составление плана прекращения курения с последующим наблюдением являются доказательно обоснованными мероприятиями (см. рис. К в Web приложении).

Мероприятия по отказу от курения, проводимые во время пребывания в больнице, должны быть продолжены после выписки для достижения успеха. Статус курения, включающий количество выкуриваемых сигарет в день и степень никотиновой зависимости (как правило, для оценки используется тест Фаргенстрёма (Fagerström test [302]) должны учитываться при определении вида помощи и фармакологической поддержке. Курильщики должны быть осведомлены о том, что их масса тела может увеличиться приблизительно на 5 кг, и полезьа от прекращения курения превышает риск от увеличения массы тела.

За.4.6. Применение препаратов по принципам доказательной медицины

При неэффективности бесед, поощрений и мотивационных вмешательств или в дополнение к ним для помощи в отказе от курения должны быть предложены НЗТ, варениклин или бупропион [285]. Все формы НЗТ (жевательная резинка, трансдермальные пластыри, назальный спрей, ингалятор, сублингвальные таблетки) являются эффективными. Систематический обзор показал ОР 1,60 для успешного отказа от курения при применении НЗТ по сравнению с контролем; НЗТ повышает вероятность успешного отказа от курения на 50-70%, вне зависимости от прочих условий [303].

Эффективность антидепрессанта бупропиона для достижения долгосрочного отказа от курения такая же, как у НЗТ [286]. Мета-анализе 44 исследований было показано, что относительная частота успешного отказа от курения при использовании бупропиона, по сравнению с контролем, равна 1,62 [283]. Побочным эффектом бупропиона являются судороги (1/1000 принимавших препарат) [286], при этом риск нейropsychиатрических и сердечно-сосудистых состояний не повышается. В целом, бупропион и НЗТ помогают бросить курить на 80% чаще, чем плацебо, т.е. если на плацебо бросят курить 10 человек, то на НЗТ или бупропионе — 18 человек [285].

Частичный агонист никотиновых рецепторов варениклин в стандартной дозе более чем в два раза повышает шансы на успешный отказ от курения по сравнению с плацебо (14 исследований, 6166 человек) [283]. Количество людей, бросивших курить при

использовании варениклина, больше, чем при использовании бупропиона (три исследования, 1622 человека). Варениклин более чем в два раза повышает шансы на успех по сравнению с плацебо, т.е. если на плацебо бросят курить 10 человек, то на варениклин — 28 человек. Варениклин помогает на 50% чаще бросить курить, чем никотиновый пластырь и прочие препараты НЗТ (таблетки, спреи, пастилки и ингаляторы) и на 70% чаще, чем никотиновая жевательная резинка. Таким образом, если на пластыре или другом препарате НЗТ бросят курить 10 человек, то на варениклин — 15 человек, и если на никотиновой жевательной резинке бросят курить 10 человек, то на варениклин — 17 человек [285].

Варениклин в низких дозах (четыре исследования, 1272 человек) примерно удваивает шансы на успех и снижает частоту и тяжесть побочных эффектов. Основной побочный эффект варениклина — тошнота, которая обычно не причиняет беспокойства и со временем проходит [285]. Несмотря на некоторые сомнения, ретроспективные когортные исследования и РКИ [304] не показали наличия серьезных побочных эффектов варениклина у пациентов с ОКС. В настоящее время продолжается крупномасштабное исследование EVITA на пациентах с ОКС.

Клонидин может помочь в отказе от курения, но относится к препаратам второй линии из-за побочных эффектов. Польза совместного применения мекамилана и НЗТ неясна. Польза от применения других препаратов не установлена. Никотиновые вакцины нигде в мире в настоящее время не применяются [285].

Комбинация двух типов НЗТ так же эффективна, как применение варениклина и помогает большему числу пациентов, чем применение одного типа НЗТ [285].

За.4.7. Электронные сигареты

Электронные сигареты — это устройства на батарейках, симулирующие обычные сигареты путем нагревания никотина и других химических веществ в пары, которые потом вдыхаются. Электронные сигареты являются источником никотина, от которого зависимы пациенты, но при их курении многие другие вещества, содержащиеся в табаке, не выделяются. Поэтому электронные сигареты, вероятно, менее вредны, чем курение табака [305].

Доказательства эффективности электронных сигарет ограничены в связи с небольшим количеством проведенных исследований, редкой частоте событий и широкими доверительными интервалами [306]. Данные некоторых наблюдательных и рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что эффективность первого поколения электронных сигарет такая же, как у трансдермальных пластырей с НЗТ [307] или НЗТ-ингаляторов [308]. Эффективность может быть связана с низким содержанием никотина или изменением

поведенческих характеристик. Примерно 6% бывших курильщиков, использовавших электронные сигареты, возобновили курение через месяц, еще 6% — через год. При этом около половины тех, кто использовал обычные и электронные сигареты одновременно, бросили курить через год. Таким образом, электронные сигареты могут быть эффективны для отказа от курения и для предупреждения возврата к курению [309]. Эти исследования и реальное состояние дел в мире показывают, что электронные сигареты умеренно эффективны для помощи в отказе от курения и для снижения вреда курения, но важным компонентом является изменение в поведении, а не в снижении количества никотина. Новые данные говорят о том, что электронные сигареты в том виде, в котором они используются сейчас, редко приводят к отказу от курения [310].

Хотя в краткосрочной перспективе (2 года), не выявлены отрицательные эффекты при использовании электронных сигарет, долгосрочная безопасность электронных сигарет, в том числе, при их одновременном использовании с обычными сигаретами, требует дальнейшего изучения [305].

За.4.8. Другие пути вмешательства для отказа от курения

Как индивидуальная, так и групповая поведенческая терапия эффективна для помощи в отказе от курения. Важной является поддержка партнера и членов семьи пациента. Нет данных об эффективности акупунктуры, акупрессуры, лазерной терапии, гипнотерапии и электростимуляции для отказа от курения.

Нерешенные вопросы

- Необходимы более эффективные, безопасные и экономичные методы для помощи при отказе от курения.

За.5. Вопросы здорового питания

Ключевые положения

- Характер питания влияет на риск развития ССЗ и других хронических заболеваний, например, онкологических.
- Калорийность питания должна быть ограничена и достаточна для поддержания (или достижения) нормальной массы тела, ИМТ 20-25 кг/м².
- При соблюдении перечисленных правил здорового питания никакой специальной диеты не требуется.

Рекомендации по питанию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Здоровое питание рекомендуется в качестве краеугольного камня профилактики ССЗ.	I	B	[311]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 12
Характеристики здорового питания

• Насыщенные жирные кислоты составляют <10% суточной калорийности и замещаются полиненасыщенными жирными кислотами.
• Транс-ненасыщенные жирные кислоты: резко ограничить потребление, предпочтительно не использовать при приготовлении пищи, <1% общей калорийности из натуральных продуктов.
• <5 г поваренной соли в день.
• 30-45 г пищевых волокон в день, предпочтительно из цельнозерновых продуктов.
• ≥200 г фруктов в день (2-3 порции).
• ≥200 г овощей в день (2-3 порции).
• Рыба 1-2 раза в неделю, в один из приёмов должна быть жирная рыба.
• 30 г несоленых орехов в день.
• Употребление алкогольных напитков должно быть ограничено до двух бокалов в день (20 г алкоголя в день) для мужчин и одного бокала в день (10 г алкоголя) для женщин.
• Употребление подслащенных безалкогольных и алкогольных напитков не рекомендуется.

3а.5.1. Введение

Характер питания влияет на ССР, воздействуя на такие факторы риска, как ХС, АД, масса тела и СД, так и независимо от этих [311]. В таблице 12 обобщены характеристики здорового питания.

Информация о взаимосвязи питания с ССЗ получена, в основном, из наблюдательных исследований; рандомизированные клинические исследования, посвященные влиянию питания на конечные точки, встречаются редко. Влияние питания изучено на трёх уровнях: отдельные нутриенты, отдельные продукты/группы продуктов питания, отдельные модели питания, из которых наиб. олее изученной является Средиземноморская диета.

В аспекте профилактики ССЗ интерес представляют жирные кислоты (которые, в основном, влияют на уровень липопротеинов), минералы (главным образом, влияющие на уровень АД), витамины и пищевые волокна.

3а.5.2. Жирные кислоты

Для профилактики ССЗ большее значение имеет состав жирных кислот, чем общее содержание жира.

Риск ИБС снижается на 2-3% при замене 1% энергии пищевого рациона, поступающей из насыщенных жирных кислот, на полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Таких результатов не было получено при замене на углеводы и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК). Долю насыщенных жирных кислот в рационе питания следует снижать максимум до 10%, заменяя их на ненасыщенные жирные кислоты [312].

МНЖК положительно влияют на уровень ХС-ЛПВП при замене насыщенных жирных кислот или углеводов [313], но оснований считать, что они снижают риск ИБС, недостаточно.

ПНЖК снижают уровень ХС-ЛПНП и в меньшей степени повышают уровень ХС-ЛПВП при замене насыщенных жирных кислот. ПНЖК делятся на две группы: омега-6 жирные кислоты, содержащиеся преимущественно в растительной пище, и омега-3 жирные кислоты, содержащиеся преимущественно в рыбьем жире и жирах. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты — наиболее важные представители группы омега-3 жирных кислот. Они не влияют на концентрацию ХС плазмы крови, и при использовании современной кардиопротективной терапии их положительный эффект на смертность от ИБС, инсультов и общую смертность является спорным [314, 315].

Транс-жирные кислоты, подкласс ненасыщенных жирных кислот, являются особенно вредными в связи с неблагоприятным эффектом на уровень общего ХС (повышение) и ХС-ЛПВП (снижение). Транс-жиры образуются в результате промышленной гидрогенизации жиров и содержатся, например, в маргарине и выпечке. Мета-анализ проспективных когортных исследований показал, что увеличение общей калорийности пищевого рациона в среднем на 2% за счёт транс-жиров приводит к увеличению риска ИБС на 23% [316]. Рекомендуемая доля транс-жиров в рационе питания должна составлять <1%, т.е. чем меньше, тем лучше.

Влияние пищевого ХС на уровень ХС плазмы крови слабее, чем рацион питания с жирными кислотами. При следовании рекомендациям по снижению потребления насыщенных жирных кислот, это, как правило, приводит к сокращению потребления пищевого ХС. Ряд рекомендаций по здоровому питанию (включая эти) не регламентирует потребление пищевого ХС, в других оно ограничено до <300 мг/день.

3а.5.3. Минералы

В мета-анализе было показано, что даже умеренное снижение потребления поваренной соли до 1 г/день снижает уровень САД на 3,1 мм рт.ст. у пациентов с АГ, и на 1,6 мм рт.ст. у лиц с нормальным уровнем АД [317]. В исследовании DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) была показана дозозависимая взаимосвязь между уменьшением потребления поваренной соли и снижением АД [318]. В большинстве западных стран потребление поваренной соли остаётся высоким (9-10 г/день), в то время как рекомендованный уровень составляет до 5-ти г/день, а оптимальный — 3 г/день. Несмотря на то, что связь между приёмом поваренной соли и уровнем АД остаётся спорной, имеются серьёзные основания говорить о том, что снижение потребления поваренной соли является важной мерой профилактики ИБС и инсульта. В среднем, 80% поваренной соли поступает в организм с продуктами, подвергшимися технологической обработке, и только 20% — при досалива-

нии пищи. Снижение потребления поваренной соли может быть достигнуто путём уменьшения употребления полуфабрикатов и выбора в пользу основных продуктов питания, а также путём снижения содержания поваренной соли в пище (Раздел 3с.2).

Употребление калия благоприятно влияет на уровень АД. Основными источниками калия являются фрукты и овощи. Между приёмом калия и риском развития инсульта существует статистически значимая обратная связь (ОР 0,76 (95% ДИ 0,66-0,89)) [319]. Повышение потребления калия, как и уменьшение приёма поваренной соли, снижает АД.

3а.5.4. Витамины

Во многих проспективных наблюдательных исследованиях и исследованиях “случай-контроль” выявлена обратная зависимость между уровнем витаминов А и Е и риском ССЗ. Однако, интервенционные исследования не подтвердили результаты наблюдательных работ. При изучении витаминов группы В (В6, фолиевой кислоты и В12) и витамина С сделан вывод об отсутствии у них защитного эффекта на риск развития ССЗ.

У пациентов, уровень витамина Д которых находится в нижней терцили распределения, сердечно-сосудистая и общая смертность на 35% выше, чем у тех, чей уровень витамина Д находится в верхней терциле (ОР 1,35 (95% ДИ 1,13-1,61)) [320]. В нижней квинтили по содержанию витамина Д было показано повышение риска сердечно-сосудистой смертности на 41%. (ОР 1,41 (95% ДИ 1,18-1,68)) и риска общей смертности на 57% (ОР 1,57 (95% ДИ 1,36-1,81)), по сравнению с верхней квинтилью [321]. Эффект, показанный в РКИ, намного меньше: при приёме витамина Д3 наблюдалось снижение риска общей смертности на 11% (ОР 0,89 (95% ДИ 0,80-0,99)), при приёме витамина Д2 подобного эффекта не наблюдалось [320]. В связи с недостаточной мощностью исследования оценить эффект приёма витамина Д на сердечно-сосудистую смертность оказалось невозможным. Таким образом, ещё предстоит уточнить роль витамина Д (вид витамина — Д2 или Д3, доза и длительность приёма) в профилактике ССЗ.

3а.5.5. Пищевые волокна

Недавно проведённые мета-анализы проспективных когортных исследований показали, что при повышении ежедневного приёма пищевых волокон на 7 г/день риск ИБС снижается на 9%, а при повышении на 10 г/день риск инсульта снижается на 16% (ОР 0,84 (95% ДИ 0,75-0,94)) [323], риск СД 2 типа — на 6% (ОР 0,94 (95% ДИ 0,91-0,97)) [324]. Однако при приёме клетчатки фруктов и овощей подобных данных не получено. Известно, что употребление большого количества пищевых волокон приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии после

высокоуглеводной пищи и снижению ХС и ХС-ЛПНП.

3а.5.6. Продукты питания и продуктовые группы

3а.5.6.1. Фрукты и овощи

Проспективные когортные исследования показали защитный эффект потребления фруктов и овощей при ССЗ, но данные, полученные путем РКИ, незначительны. Мета-анализ показал снижение смертности от ССЗ на 4% (ОР 0,96 (95% ДИ 0,92-0,99)) при употреблении каждой дополнительной порции фруктов (что эквивалентно 77 г) и овощей (что эквивалентно 80 г) в день, при этом смертность от всех причин не снижалась даже при потреблении более пяти порций в день [325]. Метаанализ показал уменьшение риска инсульта на 11% (ОР 0,89 (95% ДИ 0,83-0,97)) при употреблении 3-5 порций фруктов и овощей в день и на 26% (ОР 0,74 (95% ДИ 0,69-0,79)) при употреблении более чем 5 порций по сравнению с употреблением менее трех порций [326]. Мета-анализ также показал снижение риска ИБС на 4% (ОР 0,96 (95% ДИ 0,93-0,99)) при употреблении каждой дополнительной порции фруктов и овощей в день [327].

3а.5.6.2. Орехи

По результатам мета-анализа проспективных когортных исследований употребление орехов в количестве 30 г/день снижает риск ССЗ на 30% (ОР 0,71 (95% ДИ 0,59-0,85)) [328]. При этом стоит отметить высокую калорийность орехов.

3а.5.6.3. Рыба

Защитный эффект потребления рыбы обусловлен повышенным содержанием в ней n-3 жирных кислот. Употребление рыбы хотя бы раз в неделю снижает риск ИБС на 16% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,75-0,95)) [329]. По результатам недавно проведённого мета-анализа у лиц, употреблявших рыбу 2-4 раза в неделю, риск инсульта на 6% (ОР 0,94 (95% ДИ 0,90-0,98)) ниже, по сравнению с теми, кто употреблял рыбу реже, чем раз в неделю [330]. Взаимосвязь между потреблением рыбы и риском развития ССЗ не является линейной. Отсутствие в рационе питания или низкое потребление рыбы связано с высоким ССР. Таким образом, даже небольшое увеличение потребления рыбы в общей популяции может оказать значительный эффект на общественное здоровье.

Опубликованы результаты трех РКИ относительно профилактического эффекта приёма рыбьего жира. Во всех трёх исследованиях пациенты с ИБС или после ИМ получали дополнительно 400-1000 г эйкозапентайеновой и докозагексаеновой жирных кислот, однако, в группе вмешательства не отмечалось снижения случаев ССЗ. Недавно проведённый мета-анализ 20-ти исследований не продемонстрировал поло-

жительный эффект рыбьего жира в плане профилактики повторных ССЗ [315].

За.5.6.4. Алкогольные напитки

Употребление трёх и более порций алкоголя в день связано с повышенным ССР. Результаты эпидемиологических исследований показали более низкий риск ССЗ у лиц, умеренно потребляющих алкоголь (1-2 порции в день), по сравнению с непьющими. Эту закономерность нельзя объяснить какими-то специфическими характеристиками непьющих лиц [331], хотя нельзя полностью исключить и обратную причинно-следственную связь. Более того, недавно проведенное Менделеевское рандомизированное исследование, включая анализ 59-ти эпидемиологических исследований, посеяло сомнения на тему протективного влияния умеренных доз алкоголя [332], показав, что самый низкий риск развития ССЗ наблюдался у лиц, полностью отказавшихся от алкоголя, и что приём любого количества алкоголя связан с повышением АД и ИМТ.

За.5.6.5. Лёгкие напитки и сахар

Сахаросодержащие лёгкие напитки являются основным источником калорий в рационе питания в США, а также имеют огромное значение для европейцев. У детей и подростков такие напитки составляют 10-15% суточной калорийности. Регулярное употребление лёгких напитков ассоциируется с развитием повышенной массы тела, метаболического синдрома и СД 2 типа. Замена лёгких напитков на напитки с искусственным подсластителем в течение 18 мес. привела к снижению набора веса у детей [333]. Сахаросодержащие лёгкие напитки также вызывают повышение массы тела у взрослых. Регулярное употребление сахаросодержащих лёгких напитков (две порции ежедневно в сравнении с одной порцией в месяц), даже после учёта других факторов образа жизни и питания, было связано с увеличением риска развития ИБС на 35% у женщин, тогда как употребление напитков с искусственным подсластителем не было связано с риском ИБС. ВОЗ рекомендует получать не более 10% калорий из углеводов (моно- и дисахаридов), включая добавленные сахара и сахара, имеющиеся во фруктах и фруктовых соках [334].

За.5.7. Функциональные продукты питания

Функциональные продукты, содержащие фитостеролы (растительные стеролы и станоолы) эффективны в снижении уровня ХС-ЛПНП в среднем на 10% при употреблении их в количестве 2 г/день. ХС-снижающий эффект развивается дополнительно к диете с низким содержанием жиров или использованию статинов. Большее выраженного

снижения уровня ХС можно добиться высокими дозами фитостеролов [335]. На данный момент нет данных об их влиянии на клинические конечные точки.

За.5.8. Диетические модели

Изучение влияния диетической модели теоретически показывает общее защитное воздействие диеты, так как учитывается комбинация различных благоприятных пищевых характеристик. Средиземноморская диета состоит из многих компонентов и продуктов, которые обсуждались выше: высокое содержание фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы и ненасыщенных жирных кислот (особенно оливкового масла), умеренное употребление алкоголя (в основном вина, преимущественно с едой) низкое содержание в рационе питания красного мяса, молочных продуктов и насыщенных жирных кислот. Мета-анализ проспективных когортных исследований показал, что приверженность Средиземноморской диете связана со снижением риска развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности на 10% (обобщённый ОР 0,90 (95% ДИ 0,87-0,93)), а также снижение общей смертности на 8% (обобщённый ОР 0,92 (95% ДИ 0,90-0,94)) [336]. Рандомизированное клиническое исследование у лиц высокого риска показало, что следование Средиземноморской диете в течение пяти лет было связано со снижением риска ССЗ на 29%, по сравнению с контрольной диетой (ОР 0,71 (95% ДИ 0,56-0,90)) [337].

Невыясненные вопросы

- Наибольшая проблема в использовании питания для профилактики ССЗ — это развитие более эффективных стратегий, заставляющих людей изменить свой рацион питания (как количественно, так и качественно) и поддерживать здоровое питание и нормальный вес.
- Продолжаются исследования ингредиентов продуктов питания, лежащих в основе их протективного эффекта.

За.6. Контроль массы тела

Ключевые положения

- Избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск смерти от ССЗ и общую смертность. Наиболее низкий уровень общей смертности в возрасте 60-ти лет наблюдается при ИМТ 20-25 кг/м²; дальнейшее снижение веса не способствует уменьшению риска развития ССЗ.
- Нормальный вес в пожилом возрасте выше, чем в молодом и среднем возрасте.
- Достижение и поддержание нормального веса оказывает положительный эффект на метаболические факторы риска (АД, липиды крови, толерантность к глюкозе) и снижает ССР.

Рекомендации по контролю массы тела

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с нормальной массой тела ^d рекомендовано поддерживать вес. Пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендовано снижение веса с целью снижения АД, дислипидемии и риска развития СД 2 типа и, как следствие, снижения ССР.	I	A	[338, 339]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — ИМТ 20-25 кг/м². Имеются доказательства того, что нормальный вес в пожилом возрасте выше, чем в молодом и среднем возрасте [339].

Сокращения: АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

3а.6.1. Введение

Во многих странах уменьшение распространённости основных факторов риска, таких как высокие уровни ХС и АД, курение привели к снижению сердечно-сосудистой смертности. Однако, ИМТ во всех странах в последние десятилетия значительно возросла, что привело к увеличению распространённости СД 2 типа. В США при сохраняющихся темпах роста распространённости ожирения с 2005 по 2020гг произойдёт нивелирование положительного эффекта, отказа от курения [340]. Основными клиническими последствиями увеличения массы тела являются повышение АД, дислипидемия, инсулинорезистентность, системное воспаление и склонность к тромбозам, альбуминурия, развитие осложнений диабета и ССС (ХСН, ИБС, ФП, инсульт).

3а.6.2. Какой индекс ожирения является лучшим предиктором ССР?

ИМТ [вес (кг)/рост (м²)] является легко определяемым индексом и широко используется для разграничения массы тела на категории (табл. С в Web приложении) [341]. Помимо количества жировой ткани в организме важно её распределение. Жировая ткань в области живота (абдоминальный жир) ассоциируется с более высоким риском, чем подкожный жир.

Известны несколько способов измерения количества жировых отложений (табл. D в Web приложении). Наиболее изученными являются ИМТ, отношение окружностей талии и бедер и окружность талии. Оптимальный уровень для измерения окружности талии находится на половине расстояния от нижнего края ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости, в положении стоя. В Европе наиболее широко распространены пороговые значения, рекомендованные ВОЗ, на основании которых выделяют два уровня вмешательства:

(1) При окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин не следует набирать вес;

(2) При окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин рекомендовано снижать вес.

Эти пороговые значения определены для представителей европеоидной расы и очевидно, что для различных этнических групп необходимо разрабатывать свои пределы антропометрических значений. Результаты мета-анализа показали, что как ИМТ, так и окружность талии имеют сильную прямую связь с развитием ССЗ и СД 2 типа [342]. Таким образом, определение ИМТ для оценки массы тела является достаточным в повседневной клинической практике.

3а.6.3. Существует ли “метаболически здоровое” ожирение?

В настоящее время активно изучаются пациенты с ожирением и отсутствием метаболических факторов риска. Некоторые исследования говорят о том, что у некоторых пациентов с ожирением не развиваются такие метаболические осложнения как АГ и инсулинорезистентность. Однако, смертность от всех причин среди таких пациентов выше, чем у пациентов с нормальным весом и отсутствием метаболических нарушений [343, 344]. Отдалённые результаты исследования Whitehall говорят в пользу того, что “метаболически здоровое” ожирение — временное состояние [345], перед развитием метаболических изменений, а не отдельный диагноз.

3а.6.4. Парадокс ожирения при подтверждённой ИБС

В то время, как на популяционном уровне наличие ожирения сопряжено с повышением риска ССЗ, для пациентов с подтверждённой ИБС имеются противоречивые сведения. Систематические обзоры, включающие пациентов с ИБС или перенесших ЧКВ, свидетельствуют о наличии “парадокса ожирения”, заключающийся в его протективном действии [338, 346]. Подобный эффект наблюдается и у пациентов с СН. Однако, не следует рекомендовать более высокий целевой ИМТ пациентам с подтверждённой ИБС, т.к. может иметь место обратная причинная связь. На взаимоотношения между ожирением и прогнозом при “парадоксе ожирения” может влиять кардиореспираторная выносливость. Риск смерти у нетренированных вне зависимости от ИМТ выше, чем у тренированных. Риск смерти у тренированных пациентов с избыточной массой тела или ожирением такой же как у тренированных пациентов с нормальным весом [347]. Более того, результаты исследования EPIC показали, что отсутствие ФА влияет на смертность в большей степени, чем ИМТ [348].

3а.6.5. Цели и варианты лечения

Риск ССЗ непрерывно связан с ИМТ и индексами объёма жировой ткани. Уровень ИМТ < 20 не рекомендуется в качестве целевого, т.к. при этих значениях отмечается повышение смертности от всех причин [339].

Хотя основными направлениями лечения ожирения являются диета, физические упражнения и изменение образа жизни, этого часто недостаточно для достижения долгосрочных результатов. Дополнением может служить применение орлистата и/или бариатрической хирургии. Недавно проведенный мета-анализ показал, что бариатрическая хирургия приводит к снижению риска развития ИМ, инсульта, ССС, а также к снижению смертности по сравнению с консервативной терапией [349].

Недостающая информация

- Недостаточно знаний по внедрению эффективных стратегий по снижению веса и длительному поддержанию нормальной массы тела.
- Значение диеты, физических упражнений и коррекции образа жизни в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением.
- Оптимальное значение ИМТ в течение жизни (в пожилом возрасте и после ССС).

3а.7. Контроль дислипидемий

Ключевые положения

- Повышенный уровень ХС-ЛПНП в плазме крови является причиной атеросклероза.
- Снижение уровня ХС-ЛПНП снижает риск развития ССЗ.
- Низкий ХС-ЛПВП связан с повышенным ССР, но меры по повышению ХС-ЛПВП не связаны со снижением ССР.
- Всем лицам рекомендованы изменение образа жизни и диеты.
- Интенсивность вмешательства должна определяться общим ССР.
- Общий ХС и ХС-ЛПВП можно точно определить и не натошак, что позволяет также оценивать уровень ХС не-ЛПВП.

Рекомендации по контролю дислипидемий

Рекомендации ^{d,e}	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
При ОЧЕНЬ ВЫСОКОМ ССР рекомендовано целевое значение ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), или снижение на ≥50%, если исходный уровень составлял 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл). ^f	I	B	[350-353]
При ВЫСОКОМ ССР рекомендовано целевое значение ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл), или снижение на ≥50%, если исходный уровень составлял 2,6-5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл).	I	B	[350-353]
У прочих пациентов на ХС-ЛПНП-снижающей терапии следует рассмотреть целевое значение ХС-ЛПНП <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл).	IIa	C	[350-353]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — определение ХС не-ЛПВП — разумная и практичная альтернативная цель терапии, потому что не требуют

взятия крови натощак. Вторичные целевые значения для ХС не-ЛПВП: <2,6, <3,3 и <3,8 ммоль/л (<100, <130 и <145 мг/дл) рекомендованы для пациентов очень высокого, высокого и низкого/умеренного риска соответственно. Для подробной информации см. Раздел 3а.7.10. ^e — существует мнение, что врачи первичного звена могут предпочесть использование целевого значения ХС-ЛПНП 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) для всех пациентов. Несмотря на простоту такого подхода и то, что иногда он может применяться, с научной точки зрения лучше применять три разных значения ХС-ЛПНП в зависимости от уровня риска, ^f — это общая рекомендация для пациентов очень высокого риска. Стоит отметить, что доказательная база для пациентов с ХБП менее убедительна.

Сокращения: ХС — холестерин, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

3а.7.1. Введение

Не подлежит сомнению важнейшая роль дислипидемии, особенно ГХС, в развитии ССЗ, которая была установлена в различных типах исследований (генетических, патологоанатомических, наблюдательных и интервенционных).

В плазме крови липиды, такие как ХС и ТГ, связаны с различными белками (аполипопротеинами) и участвуют в образовании липопротеинов. Основным переносчиком ХС в плазме крови является атерогенный ХС-ЛПНП. Роль липопротеинов, богатых ТГ, в настоящее время активно изучается. Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) не являются атерогенными, но высокие концентрации этих липопротеинов, богатых ТГ, могут привести к панкреатиту. Остатки липопротеинов (общий ХС 2 (ХС-ЛПНП + ХС-ЛПВП)) недавно были признаны в Менделевских рандомизированных исследованиях проатерогенными липопротеинами.

3а.7.2. ХС общий и ХС-ЛПНП

Большая часть ХС в плазме крови содержится в ЛПНП. Установлена сильная положительная связь между уровнем общего ХС, а также ХС-ЛПНП, и риском развития ССЗ [354]. Такая связь отмечается как у пациентов (мужчин и женщин) с доказанными ССЗ, так и у больных без ССЗ.

Не подлежит сомнению, что снижение уровня ХС-ЛПНП плазмы крови уменьшает ССР. Результаты эпидемиологических, так же исследований с ангиографическими и клиническими конечными точками (с назначением статинов и без них) подтверждают, что снижение уровня ХС-ЛПНП должно быть главной задачей в профилактике ССЗ [38].

Мета-анализы большого числа исследований подтвердили дозозависимое снижение риска ССЗ при снижении уровня ХС-ЛПНП. Снижение концентрации ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л приводит к снижению смертности от ССЗ и несмертельных ИМ на 20-25% [350].

3а.7.3. Аполипопротеин В

Уровень аполипопротеина В (апоВ; основной апопротеин из группы атерогенных липопротеинов) часто

определяется в исследованиях с конечными точками наряду с ХС-ЛПНП [355]. По имеющимся доказательствам апоВ такой же маркер риска, как и ХС-ЛПНП [356]. Также вероятно, при определении апоВ реже возникают лабораторные ошибки, чем при определении ХС-ЛПНП, особенно у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией ($>3,4$ ммоль/л (>300 мг/дл)), но нет доказательств того, что апоВ является лучшим предиктором ССЗ, чем ХС-ЛПНП [357].

3а.7.4. Триглицериды

Гипертриглицеридемия является важным независимым фактором развития ССЗ, однако, эта связь значительно слабее, чем для ГХС [358]. ССР более выражен при умеренной, а не при тяжелой гипертриглицеридемией (>10 ммоль/л (>900 мг/дл)), которая, в свою очередь, является фактором риска развития панкреатита. При этом отсутствуют рандомизированные исследования, убедительно обосновывающие целевые уровни ТГ. Мета-анализы показали, что снижение уровня ТГ может снизить частоту ССЗ в отдельной подгруппе пациентов с высокими ТГ и низким ХС-ЛПВП. В настоящее время уровень ТГ натошак $>1,7$ ммоль/л (>150 мг/дл) продолжает рассматриваться как маркер повышенного риска, однако этот уровень не является доказательно обоснованной целью терапии.

3а.7.5. ХС-ЛПВП

Низкая концентрация ХС-ЛПВП независимо связана с повышенным риском ССЗ [359]. Низкое содержание ХС-ЛПВП как фактор риска ИБС может даже конкурировать с ГХС (вследствие высоких значений ХС-ЛПНП) [360]. Сочетание умеренно повышенных ТГ с низкой концентрацией ХС-ЛПВП часто встречается у пациентов с высоким ССР на фоне СД 2 типа, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиподинамии. Такой липидный профиль также характеризуется наличием мелких плотных атерогенных частиц ЛПНП. Уровни ХС-ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (<40 мг/дл) у мужчин и $<1,2$ ммоль/л (<45 мг/дл) у женщин могут расцениваться как маркеры повышенного ССР. Однако, недавно проведенные исследования с Менделевской рандомизацией посеяли сомнения в том, что ХС-ЛПВП причинно связан с ССЗ [361]. Важную роль в повышении уровня ХС-ЛПВП играет ФА и другие характеристики ЗОЖ, а не медикаментозная терапия.

3а.7.6. Липопротеин(а)

Липопротеин(а) (Лп(а)) это липопротеин низкой плотности, содержащий в своём составе дополнительный белок аполипопротеин(а). Высокие концентрации Лп(а) ассоциируются с высоким риском ИБС и ишемического инсульта, и менде-

левские исследования с рандомизацией доказывают причинную роль Лп(а) для ССЗ. В настоящее время отсутствуют рандомизированные интервенционные исследования, показывающие, что снижение концентрации Лп(а) уменьшает ССР [362]. Нет научных обоснований для скринингового определения концентрации Лп(а) в популяции и нет доказательств, в отношении целевых уровней. В то же время, определение Лп(а) может быть полезным для пациентов с умеренным риском или при положительном семейном анамнезе ранних ССЗ.

3а.7.7. Соотношение апоВ/аполипопротеин А1

Аполипопротеин А (апоА) — это главный аполипопротеин ЛПВП. Нет сомнений, что соотношение апоА/апоА1 — один из значимых маркеров ССР [112, 355]. Однако всё ещё не установлено, следует ли использовать этот показатель в качестве цели лечения. Поскольку определение аполипопротеинов не доступно для всех врачей в Европе, является более дорогостоящим методом, чем оценка липидных показателей и к тому же даёт небольшую дополнительную информацию, его определение в ежедневной клинической практике нецелесообразно.

3а.7.8. Расчетные липидные показатели

3а.7.8.1. ХС-ЛПНП

Концентрация ХС-ЛПНП может измеряться напрямую, но в большинстве исследований и лабораторий рассчитывается с помощью формулы Friedewald [363]:

- В ммоль/л: $\text{ХС-ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС-ЛПВП} - (0,45 \times \text{ТГ})$;

- В мг/дл: $\text{ХС-ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС-ЛПВП} - (0,2 \times \text{ТГ})$.

Расчет действителен только при концентрации ТГ $<4,5$ ммоль/л (<400 мг/дл). Такие же проблемы могут возникнуть при низком уровне ХС-ЛПНП [$<1,3$ ммоль/л (<50 мг/дл)]. Прямые методы измерения могут быть менее чувствительными к уровню ТГ в плазме. Новые данные говорят о том, что прямые методы могут привести к ошибочному результату и при высоком уровне ТГ. Также, особенно при очень высоких и очень низких значениях ХС-ЛПНП, ряд прямых методов может дать разный результат.

3а.7.8.2. ХС не-ЛПВП (точный результат при проведении анализа не натошак)

ХС не-ЛПВП включает в себя ХС в ЛПНП, липопротеинах промежуточной плотности, остаточный ХС и ЛПОНП. Таким образом, включает в себя все проатерогенные липопротеины. Уровень ХС не-ЛПВП прогнозирует риск ССЗ даже лучше, чем ХС-ЛПНП [351]. Значения ХС-ЛПНП можно перевести в значения ХС не-ЛПВП путем добавления

Таблица 13

Стратегии вмешательства в зависимости от общего ССР и уровня ХС-ЛПНП

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

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ЗОЖ — здоровый образ жизни, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

Рекомендации по медикаментозной терапии должны применяться после клинической оценки врача на основании знаний и суждений в каждом индивидуальном случае. Обратите внимание, что стратификация риска неприменима к семейной ГХС, когда медикаментозная терапия может применяться при более низких значениях (см. Раздел 2.3.5). Таким образом иногда медикаментозная терапия может применяться при умеренном риске (1-5%), если пациент полностью информирован об ограниченном снижении абсолютного риска и том, что нужно пролечить больше пациентов, чтобы получить один результат лечения. При более высоком риске (5-10%), медикаментозная терапия приносит больше пользы, и ее применение должно как минимум быть допущено. Настоятельно рекомендуется применять медикаментозную терапию при очень высоком риске (≥10%). Если исходные уровни ХС-ЛПНП в этой категории уже ниже целевых 1,8 ммоль/л, преимущества терапии статинами менее очевидны, но могут, тем не менее, присутствовать.

0,8 ммоль/л (30 мг/дл). Уровень ХС не-ЛПВП рассчитывается путем вычитания концентрации ХС-ЛПВП из уровня общего ХС. В отличие от ХС-ЛПНП при этом не требуется, чтобы концентрация ТГ была <4,5 ммоль/л (~400 мг/дл). Поэтому при высоких значениях ТГ определять этот параметр лучше, чем расчетный показатель ХС-ЛПНП. Измерение ХС не-ЛПВП можно проводить не натощак, что является дополнительным преимуществом. Имеются данные, что уровень ХС не-ЛПНП может использоваться в качестве цели терапии [364]. Поскольку ХС не-ЛПВП отражает информацию об атерогенных апоВ-содержащих липопротеинах, мы полагаем, что он может применяться как разумная альтернативная цель терапии, отдавая себе при этом отчет, что ХС не-ЛПНП не изучался как конечная точка в клинических исследованиях.

3а.7.8.3. Ремнантный ХС

Недавно в Менделевских рандомизированных исследованиях было обнаружено, что ремнантный ХС (общий ХС — (ХС-ЛПВП + ХС-ЛПНП) причинно связан с атеросклерозом. Этот параметр, однако, не рассматривается как предиктор или главная цель терапии и необходимы дополнительные исследования и популяционные данные.

3а.7.9. Исключение вторичной и семейной дислипидемии

Наличие вторичной дислипидемии следует исключить перед началом лечения, поскольку часто лечение основного заболевания улучшает гиперлипидемию и не требует ХС-снижающей терапии. Это особенно актуально при развитии гипотиреоза. Вторичные дислипидемии могут также быть вызваны

злоупотреблением алкоголя, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек и некоторыми лекарственными препаратами (напр. кортикостероидами). Пациентов с подозрением на наследственные дислипидемии, такие, как семейная ГХС, можно определить по очень высоким значениям липидов и/или семейному анамнезу. При возможности таких больных следует направлять на обследование к специалистам. Данные Рекомендации не следует применять для лечения этих пациентов. Подробно их ведение описано в Рекомендациях по дислипидемиям ЕОК/Европейского общества атеросклероза [38, 352]. Уровень ХС-ЛПНП $>5,1$ ммоль/л (>200 мг/дл) до начала терапии требует тщательного обследования для выявления возможной семейной ГХС. При наличии ранних ССЗ или семейного анамнеза следует исключить семейную ГХС и при более низких значениях ХС-ЛПНП.

За.7.10. Кого следует лечить и каковы цели терапии?

В целом, РКИ предоставляют идеальную доказательную базу в плане границ начала терапии и целевых значений терапии. Для целей терапии в РКИ пациенты должны быть случайно распределены в группы с разным целевым уровнем липидов. Однако большинство доказательств относительно целевых уровней базируется на наблюдательных исследованиях и РКИ, в которых сравнивались схемы терапии (методом рандомизации), а не достижение различных целевых значений липидов. Таким образом, рекомендации отражают консенсус между крупномасштабными эпидемиологическими данными и РКИ, сравнивающими схемы терапии, а не достижение различных целевых уровней липидов.

В прошлом уровень ХС-ЛПНП 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) был признан целевым и пограничным для начала терапии. Это значение целесообразно для большинства больных, у которых есть показания к снижению ХС-ЛПНП на основании рассчитанного ССР (Раздел 2).

Данные исследований говорят о том, что снижение ХС-ЛПНП до $\leq 1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) связано с уменьшением риска повторных ССС [365]. Таким образом, уровень ХС-ЛПНП 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) является разумным целевым значением для профилактики повторных ССС для пациентов с очень высоким риском. Также рекомендовано снижение исходного уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ при исходном уровне ХС-ЛПНП 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл).

Целевые значения ХС не-ЛПНП могут использоваться в качестве альтернативы, если образцы получены не натощак, целевые значения должны составлять $<2,6$, $<3,3$ и $<3,8$ ммоль/л (<100 , <130 и <145 мг/дл) для пациентов с очень высоким, высоким и низким/средним ССР, соответственно. Кроме того, уровни ХС не-ЛПВП могут служить дополнительной

целью терапии при повышенных ТГ. Тем же пациентам, хотя и не всегда, рекомендовано поддерживать целевые значения апоВ на уровне <80 и <100 мг/дл при очень высоком и высоком риске, соответственно.

Польза ХС-снижающей терапии зависит от исходного уровня риска: чем выше риск, тем больше польза в абсолютном снижении риска (табл. 13). Нет различий в относительном снижении ХС в зависимости от пола, возраста, наличия или отсутствия СД [366].

За.7.11. Пациенты с заболеваниями почек

ХБП может характеризоваться смешанной дислипидемией (высокие уровни ТГ и ХС-ЛПНП, низкая концентрация ХС-ЛПВП) [367]. Терапия статинами предупреждает развитие ССЗ при ХБП [368], по данным некоторых исследований замедляет прогрессирование почечной недостаточности [369, 370]. Аналогичные данные получены для комбинированной терапии статинов с эзетимибом, но не для монотерапии эзетимибом [368]. Пациентам с терминальной стадией ХБП начинать гиполипидемическую терапию не рекомендовано. Можно продолжить терапию статинами в том случае, если до наступления терминальной стадии ХБП пациент уже ее получал [368].

За.7.12. Лекарственные препараты

Доступные в настоящее время ХС-снижающие препараты включают: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ниацин (никотиновая кислота), селективные ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике (например, эзетимиб) и недавно появившиеся ингибиторы пропротеинконвертазы 9-го субтилизин/киксинового типа (PCSK9). Ответ на различные виды липидснижающей терапии индивидуален, и рекомендуется контролировать эффект терапии по уровню ХС-ЛПНП.

Статины, путем снижения ХС-ЛПНП, снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также потребность во вмешательстве на коронарных артериях [371, 372].

Предполагается, что статины в дозах, эффективно снижающих исходные уровни ХС-ЛПНП как минимум до 50%, также останавливают прогрессирование коронарного атеросклероза или даже вызывают его регрессию [373]. Статины также снижают уровень ТГ, и по данным мета-анализа, могут уменьшить риск развития панкреатита [374]. Поэтому статины должны быть использованы в качестве препаратов первой линии у пациентов с ГХС или комбинированной гиперлипидемией.

Данные о том, что сочетание статинов с эзетимибом приносит дополнительную пользу, что перекликается данными мета-анализа сообщества СТТ (Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ) Collaboration),

свидетельствует о том, что снижение ХС-ЛПНП является ключевым для достижения результата вне зависимости от использованного подхода [353, 375].

Повышенная активность ферментов печени в плазме крови при применении статинов встречается довольно редко и в большинстве случаев носит обратимый характер. Плановый мониторинг уровня печеночных ферментов не показан. У 5-10% пациентов, принимающих статины, развивается миалгия, но рабдомиолиз встречается крайне редко. Риск миопатии (тяжелых мышечных симптомов) может быть сведен к минимуму путем выявления уязвимых групп пациентов и/или путем исключения взаимодействия статинов со специфическими препаратами [376] (см. табл. Е в Web приложении). Поскольку статины назначаются на длительной основе, возможные взаимодействия с другими медикаментами заслуживают особого и постоянного внимания в связи с назначением большинству пациентов фармакологической терапии по сопутствующим состояниям [377]. На практике ведение пациентов с миалгией, но без значительного повышения креатинкиназы основано на методе проб и ошибок, причём в исследованиях применялись разные статины с постепенным повышением [376].

В целом, профиль безопасности статинов является приемлемым и результаты ранних наблюдений, показавших увеличение не сердечно-сосудистой смертности (например, рака, суицидов, депрессии) или психических расстройств на фоне липидснижающей терапии, не подтвердились в больших мета-анализах [378]. Повышение сахара крови и HbA_{1c} , т.е. повышение риска развития СД 2 типа после лечения статинами являются дозозависимыми, частично связанными с небольшим набором веса, но польза от применения статинов перевешивает риски для абсолютного большинства пациентов [377-379]. Следует напомнить пациентам, что приверженность к ЗОЖ при назначении статинов должна снизить даже невысокий риск развития СД [379-382].

Лечение препаратами, не относящимися к статинам: селективные ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (например, эзетимиб) обычно не используется в качестве монотерапии для снижения концентрации ХС-ЛПНП, за исключением случаев непереносимости статинов. Они рекомендованы в комбинации со статинами тем пациентам, у которых не достигаются целевые уровни липидов при использовании максимальных переносимых доз.

Секвестранты желчных кислот также снижают уровни общего ХС и ХС-ЛПНП, но плохо переносятся и способны повышать концентрацию ТГ, поэтому не рекомендуются для профилактики ССЗ в ежедневной практике.

Фибраты и ниацин преимущественно применяются для снижения уровня ТГ и повышения концен-

трации ХС-ЛПВП, а рыбий жир (n-3 жирные кислоты) в дозе 2-4 г/сут. используется для снижения содержания ТГ [360]. Доказательства в пользу того, что эти препараты могут использоваться для снижения риска ССС, ограничены. В свете убедительных доказательств в пользу статинов, использование фибратов, ниацина и рыбьего жира в ежедневной практике для снижения риска ССЗ не рекомендовано. Для предупреждения развития панкреатита у пациентов с уровнем ТГ >10 ммоль/л (>900 мг/дл), снижение ТГ должно проводиться не только медикаментозно, но и путем ограничения алкоголя, лечением СД, отменой терапии эстрогенами и т.д. В редких случаях первичной семейной гипертриглицеридемии следует направить пациента к специалисту.

Что касается новых методов лечения, то недавние данные I-III фаз исследований показали, что ингибиторы PCSK9 резко снижают уровень ХС-ЛПНП на $\leq 60\%$ при использовании в качестве монотерапии или при добавлении к максимальной дозе статина. Предварительные результаты говорят о снижении ожидаемого риска ССС, но, тем не менее, необходимо дождаться результатов больших исследований с конечными точками [383-385].

3а.7.13. Комбинации лекарственных препаратов

Пациенты с дислипидемией, особенно с установленным ССЗ, диабетом или асимптомные лица с высоким ССР, не всегда могут достигать целевых уровней липидов крови даже на максимально переносимой дозе статинов, поэтому может потребоваться комбинация препаратов. Следует обратить внимание, что единственная комбинация с доказанной клинической пользой (одно большое РКИ), это комбинация статина с эзетимибом [353]. На основании относительно небольшой доказательной базы, врач может ограничиться применением этой комбинации только у пациентов высокого и крайне высокого риска ССЗ.

Комбинация ниацина и статина обеспечивает более выраженное повышение концентрации ХС-ЛПВП и снижение уровня ТГ, чем каждый из этих препаратов в отдельности. Покраснение является основным неблагоприятным эффектом ниацина, что может ухудшить приверженность пациента терапии. Более того, доказательной базы клинической эффективности этой комбинации нет [386].

Фибраты, особенно фенофибрат, полезны не только для снижения концентрации ТГ и повышения низкого уровня ХС-ЛПВП, но и для снижения концентрации ХС-ЛПНП при совместном назначении со статинами. Однако доказательства применения этой комбинации для снижения частоты ССС ограничены. В отдельных случаях, тем не менее, можно использовать этот подход — например, если при применении статинов ТГ остаются высокими и/

или ХС-ЛПНП очень низкий. Другие препараты, метаболизирующиеся через систему цитохрома Р450, должны быть исключены при назначении комбинации фибрата со статином. Фибраты преимущественно следует принимать утром, а статины вечером, чтобы минимизировать пик дозовой концентрации и снизить риск миопатии. Пациентов следует проинформировать о возможном развитии предупреждающих симптомов (миалгия), хотя такие неблагоприятные эффекты встречаются очень редко. Следует избегать совместного приема гемфиброзила и статинов и-за высокого риска лекарственного взаимодействия.

Если целевые значения липидов крови не достигаются даже на высоких дозах липидснижающей терапии или комбинации препаратов, лечение все равно принесет пользу путем уменьшения степени выраженности дислипидемии. У таких пациентов необходимо обратить повышенное внимание на другие факторы риска, модификация которых позволит снизить общий риск.

Невыясненные вопросы

- Можно ли использовать уровень ТГ или ХС-ЛПВП в качестве цели для терапии.
- Может ли снижение Лп(а) на фоне терапии статинами снизить риск ССЗ.
- Как адаптировать определение ХС не-ЛПНП и использование образцов крови не натощак к клинической практике.
- Могут ли функциональные пищевые продукты с липидснижающим эффектом безопасно снизить риск ССЗ.

За.8. Сахарный диабет 1 и 2 типа

Ключевые положения

- При СД 2 типа очень важно применять многофакторный подход.
- Коррекция образа жизни, сочетающая контроль массы тела со стойкими изменениями питания и увеличением уровня физической нагрузки должна быть центральным компонентом лечения пациентов с СД 2 типа.
- Интенсивный контроль гипергликемии снижает риск микрососудистых осложнений и, в меньшей степени, ССЗ. Однако, целевые значения не должны быть строгими для пожилых ослабленных пациентов, при длительном стаже СД и при наличии ССЗ.
- Активное лечение АГ при СД с целевым значением САД для большинства пациентов 140 мм рт.ст. снижает риск макро-и микрососудистых осложнений. Снижение целевого САД до 130 мм рт.ст. еще в большей степени уменьшает риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии и должно достигаться у отдельных пациентов.
- Снижение уровня липидов крови является ключевым механизмом снижения риска ССЗ при СД 1 и 2

типа. Рекомендовано назначать статины всем пациентам старше 40 лет, а также некоторым более молодым пациентам.

- Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) значительно снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, а также количество госпитализаций по поводу СН у пациентов с ССЗ и СД, не вызывая при этом серьезных побочных эффектов. У таких пациентов ингибиторы SGLT2 должны назначаться рано.

- Новые доказательства получены в пользу того, что можно значительно снизить сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД путем воздействия на факторы риска, хотя увеличение распространенности СД может усложнить этот путь. Следует уделять больше внимания профилактике СД.

Рекомендации по ведению пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендовано изменение образа жизни, в том числе, отказ от курения, диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием пищевых волокон, аэробные нагрузки и силовые тренировки.	I	A	[387]
Снижение калорийности питания рекомендуется для снижения веса или предотвращения набора массы тела.	I	B	[387]
Рекомендованное целевое значение HbA _{1c} для снижения риска ССЗ и микрососудистых осложнений при диабете <7,0% (<53 ммоль/ моль) для большинства взрослых пациентов с СД 1 или 2 типа при отсутствии беременности.	I	A	[388, 389]
При длительном течении СД, а также для пожилых, ослабленных пациентов и пациентов с ССЗ, следует смягчить целевые значения HbA _{1c} .	Ila	B	[389]
При недавно выявленном СД у неослабленных больных без ССЗ для диагностики и лечения следует использовать целевое значение HbA _{1c} ≤6,5% (≤48 ммоль/моль).	Ila	B	[389]
При скрининге на СД пациентов с/без ССЗ следует определять глюкозу натощак или HbA _{1c} (который может быть определен не натощак). В случае необходимости следует проводить тест толерантности к глюкозе.	Ila	A	[390]
Метформин следует использовать в качестве препарата выбора при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний. После назначения метформина следует контролировать функцию почек.	I	B	[391]
Следует избегать гипогликемии и чрезмерного набора веса. На поздних стадиях диабета следует применять индивидуальный подход в отношении целей терапии и выбора препаратов.	Ila	B	[389, 392, 393]

Пациентам с СД 2 типа при наличии ССЗ следует рано назначать ингибиторы SGLT2 для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности.	Ila	B	[394]
Липидснижающие препараты (в первую очередь, статины) рекомендованы для снижения ССР всем пациентам старше 40 лет.	I	A	[371, 372]
Липидснижающие препараты (в первую очередь, статины) могут быть рекомендованы пациентам моложе 40 лет при повышенном риске (наличие микрососудистых осложнений или множественных факторов ССР).	Ilb	A	[371, 372]
Для пациентов с СД при очень высоком риске (табл. 5) рекомендовано целевое значение ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), либо снижение ХС-ЛПНП минимум на 50%, если до лечения уровень ХС-ЛПНП составлял 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) ^d . Для пациентов с СД при высоком риске (табл. 5), рекомендовано целевое значение ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) либо снижение ХС-ЛПНП минимум на 50%, если до лечения уровень ХС-ЛПНП составлял 2,6-5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл) ^d .	I	B	[395]
Для пациентов с СД 2 типа рекомендовано целевое АД <140/85 мм рт.ст., но у отдельных групп пациентов (напр., молодой возраст при повышенном риске осложнений) рекомендовано более низкое значение АД <130/80 мм рт.ст. Для эффективной профилактики инсульта, ретинопатии и альбуминурии блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рекомендованы в качестве антигипертензивной терапии при СД, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии. Целевое АД при СД 1 типа <130/80 мм рт.ст.	I	B	[396, 397]
Не рекомендовано использовать препараты, повышающие ХС-ЛПВП, для профилактики ССЗ при СД 2 типа.	III	A	[386]
Антитромбоцитарная терапия (напр. аспирин) не рекомендуется для пациентов с СД при отсутствии ССЗ.	III	A	[398]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — ХС не-ЛПВП — разумная альтернатива, т.к. их определение может быть проведено не натощак. Рекомендованы целевые значения второй очереди для ЛПНП <2,6 и <3,3 ммоль/л (<100 и <130 мг/дл) для пациентов очень высокого и высокого риска, соответственно. Подробнее Раздел 3а.7.10.

Сокращения: АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХС-ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ХС-ЛПНП — липопротеины низкой плотности, SGLT2 — натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа.

СД повышает ССР примерно в два раза [399]. У пациента без СД следует оценить риск с помощью специального опросника. По результатам опросника при необходимости проводится проверка на наличие СД [400].

Для профилактики ССЗ нужно придерживаться целевых значений АД, липидов крови, гликемии и HbA_{1c}. При модификации факторов риска сердечно-сосудистой смертности при СД существенно снижается. При этом растущая распространенность СД повышает нагрузку на систему здравоохранения.

Гликемический контроль и в некоторых случаях контроль липидов должен быть менее строгим у пожилых и ослабленных людей с СД, при большом стаже диабета и при доказанном ССЗ [401].

Все больше доказательств того, что ОР у молодых людей (моложе 40 лет), страдающих СД 2 типа очень высок [402], и таких пациентов необходимо лечить с особым вниманием.

За исключением контроля уровня глюкозы профилактика ССЗ у диабетиков основывается на тех же общих принципах, что и для людей без СД. Особенно важным является достижение низких уровней АД, общего ХС и ХС-ЛПНП. Многие цели лечения для пациентов с СД являются более жесткими. Обычно пациент с СД 2 типа имеет несколько сердечно-сосудистых факторов риска, каждый из которых должен корректироваться в соответствии с существующими рекомендациями.

3а.8.1. Рекомендации по ЗОЖ

Изменение образа жизни является основополагающим в профилактике и лечении СД по мнению ЕОК и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [387]. Большинство пациентов с СД страдают ожирением, поэтому очень важен контроль массы тела. Можно использовать несколько моделей питания, но преобладание фруктов, овощей, цельнозерновых и нежирных источников белка более важно, чем точные пропорции калорий, получаемые от разных макронутриентов. Следует ограничить потребление поваренной соли. Особые диетические рекомендации включают в себя ограничение насыщенных и транс-жиров и алкоголя, контроль за употреблением углеводов и увеличение в диете доли пищевых волокон. Приемлемым вариантом может служить диета по типу Средиземноморской, в которой основным источником жиров являются МНЖК.

Комбинация аэробных нагрузок и упражнений с сопротивлением эффективна для предотвращения прогрессирования СД и для контроля гликемии. О том, как правильно начинать и поддерживать ФА известно мало, однако, врач должен настаивать на том, чтобы пациент нашел приемлемые для себя способы повышения ФА. Курение повышает риск СД, ССЗ и преждевременной смерти, в связи с этим, следует настоятельно рекомендовать отказаться от этой привычки (Раздел 3а.4.5) [387, 403]. Изменение образа жизни может предотвратить развитие СД у пациентов с повышенным риском, а также уменьшает микро- и макрососудистые риски у пациентов с СД [404].

За.8.2. Сердечно-сосудистый риск

Впервые выявленный СД и СД, который возник недавно, не являются эквивалентом риска ИБС [405, 406]. Риск при СД, эквивалентный риску ИБС, развивается примерно через 10 лет после начала заболевания или при наличии у пациента протеинурии или низкой СКФ [406-408]. Всё больше данных о том, что у пациентов с ранним дебютом СД развивается больше осложнений [402]. Сосудистый риск у пациентов, страдающих одновременно СД и ИБС, намного выше, а ожидаемая продолжительность жизни значительно ниже, чем у тех, кто страдает только ИБС [409].

Всем пациентам с впервые выявленным СД раньше определенного возраста (в настоящее время рекомендуется возраст >40 лет) рекомендовано назначение статинов. Такая стратегия позволяет отсрочить высокие сосудистые риски у пациентов. Однако, у части пациентов с диабетом в возрасте 40-50 лет с низким 10-летним риском развития ССЗ (не курящие, с нормальным уровнем АД и липидов) решение о назначении статинов принимается лечащим врачом индивидуально. Статины могут быть показаны при поражении органов-мишеней или выраженных факторах риска у 40-летних пациентов с СД 2 типа.

За.8.3. Контроль гликемии

Проспективное исследование UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) доказало важность интенсивного контроля уровня глюкозы крови для снижения ССР у пациентов с впервые выявленным СД, которые на получали антигипертензивной или липидснижающей терапии. Наибольшую доказательную базу эффективности имеет метформин, поэтому он и является препаратом выбора. Проведены три исследования с целью определения вопроса эффективного гликемического контроля в плане дополнительного снижения ССР [389, 393, 410]. Удивительно, но результаты показали неожиданный рост числа сердечно-сосудистых смертей в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и тенденцию к росту числа сердечно-сосудистых смертей в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Такие результаты привели к сомнениям в безопасности интенсивного снижения уровня глюкозы и строгого поддержания уровня глюкозы в пределах целевых значений, особенно у пожилых пациентов с СД и у пациентов, страдающих ССЗ. Последующие мета-анализы на тему строгого гликемического контроля, включившие данные исследований UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation) и VADT [411], показали значительное снижение числа

нефатальных ОИМ и прочих коронарных событий, но отсутствие влияния на частоту развития инсульта или общей смертности [412, 413]. Дополнительный анализ этих исследований показал, что эффект от среднего снижения HbA_{1c} на 0,9% в течение пяти лет в плане снижения риска развития ССЗ, был менее выражен, чем от обычного снижения уровней ХС и АД при применении статинов и антигипертензивной терапии. Четыре недавних исследования с применением новых препаратов для лечения СД (DPP-4 и GLP-1) [414-417] при сопутствующих ССЗ/высоком риске ССЗ показали безопасность этих препаратов, но отсутствие у них преимуществ в отношении снижения риска ССЗ. При этом исследование SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Thrombolysis in Myocardial Infarction) показало повышение частоты госпитализаций в связи с СН при использовании саксаглиптина [416].

Совсем недавно ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин показал значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (на 38%) и общей смертности (на 32%), а также снижение числа госпитализаций по причине СН (на 35%), по сравнению со стандартной терапией, поэтому при наличии у пациента СД и ССЗ рекомендовано очень рано начинать лечение ингибитором SGLT2 [394]. Защитный эффект ингибиторов SGLT2, скорее всего, связан с кардиоренальными гемодинамическими процессами, а не с атеротромботическими механизмами или со снижением глюкозы *per se*, т.к. снижения количества нефатальных ИМ и инсультов в исследовании не отмечено, но при этом кривые смертности быстро расходятся. Для понимания этих результатов необходимы дополнительные исследования.

За.8.4. Контроль АД

У пациентов с СД 2 типа наряду с изменением образа жизни контроль АД и ХС должен проводиться так же строго, как и контроль уровня глюкозы/ HbA_{1c} . При наличии СД 2 типа необходимо добиваться целевого АД, вне зависимости от общего ССР.

У больных СД 2 типа АГ встречается чаще, чем в общей популяции. Недавний системный обзор и мета-анализ РКИ антигипертензивной терапии пациентах с СД 2 типа (>100000 пациентов) подтвердил, что снижение АД приводит к снижению риска смерти от всех причин, ССЗ и коронарных событий, инсульта, СН, ретинопатии, появления/прогрессирования альбуминурии и почечной недостаточности [418]. Аналогичные результаты были получены при анализе исследований, вероятность ошибок в которых была низкой. Достижение уровня САД <140 мм рт.ст. и ниже уменьшает риск общей смертности и отдельных важных конечных точек. При дальнейшем снижении САД <130 мм рт.ст. осмечается даль-

нейшее снижение риска развития протеинурии, ретинопатии и инсультов, но не общей смертности или объединённых конечных точек. У лиц старше 80 лет целевые уровни АД должны быть выше в пределах <150/90 мм рт.ст. при отсутствии повреждения почек.

При СД, как правило, необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) всегда должны быть включены в комбинацию как препараты выбора, т.к. существуют убедительные доказательства их защитного эффекта от развития и прогрессирования нефропатии.

За.8.5. Липидснижающая терапия

Исследование HPS (The Heart Protection Study) показало, что лечение симвастатином в дозе 40 мг снижает риск развития ИБС и инсульта у пациентов с СД и без него, не имевших ИМ или стенокардии в анамнезе [372]. Дальнейшие доказательства в пользу статинов были получены в исследовании CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором аторвастатин 10 мг сравнивался с плацебо [371], и в мета-анализе организации СТТ (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration) у пациентов с СД [419].

Имеются также данные о том, чем интенсивнее терапия статинами, тем более выражено снижение ССР у пациентов с СД [395]. Новые исследования свидетельствуют о существенном снижении ССР на фоне совместного применения статина и эзетимиба у пациентов с СД 2 типа [353]. Есть данные о том, что ингибиторы PCSK9 также эффективны в снижении ХС-ЛПНП у пациентов с СД 2 типа, хотя необходимо дождаться результатов по сердечно-сосудистому исходу. Целевые значения липидов должны быть ниже для пациентов с СД 2 типа при наличии явных ССЗ или ХБП.

Самым частым вариантом дислипидемии при СД 2 типа является повышение ТГ при низком уровне ХС-ЛПВП, однако исследования фибратов, которые снижают в большей степени ТГ, не показали их положительного влияния на ССР при СД 2 типа. По данным управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (The US Food and Drug Administration, FDA) в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать фибраты для снижения ССР, и необходимы дополнительные исследования [420].

Назначение гиполипидемических препаратов пожилым людям с СД (старше 85 лет) следует проводить осмотрительно, т.к. высокие дозы или высокоэффективные препараты могут не увеличить продолжительность жизни, но повысить риск побочных эффектов.

За.8.6. Антитромбоцитарная терапия

Пациенты с СД 1 или 2 типа имеют повышенный риск развития тромботических событий. Мета-ана-

лиз (The Antiplatelet Trialists' Collaboration meta-analysis) показал преимущества антитромботической терапии (в основном, аспирин) у пациентов с СД и доказанной ИБС, цереброваскулярной болезнью или другими формами атеротромбоза, обеспечивая снижение риска ССС на 25% [421].

Эффективность аспирина у пациентов без ССЗ остается недоказанной. Мета-анализ шести РКИ не выявил статистически значимого снижения риска ССС или смерти от всех причин при назначении аспирина по сравнению с плацебо или при отсутствии назначения аспирина пациентам с СД без ССЗ [398]. В настоящее время проводятся дополнительные исследования.

За.8.7. Микроальбуминурия

Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/24 ч) является предиктором развития диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 и 2 типа, в то время как наличие явной протеинурии (300 мг/24 ч) указывает на уже имеющееся повреждение паренхимы почек. У пациентов с СД и АГ микроальбуминурия даже ниже используемых в настоящее время пороговых значений является предиктором ССС. Была показана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и общей смертностью и отношением протеин/креатинин в моче. Микроальбуминурия может определяться в небольшом количестве мочи (24 ч или ночной забор не рекомендуется в связи с неточностью сбора образцов мочи) по индексу концентрации альбумина в моче и креатинина (2,5/3,5-25/35 мг/ммоль). Пациентам с микроальбуминурией и протеинурией должны назначаться иАПФ или БРА вне зависимости от исходного уровня АД.

Проблемы доказательной базы

- Необходимо определить, помогает ли шкала ССР при СД 2 типа, основанная на 10 летнем или пожизненном риске проводить первичную профилактику, ведет ли ее использование к снижению ССР и добавляет ли к жизни лет, свободных от заболевания.

- Требуются дополнительные исследования для определения, является ли эффект эмпаглифлозина класс-эффектом для ингибиторов SGLT2, а также понимания механизмов протективного действия эмпаглифлозина. Необходимо определить, снижают ли ингибиторы SGLT2 сердечно-сосудистую смертность и риск СН у пациентов с СД, но без ССЗ.

- Необходимы дополнительные исследования относительно снижения риска ССЗ при применении агонистов GLP-1, результаты исследований будут получены в течение нескольких лет. Ранние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким риском ССЗ при кратковременном применении ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) риск не снижается [422].

За.8.8. СД 1 типа**Ключевые положения**

- Риск развития ССЗ и смерти у пациентов с СД 1 типа снизились, но остаются недопустимо высокими у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии или любыми признаками заболевания почек.

- Интенсивная коррекция гипергликемии при СД снижает риск развития макрососудистых осложнений и преждевременную смертность. Рекомендуется использовать целевой уровень HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 ммоль/моль).

- Рекомендованное целевое значение АД у большинства пациентов с СД 1 типа составляет 130/80 мм рт.ст.

- Гиполипидемическая терапия, направленная на снижение ХС-ЛПНП, должна быть рекомендована большинству пациентов в возрасте старше 40 лет, а при наличии признаков нефропатии или множественных факторов риска — в возрасте до 40 лет.

СД 1 типа развивается в результате дефицита продукции инсулина в поджелудочной железе, при практически отсутствующем уровне С-пептида. Средний возраст начала заболевания составляет 14 лет, хотя СД 1 типа может развиваться у людей любого возраста. СД 1 типа следует исключить у любого пациента, который переходит к инсулину в течение первого года после установления диагноза СД. Большое современное исследование, проведенное в Шотландии, показало, что при наличии СД 1 типа ОР ССС по сравнению с общей популяцией составляет 2,3 у мужчин и 3 у женщин [423], однако со временем риск ССЗ может снизиться соизмеримо с улучшением ожидаемой продолжительности жизни [424]. В другом исследовании из Швеции показатели смертности от ССЗ у пациентов с СД 1 типа были в два раза выше, чем среди населения с уровнем $HbA_{1c} > 6,9\%$ (52 ммоль/моль), и был особенно высоким (в 10 раз выше) у лиц с неудовлетворительным контролем гликемии ($\geq 9,7\%$ (≥ 83 ммоль/моль)) [425]. В большинстве исследований риск ССС или смертности был самым высоким среди пациентов с диабетической нефропатией, макроальбуминурией или ХБП. Наличие пролиферативной ретинопатии и вегетативной невропатии также указывало на повышенный риск ССЗ.

Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) установило важность тщательного контроля глюкозы для снижения риска как микрососудистых, так и макрососудистых заболеваний. 27-летнее наблюдение в этом исследовании показало, что 6,5 лет первоначальной интенсивной терапии СД у пациентов с СД 1 типа ассоциировалось с небольшим снижением смертности от всех причин по сравнению с обычной терапией [426]. Целевое значение гликемии для HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 ммоль/моль) является целесообразным для долгосрочного лечения пациентов с СД 1-го типа. Использование анало-

гов инсулина, инсулиновых помп и непрерывного мониторинга глюкозы для улучшения гликемического контроля при минимизации гипогликемии является предметом интенсивных исследований, как и использование препаратов (например, метформин, агонисты GLP-1), широко используемых при СД 2 типа.

Исследователи Cholesterol Treatment Trialists полагают, что снижение уровня липидов крови статинами одинаково эффективно у пациентов с СД 1 и 2 типа [427]. Всем пациентам старше 40 лет с СД 1 типа следует рекомендовать прием статинов, за исключением пациентов с небольшим стажем СД и отсутствием факторов риска. Пациентам моложе 40 лет с множественными факторами риска или признаками поражения органов-мишеней (альбуминурия, низкая СКФ, пролиферативная ретинопатия или невропатия) также следует рассмотреть назначение статинов.

Для пациентов с СД 1 типа целевые значения АД составляют 130/80 мм рт.ст., особенно эффективными среди антигипертензивных препаратов являются иАПФ и БРА, которые препятствуют раннему развитию и отдалают прогрессирование микрососудистых осложнений у молодых пациентов с СД 1 типа. Целевые значения АД 120/75-80 мм рт.ст. могут быть рекомендованы молодым пациентам с СД 1 типа (моложе 40 лет), у которых сохраняется микроальбуминурия. Нет исследований, доказавших улучшение сердечно-сосудистого исхода при снижении АД у пациентов с СД 1 типа. При достижении более старшего возраста целевые значения АД для некоторых пациентов с СД 1 типа могут быть выше до 140 мм рт.ст. во избежание побочных эффектов.

Современные данные говорят о том, что многие пациенты с СД 1 типа старше 40 лет продолжают курить, не получают статины и, что, возможно, самое главное, — не контролируют сахар крови [423]. Требуются дальнейшие усилия для контроля важнейших факторов риска.

Недостающая информация

- Нужны дополнительные исследования, чтобы определить, улучшают ли метформин и агонисты рецепторов GLP-1 гликемический контроль и способствуют ли они снижению веса у пациентов (отдельных групп пациентов) с СД 1 типа, и улучшению клинических исходов.

- Необходима шкала риска ССЗ при СД 1 типа, по которой можно будет эффективнее проводить первичную профилактику и лечение у молодых пациентов.

За.9. Артериальная гипертензия**Ключевые положения**

- Повышенное АД — основной фактор риска развития ИБС, СН, цереброваскулярных заболеваний, ЗПА, ХБП и ФП.

- Вопрос о начале антигипертензивной терапии решается на основании уровня АД и суммарного ССР.

- Эффективность лечения в большей степени связана со снижением АД, а не с конкретным препаратом.
- В большинстве случаев для контроля АД необходима комбинированная терапия.

Рекомендации по контролю АД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Изменение образа жизни (контроль массы тела, повышение ФА, умеренное употребление алкоголя, ограничение количества поваренной соли и повышение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов пониженной жирности) рекомендовано всем пациентам с АГ и людям с высоким нормальным АД.	I	A	[337, 428-430]
Все основные классы антигипертензивных препаратов (т.е. диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, БРА, ББ) не отличаются по эффективности снижения АД и рекомендованы для антигипертензивной терапии.	I	A	[431, 432]
У бессимптомных пациентов с АГ, не страдающих ССЗ, ХБП и СД, рекомендована оценка риска по шкале SCORE.	I	B	[30]
При АГ 3 степени вне зависимости от ССР, а также при АГ 1-2 степени и очень высоком ССР рекомендуется медикаментозная терапия.	I	B	[433]
При АГ 1 или 2 степени и высоком ССР рекомендуется медикаментозная терапия.	Ila	B	[433]
При АГ 1 или 2 степени и низком либо умеренном ССР рекомендовано изменение образа жизни.	I	B	[433]
При АГ 1 или 2 степени и низком либо умеренном ССР рекомендована медикаментозная терапия, если изменение образа жизни не приводит к нормализации АД.	Ilb	B	[433]
Целевые значения АД при лечении пациентов с АГ младше 60 лет: САД <140 мм рт.ст., ДАД <90 мм рт.ст.	I	B	[433]
У пациентов старше 60 лет при САД ≥160 мм рт.ст. рекомендовано снижение САД до значения между 150 и 140 мм рт.ст.	I	B	[434]
У пациентов младше 80 лет рекомендовано целевое значение САД <140 мм рт.ст. при хорошей переносимости лечения. При (очень) высоком риске и хорошей переносимости нескольких антигипертензивных препаратов можно рекомендовать целевое САД <120 мм рт.ст.	Ilb	B	[434, 435]
В возрасте >80 лет и начальном САД ≥160 мм рт.ст. рекомендовано снижать САД до значения между 150 и 140 мм рт.ст., если пациент находится в хорошем физическом и умственном состоянии.	I	B	[434]

У слабых пожилых пациентов следует осторожно регулировать целевые значения АД и интенсивность терапии (напр. количество антигипертензивных препаратов), а также внимательно отслеживать клинический эффект лечения.	Ila	B	[436]
Стартовая комбинированная терапия с двух препаратов может быть рекомендована при значительном повышении АД или высоком ССР. Для повышения приверженности преимущество имеют фиксированные комбинации двух антигипертензивных препаратов.	Ilb	C	[437]
ББ и тиазидные диуретики не рекомендованы пациентам с АГ при наличии множественных метаболических факторов риска ^d , поскольку повышают риск СД.	III	B	[438]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — избыточный вес, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, АД — артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

3а.9.1. Введение

АГ является ведущим фактором риска, во многом определяющим развитие множества заболеваний по всему миру. С АГ в 2010г связано 9,4 млн смертей и 7,0% лет жизни с поправкой на инвалидность [439]. Количество смертей, связанных с АГ, к 2010г повысилось на 2,1 млн по сравнению с 1990г [439]. В целом, распространенность АГ среди взрослого населения ≥18 лет составляет 30-45% и резко повышается с возрастом.

Повышенное АД — фактор риска ИБС, СН, цереброваскулярных заболеваний, ЗПА, ХБП и ФП. Риск смерти от ИБС или инсульта неуклонно линейно растет от уровня САД 115 мм рт.ст. и уровня диастолического АД (ДАД) 75 мм рт.ст. [440], хотя кривые абсолютного риска при нижних значениях АД становятся плоскими.

3а.9.2. Определение и классификации АГ

Определение и классификации АД показаны в таблице 14.

3а.9.3. Измерение АД

Измерение АД на приеме рекомендуется с целью скрининга и диагностики АГ. Диагноз АГ должен основываться на минимум двух измерениях АД за приём по крайней мере двух приёмах. Если АД повышено незначительно, повторные измерения должны проводиться на протяжении нескольких месяцев, чтобы получить достоверное представление

Таблица 14

Определение и классификация уровней АД^а

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90

Примечание: ^а — уровень АД до начала лечения.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 15

Пороговые значения для определения АГ при различных вариантах измерения АД

	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
В ЛПУ	140	90
СМАД	125-130	80
Днём	130-135	85
Ночью	120	70
СКАД	130-135	85

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, САД — систолическое артериальное давление, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

об “обычном” АД пациента и принять решение о начале медикаментозной терапии. Если повышение АД более значительное и сопровождается поражением органов-мишеней, другими факторами риска ССЗ или установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы/почек, требуются повторные измерения АД в более короткий период с целью принятия решения о начале терапии.

За.9.4. Офисное и клиническое измерение АД

Аускультативные или полуавтоматические сфигмоманометры должны быть сертифицированы и регулярно проверяться [441]. Предпочтительно измерять АД в области плеча манжетой, адаптированной к объёму руки пациента. При возможности полезными могут быть несколько регистраций АД, выполняемых автоматически, когда пациент находится в отдельной комнате.

Такие измерения повышают воспроизводимость и сопоставимость значений АД, полученных в кабинете врача, с теми, дневными значениями, которые были получены в ходе суточного мониторирования АД (СМАД) или при самоконтроле АД (СКАД) [442]. Автоматические тонометры не предназначены для измерения АД пациентам с ФП.

За.9.5. Внеофисный мониторинг АД

АД вне ЛПУ оценивается с помощью СМАД или СКАД; оно обычно ниже, чем офисное АД и разница, тем выше, чем выше офисное АД (табл. 15) [443].

Следует принимать во внимание следующие принципы:

(1) Процедура измерения АД должна быть доступно объяснена пациенту, следует предоставить инструкции в устной и письменной форме;

(2) При интерпретации результатов следует иметь ввиду, что воспроизводимость измерений АД высока для средних дневных/ночных значений и суточных значений, и ниже для более коротких периодов;

(3) СМАД и СКАД должны рассматриваться как взаимно дополняющие, а не альтернативные методы, т.к. предоставляют разную информацию о статусе АД и риске пациента;

(4) Необходимо сертифицировать и калибровать приборы, которые используются для измерений каждые 6 месяцев.

Данные СМАД и СКАД тесно связаны с прогнозом заболевания [444]. Ночные значения АД являются более сильным предиктором, чем дневные. Измерение АД вне ЛПУ полезно не только для пациентов до лечения, но и для пациентов, получающих терапию, для оценки эффективности лечения и повышения приверженности к терапии (табл. 16).

За.9.6. Диагностическое обследование у пациентов с АГ

Лабораторное обследование должно включать определение гемоглобина, глюкозы крови натощак (если обследование проводится не натощак, то HbA_{1c}), ХС, ХС-ЛПНП, ТГ, калия, мочевой кислоты, креатинина, подсчёт СКФ, ТТГ в постменопаузе. Анализ мочи должен включать определение отношения альбумин/креатинин, тест-полоску на белок и, при положительной тест-полоске, исследование осадка мочи и количественное определение протеинурии. Можно также рекомендовать ЭхоКГ и осмотр глазного дна. Рутинное определение дополнительных биомаркеров не рекомендуется.

За.9.7. Стратификация риска при АГ

Решение о начале фармакотерапии зависит не только от уровня АД, но также от общего ССР (Раздел 2). При этом даже субклиническое поражение органов-мишеней является предиктором сердечно-сосудистой смерти независимо от SCORE. В связи с этим для более точной оценки риска, рекомендуется выявление поражения органов-мишеней даже при умеренном риске по шкале SCORE (SCORE 1-4%) [445, 446]. ЭхоКГ более чувствительна, чем электро-

Таблица 16

Клинические показания для проведения СМАД и СКАД

Подозрение на гипертонию “белого халата” или маскированную АГ

- Высокое АД на приёме у врача без поражения органов-мишеней и с низким риском ССЗ.
- Нормальное АД на приёме у врача при поражении органов-мишеней или при высоком риске ССЗ.
- Значительная разница АД при измерении на одном/нескольких приёмах у врача.
- Автономная, постуральная, постпрандиальная, обусловленная дневным сном гипотензия или гипотензия после приёма препаратов гипотензия.
- Повышенное АД на приёме у врача либо подозрение на преэклампсию у беременной женщины.
- Определение истинной и ложной резистентной АГ.

Особые показания для проведения СМАД

- Значительная разница между АД на приёме и дома.
- Определение степени ночного снижения АД.
- Подозрение на ночную гипертензию или отсутствие ночного снижения АД (например, при СОАС, ХБП, СД).
- Определение вариабельности АД.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

кардиограмме, для диагностики ГЛЖ и прогнозирования ССР, и может применяться для более точного определения общего риска и назначения терапии [447]. Соотношение альбумин/креатинин >30 мг/г в моче является показателем субклинического поражения почек при АГ.

За.9.8. Кого лечить и когда начинать антигипертензивное лечение

Решение о начале антигипертензивной терапии зависит от уровня АД и общего ССР. Изменение образа жизни рекомендовано всем пациентам с высоко-нормальным уровнем АД и маскированной гипертонией. Раннее назначение медикаментозной терапии рекомендовано при АГ 3 степени вне зависимости от ССР [431]. Медикаментозное лечение чаще применяется при очень высоком ССР и также рекомендовано при высоком риске (Раздел 2.3.5) [431]. Медикаментозная терапия также может применяться при АГ 1-2 степени и низком или умеренном риске, если АД остается повышенным при нескольких визитах к врачу или при амбулаторных измерениях, несмотря на изменение образа жизни [447]. Однако, следует информировать пациентов о том, что для получения одного благоприятного результата в данном случае нужно пролечить большое количество больных, и учитывать желание пациента.

Изменение образа жизни и контроль АД рекомендованы для лечения АГ у молодых пациентов с изолированным умеренным повышением САД [448] и у лиц с высоким нормальным АД и низким/умеренным риском [447]. При гипертонии “белого халата” без

дополнительных факторов риска можно ограничиться рекомендациями по ЗОЖ и регулярными осмотрами врача. Медикаментозную терапию следует назначать при гипертонии “белого халата”, если у пациента выявлен высокий риск ССЗ в связи с метаболическими нарушениями, поражением органов-мишеней.

За.9.9. Как лечить

За.9.9.1. Рекомендации по ЗОЖ

Изменение образа жизни, контроль массы тела и регулярная ФА могут быть достаточными для пациентов с высоким нормальным АД и АГ 1 степени. Эти меры всегда следует рекомендовать и пациентам, получающим медикаментозную терапию, т.к. они могут помочь в снижении доз препаратов для достижения адекватного контроля АД. Специфичным для АГ изменением образа жизни является снижение потребления поваренной соли. Пациентам крайне трудно снижать содержание соли в пище, и следует рекомендовать по крайней мере избегать солёных продуктов питания и не досаливать пищу. Поскольку снижение АД при повышении потребления калия было достоверно установлено при изучении DASH-диеты (богатой фруктами, овощами и обезжиренными молочными продуктами со сниженным потреблением ХС, а также жиров в целом и насыщенных жиров), в целом следует рекомендовать пациентам с АГ есть больше фруктов и овощей и снизить потребление насыщенных жиров и ХС [447].

За.9.9.2. Антигипертензивные препараты

Во многих рандомизированных исследованиях, сравнивающих активную антигипертензивную терапию с плацебо и различные режимы терапии с использованием различных препаратов подтверждено, что: (1) основное преимущество антигипертензивного лечения состоит в снижении АД *per se*, и в основном не зависит от класса применяемых препаратов; и (2) тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид), ББ, антагонисты кальция, иАПФ и БРА могут адекватно снижать АД и уменьшать риск ССЗ и смерти от них [431, 432]. Таким образом, все эти препараты рекомендованы для начальной и поддерживающей терапии АГ в качестве монотерапии или в сочетании. При этом необходимо учитывать особенности для каждой группы антигипертензивных препаратов.

Позиция ББ как антигипертензивных препаратов выбора является спорной. В мета-анализе 147 рандомизированных исследований [431] сообщается, что ББ лишь незначительно уступают другим препаратам в профилактике инсульта (снижение на 17% по сравнению со снижением на 29% другими препаратами), но в той же степени, как и другие препараты, предотвращают развитие коронарных событий и СН, а также

Таблица 17

Препараты, рекомендованные
в отдельных клинических ситуациях

Состояние	Препараты
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	иАПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БРА
Дисфункция почек	иАПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой эффективно снижающий АД
ИМ в анамнезе	ББ, иАПФ, БРА
Стенокардия напряжения	ББ, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретики, ББ, иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Аневризма аорты	ББ
Профилактика ФП	БРА, иАПФ, ББ или антагонисты альдостерона
Контроль частоты при ФП	ББ, недигидропиридиновые антагонисты кальция
ХБП 5 ст. /протеинурия	иАПФ, БРА
ЗПА	иАПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилые)	Диуретик, антагонист кальция
Сахарный диабет	иАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Сокращения: АД — артериальное давление, ББ — бета-блокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, Диуретик — тиазид или тиазидоподобный, ЗПА — заболевания периферических артерий, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИСАГ — изолированная систолическая гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

высокой эффективностью при поражении определенных органов-мишеней (табл. 17) [447].

3а.9.9.3. Комбинированная терапия

Для контроля АД большинству пациентов необходима комбинированная терапия. Таким образом, следует считать рациональной стратегией добавление препарата другого класса, если первый препарат не отменяют по причине побочных эффектов или отсутствия какого-либо гипотензивного эффекта. Дополнительное снижение АД при сочетании препаратов двух различных классов примерно в пять раз больше, чем при удвоении дозы одного препарата [450]. Комбинированная терапия также может уменьшить побочные эффекты каждого из препаратов. Сочетание двух препаратов может также быть полезно в начале лечения, особенно у пациентов с (очень) высоким риском, требующих раннего эффективного контроля АД. В РКИ получены доказательства улучшения прогноза особенно для комбинации диуретика с иАПФ, БРА или антагонистом кальция [451].

Несмотря на полученные в исследованиях доказательства улучшения прогноза, сочетание ББ/диуре-

являются более эффективными у пациентов с недавно перенесенным коронарным событием. Тем не менее, поскольку ББ способствуют повышению веса, оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм липидов и повышают (по сравнению с другими препаратами) частоту возникновения новых случаев СД, эти препараты не следует назначать пациентам с множественными метаболическими факторами риска (ожирение, повышение содержания глюкозы в крови натощак). Однако, вышеуказанное может не относиться к вазодилатирующим ББ, таким, как карведилол и небиволол, которые либо не оказывают отрицательных метаболических эффектов, либо оказывают его в незначительной степени, а также реже, чем прочие ББ, вызывают СД.

Тиазидные диуретики также обладают отрицательными метаболическими эффектами, повышая риск развития СД, особенно в высоких дозах. Тиазидные диуретики часто назначались в сочетании с ББ в исследованиях, где показано относительное величине новых случаев диабета.

иАПФ и БРА особенно эффективно уменьшают ГЛЖ, снижают микроальбуминурию и протеинурию, сохраняют почечную функцию и отдалают развитие конечной стадии почечной недостаточности.

Доказательств преимущества других классов препаратов значительно меньше. Альфа1 — блокаторы, препараты центрального действия (агонисты альфа-адренорецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов), ингибиторы альдостерона и ингибитор ренина алискирен эффективно снижают АД. Тем не менее, отсутствуют данные о положительном влиянии этих препаратов на конечные точки. Все эти препараты часто применяются как дополнительные в исследованиях, где показан их протективный эффект в отношении ССЗ, и поэтому они могут применяться в комбинированных схемах (см. ниже).

Преимущество имеют препараты, обеспечивающие 24 часовой контроль АД. Упрощение схемы терапии улучшает приверженность к лечению и эффективный 24 часовой контроль АД оказывает положительное влияние на прогноз. Препараты длительного действия также минимизируют вариабельность АД, что предупреждает поражения органов-мишеней и снижает риск развития ССС.

Составить универсальный алгоритм применения антигипертензивных препаратов для всех случаев невозможно. Не получено данных о том, что возраст и пол могут влиять на выбор препарата (за исключением того, что иАПФ и БРА у женщин детородного возраста должны применяться с осторожностью в связи с возможным тератогенным эффектом) [449]. Некоторые препараты являются препаратами выбора в определенных клинических ситуациях, потому что они использовались в исследованиях, включавших пациентов с этими состояниями, либо в связи с более

тик способствует развитию СД, и поэтому его следует избегать, если его применение не требуется по другим показаниям. Комбинировать иАПФ и БРА не рекомендуется [452]. Специфические преимущества этой комбинации при нефропатии с протеинурией (из-за выраженного антипротеинурического эффекта) требуют подтверждения в исследованиях. При совместном применении иАПФ и БРА необходим тщательный мониторинг пациента.

У 15-20% пациентов с АГ для контроля АД необходимо сочетание трёх препаратов. В таком случае следует отдавать предпочтение фиксированным дозам трех препаратов в одной таблетке, так как снижение количества таблеток повышает приверженность к терапии, которая у пациентов с АГ невысока. Наиболее рациональным кажется сочетание БРА, антагониста кальция и диуретика в эффективных дозах.

3а.9.10. Целевые значения АД

Очень мало РКИ, сравнивающих достижение разных целевых значений АД. Поэтому рекомендации по целевым значениям АД основаны на наблюдательных исследованиях и ретроспективном анализе РКИ, сравнивавших разные режимы лечения и сообщающих о достигнутых уровнях АД.

Существует достаточно доказательств для достижения целевого снижения САД до <140 мм рт.ст. и ДАД до <90 мм рт.ст. у непожилых пациентов с АГ. Вместе с тем, в рандомизированных исследованиях не изучалась целесообразность снижения САД до <140 мм рт.ст. у лиц пожилого возраста.

Для большинства пациентов рекомендуется достижение целевого ДАД <90 мм рт.ст., для пациентов же с СД уровень ДАД может быть <85 мм рт.ст. Тем не менее уровень ДАД в пределах 80-85 мм рт.ст. следует считать безопасным и хорошо переносимым [396, 397]. В ретроспективных анализах крупномасштабных исследований (например, ONTARGET, INVEST и VALUE), несмотря на недостатки, обусловленные сравнением нерандомизированных групп, показано, что, по крайней мере, у пациентов с АГ высокого риска нет пользы от снижения САД до <130 мм рт.ст., кроме, вероятно, случаев, где высок риск инсульта. Нельзя исключить феномена J-кривой при снижении САД до <130 мм рт.ст. [447], в большей степени у пожилых слабых больных или пациентов с выраженным атеросклерозом.

Публикация предварительных результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), в котором проводилось сравнение пользы от антигипертензивной терапии до целевого АД <120 мм рт.ст. с терапией до целевого АД <140 мм рт.ст. поставила под сомнение целевые значения АД, рекомендованные для пациентов без СД, имеющих высокий риск [435]. Ослабленные пожилые пациенты были представлены в исследовании в недостаточном количестве. Достижение целевого АД <120 мм

рт.ст. в сравнении с целевым АД <140 мм рт.ст. (в первый год в среднем, 121 мм рт.ст. и 136 мм рт.ст., соответственно) привело к более низкой частоте фатальных и нефатальных ССС и смерти от всех причин. В то же время, при целевом АД <120 мм рт.ст. серьёзные побочные эффекты антигипертензивной терапии, гипотензия, обморок, электролитные нарушения, острая почечная недостаточность (но не падения с травматизацией) наблюдались значительно чаще. Исследование было открытым и проводилось в условиях, близких к стандартному лечению с частыми визитами к врачу, что позволило регулировать терапию при развитии серьёзных побочных эффектов и таким образом минимизировать риск нежелательных событий. Распространение результатов исследования SPRINT на пациентов с СД и ослабленных пожилых больных проблематично.

На основании современных данных целесообразно рекомендовать всем пациентам с АГ снижение САД/ДАД до 130-139/80-85 мм рт.ст. и, вероятно, ближе к нижним значениям этого интервала.

3а.9.11. АГ в отдельных клинических ситуациях

3а.9.11.1. СД

Раздел 3а.8.4.

3а.9.11.2. АГ у пожилых

В крупном мета-анализе подтверждена высокая эффективность лечения пожилых пациентов с АГ. При этом польза от лечения у пациентов старше 65 лет не меньше, чем у молодых пациентов.

Имеются убедительные данные о том, что пациентам старше 60 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. нужно снижать САД до 140-150 мм рт.ст. Однако у неослабленных пациентов в возрасте <80 лет возможна антигипертензивная терапия при САД ≥ 140 мм рт.ст. с целевым САД 140 мм рт.ст. при хорошей переносимости лечения.

В настоящее время доступны результаты исследования с конечными точками, которые показывают, что антигипертензивное лечение эффективно для пациентов в возрасте ≥ 80 лет. Поскольку пациенты в исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) были относительно здоровы, степень, в которой данные HYVET можно экстраполировать на ослабленных людей этого возраста, неясна. Если пациенты в возрасте >80 лет с уровнем АД до терапии ≥ 160 мм рт.ст. находятся в хорошей физической и умственной форме, рекомендовано снижать САД до 140-150 мм рт.ст. [436]. Решение о начале лечения следует принимать индивидуально, и пациенты всегда должны находиться под медицинским наблюдением с измерением АД также в положении стоя. У ослабленных пожилых пациентов рекомендовано с осторожностью проводить антигипертензивную терапию и принимать решения на основании клинических эффектов лечения.

За.9.12. Резистентная гипертензия

Гипертензия считается резистентной к терапии, если, несмотря на рекомендации по ЗОЖ и применение диуретика в сочетании с двумя антигипертензивными препаратами из других классов (но, не обязательно включая антагонист альдостерона) в адекватных дозах САД и ДАД остаются на уровне >140 мм рт.ст. и >90 мм рт.ст., соответственно. В зависимости от особенностей популяции и уровня скрининга распространенность резистентной гипертензии составляет от 5 до 30% всех случаев с АГ. В целом, распространенность, вероятно, составляет $<10\%$. Резистентная гипертензия ассоциирована с высоким риском ССС и почечных осложнений [453]. Для подтверждения истинно резистентной гипертензии, следует исключить следующие факторы: отсутствие приверженности к терапии, гипертензию “белого халата”, повышенное потребление поваренной соли или алкоголя, применение препаратов с прессорным эффектом, употребление наркотиков, вторичную гипертензию. При резистентной гипертензии следует проверить, оказывают ли препараты, которые принимает пациент, какой-либо гипотензивный эффект и отменить их, если такой эффект минимален либо отсутствует. При отсутствии противопоказаний (СКФ <45 мл/мин/м² и/или калий $>4,5$ ммоль/л для антагонистов альдостерона) четвертым или пятым препаратом следует назначать антагонисты альдостерона, амилорид или альфа1-блокатор доксазозин.

В случае неэффективности лечения (т.е. резистентная гипертензия) следует направить пациента на приём к специалистам. Инвазивный подход может применяться только для случаев истинной резистентной гипертензии со значениями САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст., полученными в ЛПУ и повышении АД, подтвержденном результатами СМАД.

За.9.13. Продолжительность лечения и наблюдение

Обычно антигипертензивное лечение проводится пожизненно. При отмене препаратов у пациента с гипертензией АД обычно возвращается к уровню, который был до лечения. В некоторых случаях при достижении длительного эффективного контроля АД бывает возможным снижение количества и/или дозы препаратов. Чаще это происходит, когда пациент начинает вести ЗОЖ. Снижение интенсивности терапии должно проводиться постепенно и под тщательным контролем, т.к. существует риск возвращения АГ.

Наблюдение за пациентами с АГ должно проводиться командой специалистов, состоящей из врачей, среднего медицинского персонала, провизоров. В Европе организация наблюдения за пациентами сильно варьирует. В некоторых странах основную роль берут на себя врачи, в других — важное значение имеют высокообразованные и хорошо обученные медицинские сестры. При достижении целевых значений АД

достаточно наблюдать пациента один раз в несколько месяцев. Нет разницы между контролем АД каждые 3 мес. и каждые 6 мес. Антигипертензивное лечение приводит к снижению заболеваемости ССЗ и смертности от ССС путём регрессирования бессимптомного поражения органов-мишеней [454]. При этом анализ экономической эффективности от лечения, вследствие динамики поражения органов-мишеней во время наблюдения, до сих пор не проведен [447].

Невыясненные вопросы

- Необходимость медикаментозной терапии при гипертензии “белого халата”
- Стоит ли начинать медикаментозную терапию при высоком нормальном АД и когда ее начинать.
- Оптимальные значения АД на приеме у врача (т.е. наиболее безопасные и благоприятные для пациента), к которым следует стремиться при лечении пациентов в разных демографических и клинических ситуациях.
- Оптимальные целевые значения АД вне кабинета врача (дома, амбулаторно), и должна ли эффективность лечения базироваться на достижении оптимального амбулаторного уровня АД или на уровнях АД на приеме врача.

За.10. Анти тромботическая терапия

Ключевые положения

- Анти тромботическая терапия не рекомендуется пациентам, не имеющим ССЗ, в связи с повышенным риском большого кровотечения.

Рекомендации по анти тромботической терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
При ОКС в течение 12 мес. рекомендована двойная анти тромботическая терапия ингибитором P2Y ₁₂ и аспирином, при отсутствии противопоказаний, таких, как высокий риск кровотечений.	I	A	455-457
Назначение ингибитора P2Y ₁₂ на 3-6 мес. после установки стента с лекарственным покрытием может рассматриваться у пациентов с высоким вероятным риском кровотечений.	IIb	A	458-461
Назначение двойной анти тромботической терапии ингибитором P2Y ₁₂ и аспирином на срок больше, чем один год, может рассматриваться после тщательного определения ишемических исков и риска кровотечений у пациента.	IIb	A	462, 463
В хронической стадии после ИМ (>12 мес.) рекомендован аспирин.	I	A	464
При некардиоэмболическом ишемическом церебральном событии (инсульте/ТИА) рекомендована вторичная профилактика: монотерапия аспирином, либо дипиридамолом с аспирином, либо монотерапия клопидогрелем.	I	A	465-467

Прасургел не рекомендован при стабильной ИБС.	III	C	463
Тикагрелор не рекомендован при стабильной ИБС без ОКС в анамнезе.	III	C	463
При некардиоэмболических церебральных ишемических событиях антикоагуляция не рекомендуется.	III	B	468, 469
Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется пациентам без ССЗ в связи с повышенным риском развития серьезных кровотечений.	III	B	464

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

За. 10.1. Антитромбоцитарная терапия у пациентов без ССЗ

Эффективность аспирина при первичной профилактики (у пациентов без установленных ССЗ или цереброваскулярной патологии) изучалась при длительном его применении (в сравнении с группой контроля) в систематическом обзоре шести клинических исследований, включавших 95000 пациентов. Исследователями Antithrombotic Trialists Collaboration было установлено снижение риска серьезных сосудистых событий с 0,57% до 0,51% в год [464]. Отмечено увеличение частоты развития больших желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений на 0,03% в год. При назначении аспирина риск сосудистой смертности не изменился. В недавнем японском исследовании [470] пациенты в возрасте 60–85 лет с АГ, дислипидемией или СД, были рандомизированы в группы лечения аспирином в дозе 100 мг либо плацебо. Кумулятивная частота первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин) за 5 лет исследования между группами значимо не различалась, но терапия аспирином значимо повышала риск экстракраниальных кровотечений, требовавших переливания крови или госпитализации ($P < 0,004$). В исследовании CHARISMA (High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance) применение клопидогреля с аспирином у пациентов со множественными факторами риска в сравнении с монотерапией аспирином не продемонстрировало достоверной эффективности [471]. В течение ближайших пяти лет ожидаются результаты четырех больших исследований по первичной профилактике — двух у пациентов с СД [472, 473], одному у пожилых пациентов [474] и у лиц со средним ССР [475].

За. 10.2. Антитромбоцитарная терапия у больных с ССЗ или цереброваскулярными заболеваниями

В острой стадии церебральной ишемии применение аспирина снижает риск развития новых сосудистых событий в течение 2–4 нед., предотвращая четыре

повторных инсульта и пять случаев сосудистой смерти на 1000 пациентов, получающих лечение [476].

Назначение двойной антиагрегантной терапии в течение 12 мес. после эпизода ОКС является стандартом терапии, основанным на результатах исследований CURE [455], TRITON [456], и PLATO [457]. При этом нет клинических исследований в пользу применения прасургрела и тикагрелора при стабильной ИБС.

Наиболее изученным препаратом для длительной вторичной профилактики после перенесенного ИМ, инсульта или ЗПА является аспирин. Проведенный рабочей группой Antithrombotic Trialists' Collaboration мета-анализ 16 клинических исследований, включавших 17000 пациентов [464], выявил развитие серьезных сосудистых событий у 6,7% пациентов в год при применении аспирина по сравнению с 8,2% пациентов в год в группе контроля. Риск развития обширного инсульта составил 2,08% в год против 2,59% в группе контроля ($P < 0,002$), коронарных событий 4,3% в год против 5,3% в группе контроля ($P < 0,0001$). Применение аспирина ассоциировалось с 10% снижением общей смертности и достоверным увеличением числа больших кровотечений. Тем не менее, клиническая польза аспирина превышала риск развития кровотечения.

При ИМ, инсульте или ЗПА в анамнезе клопидогрел показал несколько большую эффективность по сравнению с аспирином; частота серьезных сосудистых событий составила 5,32% в год для клопидогрела против 5,83% для аспирина ($P < 0,043$). Частота кровотечений была несколько выше при применении аспирина [477].

Добавление аспирина к клопидогрелу у пациентов высокого риска, недавно перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, было ассоциировано с незначимыми различиями в снижении частоты серьезных сосудистых осложнений. При этом, риск больших или угрожающих жизни кровотечений значительно увеличился при добавлении аспирина [478].

С другой стороны, результаты исследования CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) показали, что комбинация клопидогрел+аспирин снижала 90-дневный риск инсульта без повышения частоты кровотечений в сравнении с монотерапией аспирином у 5170 пациентов из Китая. Пациенты были рандомизированы в течение 24 ч после начала симптомов небольшого инсульта или транзиторной ишемической атаки в группы для лечения комбинацией клопидогрел+аспирин либо монотерапией аспирином [479].

У пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт, двойная антитромбоцитарная терапия дипиридамолом+аспирин оказалась более эффективной, чем монотерапия аспирином [465]. Эффект от применения антагонистов витамина К *per os* у таких пациентов не превосходил эффект от при-

менения аспирина и был связан с более высоким риском кровотечений [468, 469].

У пациентов с ишемическим инсультом прямое сравнение комбинации дипиридамола + аспирин с монотерапией клопидогрелем [466] показало одинаковую частоту развития повторных инсультов, в том числе, геморрагических. В группе дипиридамола + аспирин частота развития больших геморрагических осложнений была выше (4,1% против 3,6%).

Ворапаракс — новый антитромбоцитарный препарат, селективно ингибирующий клеточный эффект тромбина путём антагонизма PAR-1. У 26449 пациентов с ИМ, ишемическим инсультом или ЗПА в анамнезе общая первичная комбинированная конечная точка — сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульта — значительно снизилась при применении ворапаракса в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией, но вырос риск умеренного или тяжелого кровотечения [480]. Ворапаракс не может быть систематически рекомендован пациентам со стабильными заболеваниями атеросклеротического генеза.

Пробелы доказательной базы

- Опыт применения новых антитромбоцитарных препаратов при стабильной ИБС недостаточен. Также недостаточно опыта совместного применения новых антитромбоцитарных препаратов с антикоагулянтами.

За.11. Приверженность к терапии

Ключевые положения

- У пациентов с высоким ССР и ССЗ отмечается низкая приверженность к терапии.
- Для улучшения приверженности к терапии эффективен ряд вмешательств.
- Полипиллы могут повысить приверженность к терапии и улучшить контроль факторов ССР.

Рекомендации по повышению приверженности к терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано упрощение режима терапии до максимально допустимого уровня с повторным мониторингом и обратной связью с пациентом. При стойком невыполнении назначений рекомендовано проведение бесед и семинаров или курс поведенческой терапии.	I	A	481
Врачу рекомендовано оценить приверженность к терапии и определить причины несоблюдения назначений для планирования последующего лечения.	I	C	482-484
Для повышения приверженности можно рассматривать применение полипилл и комбинированной терапии.	IIb	B	485, 486

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Приверженность к терапии пациентов группы высокого риска, а также пациентов с ССЗ является низкой, что приводит к более частым неблагоприятным исходам и большим денежным затратам на оказание медицинской помощи [487]. Через месяц после перенесенного ОИМ 25-30% пациентов прекращают прием как минимум одного препарата и со временем приверженность ещё больше снижается. Через год после ОИМ только 50% пациентов постоянно принимают статины, ББ или антигипертензивную терапию [483, 484]. Существует множество причин снижения приверженности к лечению (таблица F в Web приложении) [483].

Снижение приверженности, вызванное стоимостью препаратов, является важной проблемой для систем здравоохранения многих стран. Например, среди американских ветеранов зафиксировано снижение приверженности к приёму липидснижающих препаратов в связи с увеличением долевых доплат страховым компаниям [488]. Депрессия также увеличивает вдвое риск снижения приверженности независимо от других факторов [489]. Как правило, нельзя выделить одну причину низкой приверженности, все они тесно взаимосвязаны. Например, назначение сложных схем лечения может быть показано лицам, страдающим хроническими заболеваниями или при множественных факторах риска. Подобная ситуация возлагает большую ответственность на врача, которому необходимо дать четкие рекомендации при назначении терапии и осуществлять наблюдение за пациентом [484]. Часто врач не объясняет ключевые моменты в использовании препарата (например, возможные побочные эффекты, длительность приёма, частоту или временные интервалы приёма) [490]. Таким образом, необходимо проводить подготовку врачей для выявления факторов риска низкой приверженности и способы ее повышения.

Существуют способы, эффективно повышающие приверженность к терапии при хронических состояниях [481]. Одно только снижение дозы препарата привело к выраженному повышению приверженности. Прочие мероприятия — постоянный мониторинг и обратная связь, многократные семинары и сочетанные поведенческие вмешательства — показали эффект от незначительного до выраженного [481]. В случае необходимости контроля АД, общего ХС и уровней ХС-ЛПНП взаимодействие с фармацевтом или терапия, осуществляемая по рекомендации фармацевта, была более эффективна, чем стандартная терапия [491]. Знание величины кальцификации коронарных артерий пациентом может улучшить его понимание риска и приверженность к терапии [492].

В клинической практике врачу следует оценить приверженность к терапии, определить возможные причины для несоблюдения назначений и улучшить приверженность, используя следующие принципы:

- Четко объяснить пользу и возможные побочные эффекты препарата, длительность приема, частоту и временные интервалы приема.

- Принимать во внимание привычки и предпочтения пациента (совместное принятие решения).

- Максимально упростить режим терапии.

- В комфортном стиле расспросить пациента о том, какой эффект препарат оказывает на него и обсудить возможные причины несоблюдения режима терапии (например, побочные эффекты или переживания, связанные с приемом препарата).

- Осуществлять регулярный мониторинг и обратную связь с пациентом.

- При необходимости и возможности познакомить пациента с фармацевтом и средним медицинским персоналом.

- В случае постоянного несоблюдения назначений предложить пациенту курс поведенческой терапии (например, курс для пациентов после реваскуляризации миокарда, который проводится при отделении реабилитации).

За.11.1. Полипиллы

Более десяти лет назад Wald и Law подсчитали эффективность и побочные эффекты комбинации фиксированных доз препаратов на основании опубликованных исследований и предположили, что фиксированная комбинация статина, антигипертензивного препарата, аспирина и фолиевой кислоты потенциально может снизить ССЗ на 80% у пациентов в возрасте старше 55 лет [493].

Недавний систематический обзор и мета-анализ [485] подводит итоги девяти РКИ (n=7047) по фиксированным комбинациям, которые проводились на пациентах высокого риска с целью оценки динамики высокого ССР и приверженности к лечению. Однако, изучаемые фиксированные комбинации были таблетками с разным составом и дозировкой, хотя все они содержали статин и, по крайней мере, один антигипертензивный препарат. При этом использовались разные варианты сравнения: плацебо, “обычная терапия”, монотерапия. Не было найдено убедительных доказательств превосходства или рисков, связанных с применением фиксированных комбинаций в плане смертности от всех причин или ССС. Применение фиксированных комбинаций повысило приверженность (данные только одного исследования) по сравнению с применением нескольких препаратов на 33% (95% ДИ 26%, 41%), по сравнению с обычной терапией.

В другом международном исследовании, не вошедшем в предыдущий мета-анализ, 695 пациентов с ИБС были рандомизированы для оценки действия полипиллы (фиксированная комбинация доз аспирина, симвастатина и рамиприла) по сравнению с отдельным применением трех препаратов. Спустя

9 мес. наблюдения установлено, что полипиллы повысили приверженность к терапии, по сравнению с применением отдельных препаратов (приверженность 63% против 52%; P=0,006) [486].

Полипиллы не должны применяться изолированно, а должны быть частью общей стратегии профилактики ССЗ, включающей мероприятия по снижению распространенности табакокурения, повышению ФА и популяризации здоровой диеты [494]. При этом, побочный эффект, развившийся из-за какого-либо компонента фиксированной комбинации, не может быть скорректирован отдельно и может снизить приверженность в целом. Пока не будут получены результаты проводимых в настоящее время исследований с конечными точками в виде больших ССЗ, полипиллы не могут быть рекомендованы для профилактики ССЗ и не могут назначаться всем пациентам.

Пробелы доказательной базы

- Недостаточно данных о том, какие способы повышения приверженности являются наиболее эффективными и у кого (молодые-пожилые, мужчины-женщины, низкий-высокий социально-экономический статус).

- Неясно, можно ли применять полипиллы в качестве глобальной стратегии снижения ССЗ.

3б. Как вмешаться на индивидуальном уровне: специфическое для заболевания вмешательство — ФП, ИБС, ХСН, цереброваскулярная болезнь, ЗПА (Web приложение)

3с. Стратегия вмешательства на популяционном уровне

3с.1. Введение (пропаганда здорового образа жизни)

Подход, который используется при вмешательстве на популяционном уровне, основан на парадигме Джеффри Роуза: небольшие изменения в риске заболевания (или факторе риска) во всей популяции неуклонно приводят к более вырвженному снижению заболеваемости, чем при большем сдвиге в факторах риска у лиц с высоким риском. Этот популяционный подход имеет дополнительные преимущества: он обуславливает сердечно-сосудистое здоровье на протяжении всей жизни и приводит к более равномерному уровню здоровья в популяции.

Поведение человека реализуется в среде с иерархическими уровнями, которые включают в себя индивидуальный выбор, влияние семьи, культуру и этническую группу, место работы, здравоохранение и политику на государственном и глобальном уровнях (например, политика ЕС и соглашения о международной торговле). Цель этого раздела — предоставить заинтересованным сторонам научно обоснованные предложения для наиболее эффективных

вмешательств для снижения риска ССЗ, которые могут быть реализованы на групповом, общественном, региональном, национальном или глобальном уровнях. Специалисты здравоохранения играют важную роль в пропаганде имеющих доказательную базу мероприятий на популяционном уровне.

В качестве инструментов предлагаются такие стратегии, как “подталкивание” (мягкое нажатие) и “по умолчанию”. Изменяя условия так, чтобы пациент принимал правильные решения по умолчанию, можно подтолкнуть его в здоровом направлении. Задача, как для национальных, так и для местных властей — создать социальную среду, обеспечивающую условия для ЗОЖ “по умолчанию”.

Представленные здесь данные основаны на недавних всесторонних обзорах [311, 495-497] и отдельных исследованиях, в которых суммируется “совокупность доказательств”. Редко можно использовать РКИ для оценки вмешательств на уровне населения (в отличие от вмешательств на индивидуальном уровне). КПП решил последовать определению “уровня доказательности” для популяционных подходов. Таким образом, последовательные результаты нескольких высококачественных исследований были

сочтены достаточным обоснованием для серьезных рекомендаций.

Зс.2. Популяционный подход к диете

Ключевые положения

- Структурные меры, такие как переформулировка названия продукта, ограничения на маркетинг и налоги на “нездоровые” продукты питания, субсидирование затрат на более здоровую пищу и удобную маркировку пищевых продуктов, увеличат выбор здоровой пищи.

- Здоровая среда в обществе, в школах и на рабочих местах будет стимулировать ЗОЖ.

Многие страны ЕС признают пользу для здоровья, связанную с уменьшением калорийности, содержания соли и сахара и замещения транс- и насыщенных жиров ненасыщенными жирами в продуктах питания и напитках [311, 495, 498]. Это привело к успешному сокращению содержания транс-жиров [499] и соли [495, 499-501] в продуктах питания. Последнее, вероятно, приведет к снижению АД [501]. Обязательные верхние границы содержания вышеуказанных веществ в продуктах питания, согласованные внутри ЕС, обеспечат равную защиту всех потребителей в ЕС [498].

Рекомендации по диете на популяционном уровне

	Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Правительственные ограничения и распоряжения	Необходимо в законодательном порядке ограничить калорийность в продуктах питания и напитках, количество поваренной соли и насыщенных жиров, (добавленного) сахара и уменьшить размер порций.	I	B	[311, 495, 496, 498-501]
	Не рекомендовано использовать промышленно произведенные транс-жиры.	I	A	[316]
	Необходимо способствовать слаженной совместной политике и активностям (локальных) правительств, неправительственных организаций, пищевой индустрии, розничной торговли, служб общественного питания, школ, рабочих мест и прочих участников рынка по популяризации здоровой диеты и профилактике избыточного веса.	I	C	[498, 502]
	Следует в законодательном порядке ограничить направленную на детей рекламу продуктов питания, богатых жирами, сахаром и/или поваренной солью, нездоровых продуктов питания, фаст-фуда, безалкогольных напитков, богатых сахаром и алкогольных напитков (по телевидению, в интернете, в социальных сетях и на упаковках продуктов).	I	C	[503, 504]
СМИ и образование	Следует рассмотреть возможность переформулировать названия продуктов питания и сопроводить продажу продуктов образовательной кампанией для создания среди потребителей осведомленности по поводу состава продуктов.	Ila	C	[505, 506]
Упаковка и информация	Рекомендуется обязательная упрощенная маркировка на лицевой стороне упаковки продуктов питания.	I	C	[311, 496, 506]
	Следует рассмотреть возможность независимых и согласованно сформулированных критериев состава продуктов, поощряющих здоровое питание, и логотипов на лицевой части упаковки (фразы по типу “здоровый выбор”, брелки или подсветка на упаковке).	Ila	C	[311, 506]
	Следует рассмотреть возможность обязательного указания пищевой ценности предварительно не упакованных продуктов питания, в том числе, в ресторанах, больницах и на рабочих местах.	Ila	C	[311, 495, 507, 508]
Экономическое стимулирование	Рекомендовано проводить ценовую политику и политику субсидирования для пропаганды более здоровых продуктов питания и напитков.	I	B	[311, 495, 507, 508]
	Следует ввести налоги на продукты питания и напитки, богатые сахаром и насыщенными жирами, а также на алкогольные напитки.	I	B	[311, 495, 507, 508]

Школы	Многокомпонентная последовательная и слаженная политика рекомендована в школах, дошкольных учреждениях и детских садах с целью пропаганды здорового питания.	I	B	[311, 495, 502, 504]
	Следует обеспечить доступность свежей питьевой воды и продуктов здорового питания в школах и автоматах для продажи закусок.	I	B	[311, 495, 504]
Места работы	Рекомендовано проводить последовательную и слаженную образовательную политику на тему здоровья и правильного питания во всех учреждениях с целью повышения заботы работников о своем здоровье.	I	B	[311, 495, 496, 509]
	Следует рассмотреть возможность повышения количества чистой питьевой воды и продуктов питания хорошего качества на рабочих местах и в аппаратах по продаже закусок.	Ila	C	[311, 496]
Общественные места	Следует рассмотреть регулирование мест и плотности расположения закусовых быстрого питания, торговых точек по продаже алкоголя и прочих мест общественного питания.	Ila	C	[495-497]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Диета является мощным определяющим фактором ожирения, АГ, дислипидемии, СД и сердечно-сосудистого здоровья. После изменений в диете на популяционном уровне можно наблюдать быстрое сокращение числа ССС [497, 510]. Заинтересованные стороны, в том числе специалисты в области здравоохранения, несут общую ответственность за популяционные подходы к диете, и могут содействовать здоровому питанию и окружающей среде [495, 498] (рис. L в Web приложении [504]).

Правительства могут содействовать общенациональному сотрудничеству между (местными) правительствами, неправительственными организациями (НПО), пищевой промышленностью, розничной торговлей, общественным питанием, школами, местами работы и другими заинтересованными сторонами. Проект французского ансамбля *Prévenons l'Obésité des En-fants* (EPODE) является примером сотрудничества с участием многих заинтересованных сторон, которое может помочь уменьшить степень ожирения у детей [502]. Этот проект осуществляется в Бельгии, Испании, Нидерландах, Греции и Австралии.

Обучающие программы и мероприятия в средствах массовой информации могут привести к сокращению детского ожирения (например, к ограничению воздействия рекламы “нездоровых” продуктов на детей) [311, 495, 497, 502, 503]. В 2013г Европейская сеть сердца (ЕНН) опубликовала отчет, обобщающий последние разработки в отношении продажи нездоровой пищи детям [504]. Эффективными могут быть сопровождающие кампании по информированию потребителей о здоровых продуктах [505] и маркировка пищевых продуктов. Потребители понимают различные системы маркировки и их использование, что оказывает положительное влияние на продажи [506]. ЕНН призывает к упрощенной цветовой кодировке, фронтальной схеме, указывающей высокий, средний и низкий уровни нутриентов [311, 495, 497]. Эта схема может быть применена ко всем продуктам

питания и к определенным ресторанам [311]. Маркировка также стимулирует переформулировку названий пищевых продуктов [504] и, следовательно, она может улучшить потребление диетических продуктов и уменьшить распространенность хронических болезней, связанных с питанием.

Стратегии ценообразования могут привести к снижению продаж “нездоровой” пищи и увеличению продаж фруктов и овощей. Исследования с моделированием показали, что налоги на продукты питания могут улучшить калорийность и состав пищи, ИМТ и общий уровень здоровья [495, 507, 508]. Все большее число стран вводит налоги на “нездоровые” продукты и напитки (например, налог на жиры в Дании (вызвал сокращение потребления на 10-15%, теперь налог отменен) и налог на фаст-фуд в Венгрии (продажи сократились на 27%)) [504].

Необходимо учитывать сбалансированные экономические стимулы: субсидии и налоги для противодействия любому несбалансированному воздействию на социально обездоленные слои населения.

Для борьбы с ожирением, в каждой школе и на рабочих местах должна проводиться политика, способствующая здоровой окружающей среде и обеспечивающая здоровое питание [495, 504]. В идеале, санитарное просвещение должно быть частью школьной учебной программы. Изменение диеты на рабочих местах само по себе и в сочетании с просвещением в области здорового питания или изменениями в окружающей среде показали улучшение в потреблении фруктов и овощей и/или жиров [509].

Необходимо планировать местоположение и плотность пунктов быстрого питания и лёгкий доступ к супермаркетам, особенно в социально неблагополучных районах [495-497].

Невыясненные вопросы

- Научные данные о влиянии политики в области пищевых продуктов и питания на результативные показатели, такие как потребление пищи и сердечно-сосудистое здоровье, в основном отсутствуют.

• Исследования экономической эффективности влияния различных вариантов политики также ограничены.

Зс.3. Популяционные подходы к физической активности

Ключевые положения

- Сидячий образ жизни и недостаточная ФА затрагивают более половины населения во всем мире.
- Регулярная ФА рекомендуется всем мужчинам и женщинам как постоянная часть образа жизни (умеренная нагрузка не менее 150 мин/нед., активная

нагрузка не менее 75 мин в неделю либо их комбинация с эквивалентной нагрузкой). Любая деятельность лучше, чем ничего, и лучше быть более активным, чем менее активным.

- Мероприятия на уровне населения эффективны в пропаганде ФА.
- Воспитание привычки к ФА должно начинаться в дошкольном учреждении/детском саду.
- Ежедневная ФА в школе должна составлять не менее 30 мин, предпочтительно 60 мин.
- Проживание в благополучном районе и безопасная обстановка усиливают и поощряют ФА в повседневной жизни.

Рекомендации по повышению ФА на популяционном уровне

	Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Правительственные ограничения и законы	Рекомендуется учитывать возможность ФА при планировании новых участков озеленения/зданий или городов.	I	C	[311, 511-513]
СМИ и образование. См. также Раздел Зс.2 для комплексных вмешательств	Для пропаганды ФА можно рассматривать постоянные целенаправленные медийные и образовательные кампании с использованием нескольких режимов работы с мультимедиа (например, приложений, плакатов и вывесок). Должны быть рассмотрены краткосрочные общественные образовательные программы и портативные устройства, пропагандирующие здоровое поведение, такие как ходьба.	IIb	C	[496]
Этикетка и информация	Необходимо устанавливать указатели для поощрения использования лестниц, а не лифта. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении врачами, особенно врачами общей практики, физических упражнений для укрепления здоровья, по аналогии с назначением лекарств.	IIa	B	[516, 517]
		IIa	C	[517, 518]
Экономическое стимулирование	Увеличение налогов на топливо (бензин) следует рассматривать в целях увеличения использования активного транспорта, в том числе для поездки на работу. Можно рассмотреть вопрос снижения налогов для лиц, приобретающих спортивное оборудование или членство в спортивных организациях. Устойчивые индивидуальные финансовые стимулы могут рассматриваться для повышения активности / физической подготовки или снижения веса.	IIa	C	[512, 518]
		IIb	C	512, 518
	Могут быть рассмотрены стимулы к сокращению налогов для работодателей, которые предлагают работникам комплексные оздоровительные программы с питанием, ФА и помощью в отказе от курения/профилактику курения.	IIb	C	[512, 518]
Школы. См. также Раздел Зс.2 для комплексных вмешательств	Рекомендуется увеличить доступность и разнообразие школьных игровых площадок и оборудования для физкультуры и спорта. Следует рассмотреть возможность регулярных перерывов для физической нагрузки в классе во время академических занятий. Следует рассмотреть вопрос об увеличении возможностей активного транспорта по дороге в школу, например, прогулочная школьная автобусная программа с контролируемыми пешеходными маршрутами в школу и из школы для обеспечения безопасности. Можно рассмотреть увеличение количества и продолжительности занятий физкультурой с пересмотренным учебным планом для осуществления, по меньшей мере, умеренной ФА и увеличение числа подготовленных учителей по физкультуре и спорту.	I	C	[512, 519]
		IIa	B	[511]
		IIa	C	[512, 514]
		IIb	B	[511, 513]
Места работы. См. также Раздел Зс.2 для комплексных вмешательств	Должны рассматриваться всесторонние оздоровительные программы на рабочих местах, учитывающие питание и ФА. Следует рассмотреть структурированные программы на рабочих местах, которые поощряют ФА и обеспечивают определенное время для ФА в рабочие часы. Следует рассмотреть возможность улучшения доступа к лестничным пролетам и их привлекательности, возможно в сочетании со специальными лифтами, которые пропускают некоторые этажи. Следует рассмотреть вопрос о содействии созданию фитнес-центров на рабочем месте.	IIa	B	[512, 520-522]
		IIa	C	
		IIa	C	[517]

Общественные места	Медицинским работникам следует поднимать вопрос о ФА на каждом приеме и добавять запись о ФА к осмотру пациента. Кроме того, следует мотивировать пациента и поощрять ФА.	Ila	C	[512, 520]
	Следует рассмотреть вопрос об улучшении доступности помещений и объектов для отдыха и ФА (например, строительство парков и игровых площадок, увеличение часов их работы, использование школьных помещений в нештатные часы), увеличение количества пешеходных зон.	Ila	C	[512, 520]
	Следует рассмотреть вопрос о том, как сделать окружающую среду эстетичной и удобной и увеличить общение между соседями (для повышения ФА у взрослых).	Ila	C	[512, 520]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФА — физическая активность.

Во многих странах большинство взрослых и детей не достигают минимальных уровней активности, рекомендованных органами здравоохранения: каждый человек должен заниматься умеренной физической нагрузкой не менее 150 мин/нед. и/или активной нагрузкой не менее 75 мин/нед., либо сочетать эти виды активности с эквивалентной итоговой нагрузкой [258, 520]. Для профилактики на популяционном уровне комьюнике “семи лучших инвестиций” дает универсальные и всеобъемлющие рекомендации для пропаганды ФА [512].

Специальные национальные рекомендации по ФА должны включать частоту, интенсивность, время (продолжительность) и тип деятельности (FITT), которые могут влиять на законодательные инициативы, такие как создание “активных городов” с велосипедными полосами и пешеходными дорожками и перераспределение дорожного пространства.

Узконаправленные медийные и образовательные кампании могут инициировать ФА [519]. Недавние кампании от обществ спортивной медицины утвердили предписания о ФА от врачей общей практики (<http://www.efsm.net>). ФА должна оцениваться врачом при каждом контакте с пациентом.

Простая стратегия повышения ежедневной физической нагрузки заключается в том, чтобы поощрять использование лестниц, а не лифта или эскалатора, а также размещать указатели, направляющие людей на лестницу, и распространять образовательные материалы о здоровом образе жизни, учитывающие положительные эффекты подъема по лестнице [516].

Интересно отметить, что повышение цен на топливо может уменьшить передвижение на автомобиле и увеличить использование активных видов транспорта для того, чтобы добираться на работу, для тех, кто живет в пределах разумных пешеходных или велосипедных дистанций, за исключением больных или лиц с ограниченными возможностями [496].

Обучение ФА должно начинаться в дошкольном учреждении/детском саду и продолжаться на всех уровнях начального и среднего образования. Школьное образование по многокомпонентному вмеша-

тельству по повышению ФА в течение всей жизни должно проводиться знающими учителями. В школе занятия спортом либо ФА должны составлять, по меньшей мере, 3 ч/нед., предпочтительно 60 мин/день [511]. Регулярная активность также улучшает когнитивную функцию, что способствует обучению [513, 521]. Эти мероприятия можно дополнить активным маршрутом до школы (пешком, на велосипеде) и контролируемые пешеходными маршрутами в школу и обратно, с более редким использованием автобусов [514].

Различные возможности для повышения ФА могут быть предложены на рабочем месте. Некоторые крупные компании предлагают бесплатные фитнес-центры для сотрудников на территории компании. Мероприятия на рабочих местах, могут увеличить регулярные физические нагрузки работников, но оказывается, что многие работники в них не участвуют [522]. Поэтому руководители и менеджеры должны поощрять сотрудников к ФА.

Улучшение доступа к рекреационным зонам и спортивным залам, увеличение часов их работы и использование общественных ресурсов, таких как школьные игровые площадки, может увеличить регулярную ФА во всех возрастных группах и устранить социально-экономическое неравенство доступа к ресурсам [517].

Невыясненные вопросы

- Устойчивость и долгосрочные результаты популяционных мер по поощрению ФА.

3с.4. Популяционные подходы по борьбе с курением и употреблением других табачных изделий

Ключевые положения

- Подростковый возраст является наиболее уязвимым периодом для начала курения с пожизненными последствиями.
- Высокие налоги на все табачные изделия являются наиболее эффективной мерой политики, направленной на сокращение потребления курения молодыми людьми.
- Необходимы ограничения на бездымный табак из-за серьезных доказательств его вреда.

- Необходимы ограничения на электронные сигареты из-за неопределенности относительно их безопасности и эффекта.
- Стандартизованная упрощенная упаковка табачных изделий способствует снижению употребления табака.
- Необходимы ограничения на рекламу, стимулирование продаж и спонсорство, которые осуществляет табачная промышленность.
- Необходимо добиться общеевропейского решения о создании свободной от курения Европы к 2030г.

Рекомендации по ограничению курения и других табачных изделий на популяционном уровне

	Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Правительственные ограничения и законы	Запрет курения в общественных местах рекомендуется для предотвращения курения и содействие отказу от курения.	I	A	[495]
	Запрет курения в общественных местах, в местах общественных входов, на рабочих местах, в ресторанах и барах рекомендуется для защиты людей от пассивного курения.	I	A	[496, 523]
	Необходимо запретить продажу табачных изделий подросткам.	I	A	[495]
	Рекомендуется запретить автоматы по продаже табачных изделий.	I	A	[495]
	Рекомендуются ограничения на рекламу, маркетинг и продажу бездымного табака.	I	A	[524-527]
	Рекомендуется полный запрет на рекламу и продвижение табачных изделий.	I	B	[496]
	Необходимо уменьшить количество розничных табачных магазинов в жилых районах, школах и больницах.	I	B	[496]
	Рекомендуется уменьшить количество распродаж и безналоговых продаж всех табачных изделий на границах.	I	B	[495]
СМИ и образование	Следует рассмотреть введение ограничений на рекламу, маркетинг и продажу электронных сигарет.	IIa	A	[305, 528]
	Рекомендуются телефонные и интернет-линии для консультирования по вопросам прекращения курения и поддержки тех, кто бросает курить.	I	A	[496]
	Рекомендуется проводить медийные и образовательные кампании в рамках комплексных стратегий по сокращению курения и увеличению числа бросивших курить, снижению пассивного курения и употреблению бездымного табака.	I	A	[496]
Этикетка и информация	Следует рассмотреть проведение отдельных медийных и образовательных кампаний, сконцентрированных исключительно на сокращении курения, увеличении числа бросивших курить, снижении пассивного курения и использовании бездымного табака.	IIa	B	[495, 496]
	Рекомендуются располагать графические и текстовые предупреждения на упаковках сигарет.	I	B	[495, 496]
Экономическое стимулирование	Рекомендуется использовать стандартизованную упрощенную упаковку табачных изделий.	I	B	[495, 496]
	Рекомендуется повышение налогов и цен на все табачные изделия.	I	A	[495, 496]
Школы	Рекомендуется запретить курение в школах, дошкольных учреждениях и детских учреждениях для защиты от пассивного курения.	I	A	[495]
	Во всех школах следует поощрять и преподавать здоровый образ жизни, включая жизнь без табака.	IIa	B	[496]
Места работы	Рекомендуется применять специальный запрет на курение на рабочем месте для уменьшения пассивного курения и повысить процент работников, прекративших курить.	I	A	[495, 496]
	Рекомендуется проводить на рабочих местах политику здорового выбора, включая прекращение или профилактику курения.	I	A	[496]
Общественные места	Рекомендуется, чтобы медицинский персонал, воспитатели и школьный персонал подавали пример, не куря и не употребляя табачные изделия на работе.	I	A	[495, 496]
	Рекомендуется советовать беременным женщинам не курить во время беременности.	I	A	[524]
	Рекомендуется советовать родителям не употреблять табачные изделия в присутствии детей.	I	A	[495, 496]
	Рекомендуется советовать родителям не курить в автомобилях и частных домах.	I	A	[495, 496]
	Следует рассмотреть ограничения на курение для определённой когорты жильцов.	IIa	B	[496]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Конвенция ВОЗ по борьбе с использованием табака рекомендует законы о запрете курения: защита людей от табачного дыма и запрет на курение в общественных местах, предупреждения об опасности табака, повышение налогов на табак и запрет рекламы [523]. Дети и лица с низким социально-экономическим статусом реагируют на популяционные меры борьбы с табаком. Пассивное курение увеличивает риск ССЗ [495, 496], особенно у женщин, чем у мужчин [529]. Вредным является любое курение, в том числе, курение кальяна. Бездымный табак (в Европе обычно снюс, влажный порошкообразный табак, помещенный под верхнюю губу) увеличивает риск смертельных ССЗ [525-527], а использование снюса во время беременности увеличивает риск мертворождения [530]. Нет никаких доказательств того, что снюс лучше способствует отказу от курения, чем НЗТ или лекарственные препараты. Многие курильщики используют электронные сигареты, чтобы бросить курить. Неясной остается безопасность электронных сигарет, их эффективность в борьбе с курением и влияние на здоровье населения. Следует адаптировать международное законодательство для предотвращения новой табачной эпидемии [495].

Наиболее эффективными в борьбе с курением являются комплексные стратегии. Рекламные запреты сокращают потребление табака, а кампании в средствах массовой информации снижают вероятность курения среди подростков и увеличивают вероятность отказа от курения у взрослых людей [495]. Медиа- и образовательные кампании в школах снижают распространенность курения и способствуют отказу от него. Редакторы должны увеличить охват темы влияния табака на здоровье в средствах массовой информации [531]. Поддержка лиц, бросающих курить, по телефону или через Интернет также уменьшает потребление табака [496].

Упаковка с иллюстрированными и текстовыми предупреждениями повышает осведомленность о вреде табака [495]. Упрощенная стандартизированная упаковка без фирменных этикеток повышает эффективность борьбы с курением.

Более высокие налоги снижают потребление табака и стимулируют отказ от курения, особенно среди молодых людей и представителей более низких социально-экономических групп [495, 496].

Необходимо внедрить запрет на курение в школах [496]. Запрет на курение на рабочем месте уменьшает пассивное курение, снижает количество курящих и повышает вероятность отказа от курения [495]. Плотность пунктов продажи табачных изделий вблизи домов, больниц и школ должна быть уменьшена. Беременным женщинам следует избегать табака, а родителям следует воздержаться от использования табака в присутствии детей. Медицинские работники, лица, осуществляющие уход, и учителя должны подавать пример окружающим, не употребляя табачные изделия на работе.

Невыясненные вопросы

- Эффект, который оказывают школьные ограничения на курение.
- Вред здоровью от использования электронных сигарет.
- Необходимо больше доказательств в отношении курения в окружающей среде, поскольку частицы дыма могут оставаться в комнатах в течение многих лет.

3с.5. Меры по ограничению злоупотребления алкоголем

Ключевые положения

- Чрезмерное употребление алкоголя связано с повышенной смертностью от ССЗ; алкоголь считается второй по значимости причиной потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность в странах с высоким доходом.
- Меры по борьбе с чрезмерным употреблением алкоголя (т.е. увеличение акцизов на алкогольные напитки, ограничение доступа к алкогольным напиткам и внедрение всеобъемлющих ограничений и запретов на рекламу и продвижение алкогольных напитков). являются экономически эффективными мерами с хорошим возвратом.

Рекомендации по борьбе со злоупотреблением алкоголя

	Рекомендации	Класс^а	Уровень^б	Ссылки^с
Правительственные ограничения и законы	Рекомендуются: регулирование физической доступности алкогольных напитков, в том числе минимальный возраст для легальной покупки алкоголя, ограничение плотности, числа точек и времени продажи алкоголя, введение ориентированных на здравоохранение систем лицензирования и государственной монополии на розничные продажи алкоголя.	I	B	[532-536]
	Рекомендованы меры против вождения в нетрезвом виде: снижение нормативов концентрации алкоголя в крови и "нулевая терпимость", дыхательные тесты для водителей в случайном порядке и точки проверки трезвости.	I	B	[534, 537]
	Рекомендовано внедрение комплексных ограничений и запретов на рекламу и продвижение алкогольных напитков.	I	C	[532]

СМИ и образование	Следует рассмотреть внедрение просветительских информационных кампаний с целью повышения осведомленности об опасных последствиях потребления алкоголя.	IIb	B	[532, 538]
Этикетка и информация	Следует рассмотреть размещение на этикетке алкогольных напитков информации о содержании калорий, и предупреждающих сообщений о вредном воздействии алкоголя.	IIb	B	[532, 538]
Экономические рычаги	Рекомендуется введение налогов на алкогольные напитки.	I	B	[533]
Школы	В школах, дошкольных учреждениях и детских садах следует ввести многокомпонентное всестороннее обучение с целью предотвращения злоупотребления алкоголем.	IIb	B	[532, 538]
Места работы	В каждой компании рекомендовано проводить согласованную и всеобъемлющую политику в области здравоохранения и пропаганды здорового питания, в том числе ограничения чрезмерного потребления алкоголя, для улучшения здоровья работников.	I	B	[495]
Общественные места	Рекомендовано поддерживать и расширять возможности первичной помощи с целью внедрения эффективных подходов для предотвращения и сокращения вредного употребления алкоголя.	I	B	[539]
	Следует применить политику управления с целью ответственного обслуживания алкогольными напитками для уменьшения их негативных эффектов.	IIa	B	[534, 538]
	Следует планировать местоположение и плотность пунктов продажи алкоголя и других предприятий общественного питания.	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

На популяционном уровне употребление алкоголя связано с многочисленными рисками для здоровья, которые явно перевешивают любые потенциальные выгоды. В 2012г 3,3 млн смертей (5,9% всех смертей в мире) и 139 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (5,1% от общего числа болезней и травм) были связаны с потреблением алкоголя. Наибольшее количество смертей связано с ССЗ — 33,3% смертей, связанных с алкоголем, вызвано ССЗ [534]. Смертность от ИБС у лиц, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с непьющими, на 65% выше среди мужчин, и более, чем в два раза выше, среди женщин [540].

Связь употребления алкоголя с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями является сложной. Она зависит как от уровня, так и от характера употребления алкоголя. Низкий уровень употребления алкоголя, от 1 до 3 единиц алкоголя в день (единица равна примерно 80 мл вина, 250 мл пива нормальной крепости или 30-50 мл спирта) в некоторых слоях населения ассоциируется с самой низкой смертностью от всех причин, в основном за счёт коронарной смертности [541].

Уровни САД и ДАД, риск развития сердечных аритмий, кардиомиопатии, внезапной смерти и геморрагического инсульта повышается по мере увеличения потребления алкоголя до >3 ед./день [542]. Характер приема алкоголя влияет на риск ССЗ: запойное пьянство связано с повышенным риском внезапной смерти и инсульта [543].

Наиболее эффективными способами борьбы с избыточным потреблением алкоголя являются: возрастные ограничения на продажу и обслуживание [535], меры против вождения в нетрезвом состоянии [537], государственные розничные монополии

на продажу алкоголя и сокращение часов продажи [536], запрет рекламы алкоголя, продвижения и спонсорства мероприятий, посвященных алкоголю [532] и увеличение розничных цен [533, 538].

Показано, что маркировка алкоголя информацией о калорийности и вредном воздействии алкоголя на организм при отсутствии других мер на популяционном уровне, таких как налоговые и рекламные ограничения, оказывает ограниченное воздействие [538].

Эффективным является введение норм в отношении алкоголя работодателями, в учебных центрах и школах [532].

Было показано, что эффективным является краткое консультирование врачами первичного звена о вреде злоупотребления алкоголем [539].

В обществе чрезмерное употребление алкоголя может быть ограничено путем ограничения количества и времени работы торговых точек и увеличения минимального возраста для продажи алкоголя [495].

Пробелы доказательной базы

- Для определения эффекта употребления алкоголя необходимы более качественные доказательства в связи с возможными сопутствующими факторами, искажающими результаты.

3с.6. Здоровая окружающая среда

Загрязнение воздуха способствует повышению риска развития респираторных и ССЗ [544]. Важными источниками тонкодисперсных частиц в ЕС являются моторизованный дорожный трафик, электростанции и промышленное и бытовое отопление с использованием нефти, угля или древесины. До трети европейцев, живущих в городских районах, подвергаются воздействию уровней загрязненности, уровень которой

превышает стандарты качества воздуха в ЕС. Молодые и пожилые люди и лица с высоким риском ССЗ особенно подвержены пагубному влиянию загрязнения воздуха на сердечно-сосудистую систему.

Комиссия ЕС обнародовала пакет мероприятий, который должен быть реализован к 2030г усилиями по сокращению вредных выбросов от дорожного движения, энергетических установок и сельского хозяйства. Дальнейшие усилия по сокращению загрязнения воздуха должны поощряться и приниматься национальными правительствами (например, с помощью надлежащего и эффективного законодательства). Сообщества пациентов и специалисты в области здравоохранения должны играть важную роль в поддержке инициатив в области образования и политики и активно участвовать в призывах к действиям на правительственном уровне [544].

Средства массовой информации могут информировать население о качестве воздуха (например, с помощью приложений для телефона) и оповещать о смоге.

Необходима информация о поведении пациентов во время смога. Экономические стимулы, такие как: снижение налогов на электрические и гибридные автомобили, могут способствовать улучшению качества воздуха. Новые дома и школы могут быть построены в районах, удаленных от автомагистралей и загрязняющих производств.

4а. Где проводить профилактику на индивидуальном уровне

На вопрос о том, “где” следует проводить профилактику, есть всего лишь один простой ответ: везде! Профилактику ССЗ следует проводить на всех уровнях общества и во всех медицинских учреждениях. Этого стоит добиваться путем увеличения расходов на профилактику в здравоохранении и на мероприятия, которые делают общество более здоровым. Все врачи должны рассматривать профилактику и пропаганду ЗОЖ как профессиональную ответственность при общении с каждым пациентом, и должны поддерживать меры, способствующие более ЗОЖ. Пациенты также должны быть наделены полномочиями, знаниями и поддержкой, чтобы они могли принимать неформальные решения и требовать энергичных усилий по профилактике со стороны работников здравоохранения и общества.

4а.1. Медицинское учреждение и заинтересованные стороны

4а.1.1. Профилактика ССЗ в условиях первичного звена здравоохранения

Ключевые положения

- Профилактика ССЗ должна проводиться во всех медицинских учреждениях, включая ПЗЗ.
- При необходимости, всем медицинским работникам следует оценивать факторы риска ССЗ для определения показателя общего ССР пациента.

- Врачи общей практики и медсестры должны работать вместе как команда, чтобы обеспечить наиболее эффективный междисциплинарный уход.

Рекомендации по профилактике ССЗ в ПЗЗ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется, чтобы врачи общей практики, медсестры и специалисты здравоохранения смежных профессий в рамках ПЗЗ обеспечивали профилактику ССЗ у пациентов высокого риска.	I	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ПЗЗ — первичное звено здравоохранения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Врач общей практики является ключевой фигурой, которая может инициировать, координировать и обеспечивать долгосрочное наблюдение за профилактикой ССЗ. В большинстве стран врачи общей практики осуществляют >90% консультаций и предоставляют большинство услуг общественного здравоохранения, включая профилактику и мониторинг хронических заболеваний. В случае профилактики ССЗ они играют уникальную роль в выявлении лиц с риском ССЗ и оценке необходимости медицинского вмешательства на основании их профиля риска. Повышение посещаемости врачей больными и их приверженность к лечению, особенно среди пациентов с наибольшим риском, по-прежнему остается проблемой.

Как упомянуто в Разделе 2.2, для оценки риска рекомендуется систематический подход, когда приоритет отдается пациентам с более высоким риском (например, семейным анамнезом преждевременного ССЗ, наличием АГ и т.д.). Внеплановый скрининг лиц в возрасте <40 лет без факторов риска ССЗ не рекомендуется.

Интенсивное и структурированное вмешательство в общей медицинской практике способствует предотвращению рецидивов ССЗ и уменьшает госпитализацию пациентов с ИБС [545].

Успешное внедрение Рекомендаций по профилактике ССЗ в значительной степени зависит от врачей общей практики, которые проводят оценку факторов риска, медицинское вмешательство и обучение пациентов. Однако цели терапии в общей практике часто не достигаются. Исследование EUROASPIRE III (его часть, посвященная первичной профилактике) показало, что лица, которые получают лечение как пациенты высокого риска ССЗ (т.е. антигипертензивную и гиполипидемическую терапию и антидиабетические препараты), часто продолжают курить и страдают ожирением, в том числе большинство пациентов не достигает целевых значений АД, липидов и сахара крови, как это указано в Рекомендациях по профилактике.

Исследования, проведенные среди врачей общей практики и других специалистов в нескольких европейских регионах, показали, что большинство из них знали

о европейских Рекомендациях по профилактике ССЗ, но только 36-57% использовали эти Рекомендации, и менее половины врачей осуществляли адекватную оценку риска. Главным фактором, ограничившим использование Рекомендаций, была нехватка времени. Врачи общей практики также указывали, что наличие большого количества рекомендаций, нереалистичные цели для контроля факторов риска, предпочитали использовать собственный опыт и жаловались на отсутствие знаний относительно адекватной оценки риска [546-549]. Интернет-ресурсы, мобильные приложения, карманные Рекомендации и карточки с краткими выводами могут способствовать решению проблемы внедрения Рекомендаций в ежедневную практику врача.

Существуют доказательства эффективной роли медсестер в ПЗЗ. Исследование скоординированных медсестрой профилактических кардиологических программ по первичной профилактике ССЗ, в сравнении с рутинной практикой, проведенного в рамках РКИ, в шести европейских странах, показало, что больше пациентов высокого риска придерживались ЗОЖ и достигли целевых уровней фактора риска в группе, координируемой медсестрой, по сравнению с обычной медицинской практикой [550].

В 2009г в рандомизированном исследовании по контролю риска ССЗ и профилактическому вмешательству в Нидерландах показало, что спустя 1 год наблюдения медсестры достигли таких же результатов, как и врачи общей практики [551]. Клиническое исследование (n=525) в США также показало, что высококвалифицированные медсестры, совместно с общественными работниками здоровья, могут добиться значительного улучшения факторов риска ССЗ (уровней АД и ХС, контроля СД) в недостаточно охваченных медицинской помощью районах, и их работа является экономически выгодной [552].

Невыясненные вопросы

- Необходимы дальнейшие исследования для изучения того, как улучшить внедрение Рекомендаций по профилактике ССЗ в общую практику с учетом неоднородности систем здравоохранения и локальных ресурсов разных стран.

4а.1.2. Рекомендации при неотложной госпитализации

Рекомендации по профилактике ССЗ в условиях неотложной госпитализации

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется проводить стратегию профилактики у пациентов с ССЗ, включая изменение образа жизни, коррекцию факторов риска и рациональную фармакотерапию, у пациентов с острыми состояниями перед выпиской из больницы с целью снижения риска осложнений и смертности.	I	A	[300, 553]

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Трудно переоценить важность начала адекватного профилактического вмешательства перед выпиской из стационара, поскольку профилактическое лечение после выписки имеет тенденцию к снижению, а не к увеличению, при этом количество пациентов, получающих адекватную терапию, снижается с течением времени, не достигая при этом целевых уровней факторов риска [295, 554].

Специалисты отделения неотложной помощи должны подчеркнуть важность превентивных мер непосредственно пациенту, иначе пациенты будут считать эти меры бесполезными. Специалисты отделения неотложной помощи должны взаимодействовать с другими специалистами здравоохранения (с врачами, медсестрами), чтобы профилактические меры, начатые во время госпитализации, продолжались и после выписки.

Таким образом, при нахождении пациента в отделении неотложной помощи следует провести соответствующие вмешательства для оптимизации стратегий профилактики: клиническую оценку для назначения адекватной медикаментозной терапии, индивидуализированное поведенческое обучение для модификации факторов риска и направление на кардиореабилитацию, основанную на физических упражнениях.

Обучение пациента должно быть индивидуальным, с активным участием как пациентов, так и медицинского персонала, при этом, каждое вмешательство следует объяснять. Программы ранней мобилизации и физической подготовки должны различаться в зависимости от клинического статуса пациента.

4а.1.3. Специализированные профилактические программы

Рекомендации для специализированных профилактических программ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Для улучшения прогноза пациентов, госпитализированных по поводу ОКС или с целью реваскуляризации, а также пациентам с сердечной недостаточностью рекомендуется участие в программе кардиореабилитации.	I	A	[555, 556]
Профилактические программы для оптимизации терапии, соблюдения приверженности и управления факторами риска рекомендуются для стабильных пациентов со ССЗ для уменьшения повторных случаев заболевания.	I	B	[557-560]

Следует рассмотреть методы более частого направления пациентов на кардиореабилитацию такие как электронные подсказки или автоматические направления, направления к специалистам, структурированное наблюдение врачами, медсестрами или терапевтами и раннее начало кардиореабилитационных программ после выписки.	Ila	B	[557, 558]
Следует считать программы, ведомые медсестрами и смежными медицинскими специалистами, средством обеспечения профилактики ССЗ во всех медицинских учреждениях.	Ila	B	[550-552, 561]

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Специализированные профилактические программы должны быть предназначены для всех пациентов с ССЗ или с высоким ССР в виде кардиореабилитации или других программ. Основные компоненты и цели кардиореабилитации определены стандартом [562], но структура, продолжительность и тип предлагаемой программы сильно различаются в разных странах, в связи с влиянием национальных руководств и стандартов, законодательства и финансовых возможностей [563].

Кардиореабилитация — это комплексная программа, включающая физическую нагрузку, модификацию факторов риска, образование и психологическую поддержку. Обзор шести Кохрановских систематических обзоров кардиореабилитации (148 РКИ с 98093 испытуемыми) показал, что у пациентов с низким/средним уровнем риска, с СН и у пациентов после ИМ или реваскуляризации кардиореабилитация на основе упражнений уменьшала число госпитализаций и улучшала качество жизни, связанное с состоянием здоровья по сравнению с обычным уходом; в долгосрочной перспективе кардиореабилитация может снизить смертность таких пациентов [555]. Недостаток современных обзоров — это включение исследований, которые проводились до внедрения новых методов лечения, включали разные группы пациентов и неоднородные программы кардиореабилитации. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения оптимального вмешательства. В недавно проведенных контролируемых когортных исследованиях была показана лучшая выживаемость для пациентов, прошедших кардиореабилитацию, по сравнению с теми, кто не прошел кардиореабилитацию. Проводимый в настоящее время мета-анализ кардиореабилитации в современных условиях может дать более определенные результаты в отношении программ и результатов лечения. В настоящее время считается, что польза кардиореабилитации связана с прямым физиологическим

эффектом тренировки, а также с влиянием на факторы риска, поведение и настроение пациентов [555]. Кардиореабилитация также предоставляет возможность социальной поддержки и скрининга пациентов на психосоциальные факторы риска.

Варианты применения кардиореабилитации отличаются в разных странах: многие программы не включают нестабильных пациентов, пациентов с СН, сердечными приборами или ЗПА. Женщины и пациенты более высокого риска направляются на кардиореабилитацию реже, чем нужно [563, 564]. Повысить количество направлений на кардиореабилитацию можно с помощью электронных “подсказок” или автоматических направлений, а увеличить количество посещений пациентами — с помощью структурированного наблюдения медсестер или терапевтов и ранним началом программ после выписки [557, 558, 565].

Профилактические программы для пациентов с ССЗ под руководством медсестер также могут быть эффективными. В исследовании EUROACTION использовался 16-недельный семейный подход, который привел к более здоровым изменениям в уровне активности и питании, а также к более эффективному контролю факторов риска у пациентов и их партнеров по сравнению с обычным уходом [550]. В исследовании RESPONSE (The Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists) пациенты после ОКС были рандомизированы в группу обычного ухода или в группу, в которой медсестра координировала амбулаторные визиты с профилактическим лечением в течение 6 мес.: через 1 год в группе вмешательства наблюдался лучший контроль факторов риска, меньшее количество повторных госпитализаций и неотложных состояний, прогнозируемый ОР смертности (с использованием SCORE) оказался на 17% ниже, чем у контрольной группы [561].

4а.1.4. Альтернативные модели реабилитации

Ключевые положения

- Реабилитация на дому как с помощью, так и без помощи телемониторинга, становится все более популярной и помогает поддержать положительные поведенческие изменения пациента.

Кардиореабилитация в основном осуществляется в больницах или в специальных центрах с обученным персоналом. Программы реабилитации на дому могут повысить число пациентов, проходящих кардиореабилитацию, предлагая большую гибкость и больше вариантов для активности. Систематический обзор 12 исследований (1978 пациентов), изучавших реабилитацию на дому и в специализированном центре, не выявил различий в результатах, приверженности или стоимости между ними как в краткосрочной перспективе, так и до 24 мес. после начала программы [566]. В большинстве исследований кардиореабилитации

тации на дому принимали участие лица с низким риском, преимущественно мужчины, которые сами регулировали уровень своей активности, периодически получая поддержку, обычно по телефону. Таким образом, реабилитация на дому дает пациентам возможность выбора, хотя лишь несколько программ в Европе предлагают этот вариант кардиореабилитации [563].

4а.1.4.1. Телереабилитация

Телереабилитация — это использование электронных коммуникаций и информационных технологий для обеспечения и поддержки дистанционной клинической помощи после острого события. Телереабилитация была признана более эффективной, чем обычный уход, в плане оздоровления поведения пациента, и столь же эффективной, как программа кардиореабилитации [557, 567]. Простой телемониторинг, включая передачу электрокардиограммы по телефону у пациентов с ССЗ, был признан безопасным и адекватным и привел к улучшению физического состояния пациентов [568]. В новых исследованиях используются также приложения для смартфонов для мониторинга, доставки контента и поддержки пациентов, что улучшает понимание, и приверженность, а также повышает вероятность прохождения полного курса кардиореабилитации молодыми пациентами [569].

Таким образом, телереабилитация может помочь еще большему числу пациентов пройти реабилитацию, а также обеспечить мониторинг и более индивидуальную поведенческую поддержку. Для дальнейшего изучения влияния телереабилитации необходимы масштабные рандомизированные исследования.

4а.1.5. Сохранение изменений образа жизни

Поддержание ЗОЖ после прохождения специализированной программы профилактики является проблематичным для многих пациентов.

При проведении специализированной программы профилактики или консультировании следует использовать подход, ориентированный на пациента, т.е. фокусироваться на приоритетах и целях пациента и встраивать изменения в контекст жизни пациента. В таком случае с большей вероятностью сохранятся изменения, которые будут ценными лично для пациента (Раздел 3а.1).

Возможно, при изменении образа жизни пациенту потребуются долгосрочная поддержка, и в этом могут быть полезными программы индивидуального здоровья. В исследовании GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI) 3241 пациент после программы кардиореабилитации был рандомизирован в группу интенсивного многофакторного вмешательства в течение 3 лет или группу обычного лечения. Пациентам в группе вмешательства проводились ежемесячные занятия физи-

ческими упражнениями и консультации в течение 6 мес. подряд, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет. По сравнению с группой, получавшей обычную терапию, в группе вмешательства в течение всего исследования поддерживался более высокий уровень ФА, здоровая диета и контроль уровня общего ХС. В группе вмешательства, по сравнению с обычной терапией, значительно снизилась частота ряда комбинированных конечных точек, таких как смертность от ССЗ + нефатальный ИМ и инсульт на 33%, сердечная смерть + нефатальный ИМ на 36% и нефатальный ИМ на 48% [570].

Невыясненные вопросы

- Оптимальная программа кардиореабилитации в эпоху современной кардиологии и дополнительные преимущества различных компонентов программ кардиореабилитации, особенно для групп пациентов, получающих медицинское обслуживание в недостаточном объеме.
- Необходимы альтернативные и экономически эффективные модели кардиореабилитации в глобальном масштабе, в том числе в странах с низким и средним уровнем дохода.

4а.2. Как контролировать профилактическую деятельность

Ключевое положение

- Стандарты эффективности профилактики ССЗ могут служить фактором, ускоряющим перевод научных данных в клиническую практику.

Рекомендации по мониторингу профилактической деятельности

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Необходимо рассмотреть возможность систематического мониторинга деятельности по профилактике ССЗ, а также результатов этой деятельности.	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Планируемые профилактические мероприятия необходимо сверять с теми, которые обозначены в Рекомендациях либо как класс I (рекомендуемые процедуры/методы лечения), либо как класс III (процедуры/методы, которые не рекомендуются).

Разработка алгоритма действий включает в себя определение комплекса мер, направленных на конкретную популяцию пациентов, наблюдаемую в течение определенного периода времени. Таким образом, алгоритмы действий предназначены для любого врача или специалиста здравоохранения, работающих со взрослыми пациентами (≥18 лет), подверженными риску ССЗ. В таблице 18 приводятся примеры действий по профилактике ССЗ. На местном уровне следует разработать подробные описания каждого дей-

Таблица 18

Примеры эффективной работы по профилактике ССЗ

• Лица, идентифицированные как потребители табака, которым оказана помощь в отказе от курения.
• Лица с сидячим образом жизни, которым было рекомендовано увеличить ФА.
• Лица с нездоровой диетой/пищевыми привычками, которым проведена консультация по улучшению диеты.
• Лица с задокументированным весом и ИМТ и/или окружностью талии больше нормы, и которым проведена консультация по способам нормализации веса.
• Лица старше 40 лет, у которых в течение последних 5 лет определялся хотя бы один липидный показатель.
• Пациенты моложе 60 лет с гипертонией (не СД), у которых зафиксировано АД <140/90 мм рт.ст. на последнем приеме врача.
• Пациенты с СД, у которых зарегистрирован HbA _{1c} <7,0% (<53 ммоль/моль) на последнем приеме врача.
• Пациенты с подходящим событием/диагнозом, которые были направлены в стационарную/амбулаторную программу кардиореабилитации перед выпиской из стационара.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФА — физическая активность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ствия, включая числитель, знаменатель, период оценки, метод отчетности и источники данных. Для всех стандартов рекомендуется оптимальная цель в 100%. Если это не достижимо, можно установить промежуточную локальную цель.

4b. Кто должен проводить профилактику на популяционном уровне

Ключевые положения

Правительственные и НПО, такие как фонды сердца и другие организации, способствующие укреплению здоровья, могут стать мощной силой в пропаганде ЗОЖ и здоровой окружающей среды для профилактики ССЗ.

4b.1. Правительство и общественное здравоохранение

Рекомендации по проведению вмешательств на популяционном уровне для улучшения сердечно-сосудистого здоровья описаны в Разделе 3с. Эти профилактические стратегии, направленные против нездоровой диеты, курения и низкой физической активности, должны действовать на разных уровнях (табл. 18). На каждом уровне различные органы должны быть заинтересованы и ответственны за мероприятия [495]:

- Международный уровень — ВОЗ, Всемирная торговая организация, ЕС;
- Национальный уровень — правительственные ведомства, органы здравоохранения, агентства по укреплению здоровья, организации потребителей, медицинские НПО, отрасли промышленности;

- Региональный и местный уровни — местные правительственные департаменты, общины, школы, работодатели, работники здравоохранения, работники сектора общественного питания и розничной торговли, НПО.

На уровне ЕС, а также на уровне национальных правительств, следует разработать законодательство, касающееся, например, пищевого состава продуктов питания, маркировки пищевых продуктов, определения областей, свободных от табачного дыма, ограничений на продажу вредных для здоровья продуктов питания, алкоголя и табачных изделий и создание условий, которые способствуют развитию ФА в повседневной жизни [311]. Кроме того, следует разработать политические меры по сокращению загрязнения воздуха.

Оба уровня могут использовать экономические инструменты, такие как налоги и субсидии, для поддержки стратегий в области питания, табака и алкоголя. Обеспечение наличия и доступности возможностей для ФА и здоровых продуктов питания не обязательно должно быть исключительно под ответственностью правительств; в данном случае правительство, промышленность и бизнес-структуры должны работать совместно. Органам здравоохранения следует следить за улучшениями здоровья населения, и правительства должны вмешаться, если инициативы промышленности окажутся недостаточными.

4b.2. Неправительственные организации

НПО — важные заинтересованные стороны в пропаганде разработки и поддержания политики общественного здравоохранения, НПО являются важными партнерами работников здравоохранения в содействии профилактике ССЗ.

Несколько НПО, базирующихся в Брюсселе, нацелены на улучшение здоровья населения и пациентов, к ним относятся Европейская сеть сердца (European Heart Network, EHN), организации врачей и специалистов в области здравоохранения (ЕОК), Европейское общество по борьбе с хроническими заболеваниями (European Chronic Disease Alliance, ECDA) и потребительские организации [Bureau Européen des Unions de Consommateurs (BEUC)].

Организации пациентов с ССЗ предоставляют своим членам возможность получить поддержку от таких же больных, как и они сами. Такие организации выпускают информацию для пациентов в виде буклетов и онлайн-материалов и продвигают программы по кардиореабилитации.

Заинтересованные стороны, такие как НПО и медицинские работники (например, кардиологи, терапевты и врачи общей практики) несут ответственность за постановку задач и контроль за их выполнением, а также могут инициировать кампании в средствах массовой информации для улучшения состояния здоровья населения.

В создании здоровой и активной среды, особенно в школах, на рабочих местах и в обществе, могут сыграть свою роль заинтересованные стороны: учителя, родительские комитеты, сектор общественного питания, организации работодателей, профсоюзы, спортивные клубы и фитнес-центры, организации, выступающие за велоспорт, пешую ходьбу и организации общественного транспорта, а также принимающие участие в планировании районов города. Примером является французский проект EPODE, направленный на снижение избыточной массы тела у детей [502].

5. Что следует и чего не следует делать согласно Рекомендациям

Рекомендации по оценке ССР	Класс ^а	Уровень ^б
Систематическая оценка риска ССЗ рекомендуется пациентам с повышенным ССР, т.е. с семейным анамнезом преждевременных ССЗ, семейной гиперлипидемией, основными факторами риска ССЗ (например, курение, повышенное АД, повышение уровня липидов крови) или сопутствующими заболеваниями, повышающими риск ССЗ.	I	C
Рекомендуется повторять оценку риска ССЗ каждые 5 лет, и чаще, чем каждые 5 лет у лиц с уровнем риска, близким к пороговому, обосновывающий назначение терапии.	I	C
Систематическая оценка риска ССЗ у мужчин до 40 лет и женщин до 50 лет без известных факторов риска ССЗ не рекомендуется.	III	C
Рекомендации по способам определения ССР	Класс ^а	Уровень ^б
Определение суммарного ССР с использованием системы оценки риска, такой как SCORE, рекомендуется для лиц старше 40 лет, если только они автоматически не относятся высокому/очень высокому риску на основе документированного ССЗ, СД (в возрасте старше 40 лет), заболевания почек или значительно повышенного единичного фактора риска.	I	C
Рутинная оценка биомаркеров крови и мочи не рекомендуется для уточнения величины риска ССЗ	III	B
Ультразвуковой скрининг сонных артерий для определения ТКИМ с целью оценки риска ССЗ не рекомендуется.	III	A
Рекомендации по вмешательству	Класс ^а	Уровень ^б
ФА рекомендуется здоровым мужчинам и женщинам всех возрастов в количестве не менее 150 мин/нед. (умеренная нагрузка) или не менее 75 мин/нед. (интенсивная нагрузка) либо их комбинация с эквивалентной нагрузкой.	I	A
ФА рекомендуется лицам с низким риском без дальнейшего контроля.	I	C
Рекомендуется идентифицировать курильщиков и постоянно давать советы о прекращении курения с предложением помощи (повторные осмотры, заместительная терапия никотином, варениклин и бупропион по отдельности или в комбинации).	I	A
Здоровая диета рекомендуется всем в качестве краеугольного камня профилактики ССЗ.	I	B

Лицам с нормальным весом следует советовать сохранять свой вес. Лицам с избыточным весом и ожирением необходимо рекомендовать достижение нормального веса (или стремление к снижению веса).	I	A
У пациентов с ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ ССР рекомендуется целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение ХС-ЛПНП по меньшей мере на 50%, если исходный уровень составляет 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл). У пациентов с высоким риском ССЗ рекомендуется целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) или снижение ХС-ЛПНП по меньшей мере на 50%, если исходный уровень составляет 2,6-5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл).	I	B
При лечении пациентов с АГ <60 лет целевыми являются значения САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. У пациентов старше 60 лет с САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снизить САД до 150-140 мм рт.ст. У лиц старше 80 лет и при исходном САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снизить САД до 150-140 мм рт.ст., при условии, что они находятся в хорошем физическом и ментальном состоянии.	I	B
Целевые значения АД для пациентов с СД 2 типа <140/85 мм рт.ст., но у некоторых пациентов (например, у более молодых пациентов с повышенным риском осложнений) рекомендуется снижать АД до целевого уровня <130/80 мм рт.ст. для дополнительной защиты от инсульта, ретинопатии и альбуминурии.	I	B
Целевые показатели АД для пациентов с СД 1 типа составляют <130/80 мм рт.ст.	I	B
Лекарственная терапия рекомендуется пациентам с АГ 3 степени независимо от риска ССЗ, а также пациентам с АГ 1 или 2 степени тяжести при очень высоком риске ССЗ.	I	B
Все основные классы антигипертензивных препаратов (диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, БРА и ББ) не отличаются друг от друга по эффективности при снижении АД и поэтому рекомендуются в качестве антигипертензивной терапии.	I	A
БРА рекомендуются при лечении АГ у пациентов с СД, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии.	I	B
ББ и тиазидные диуретики не рекомендуются пациентам с АГ с множественными метаболическими факторами риска из-за повышенного риска развития СД.	III	B
Целевой уровень HbA _{1c} <7,0% (<53 ммоль / моль) для снижения риска сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений при СД рекомендуется для большинства взрослых пациентов с СД 1 типа или 2 типа при отсутствии беременности.	I	A
При СД метформин (после оценки функции почек) рекомендуется в качестве терапии первой линии, при условии хорошей переносимости и отсутствия противопоказаний.	I	B
Гиполипидемические препараты (в основном, статины) рекомендуются для снижения риска ССЗ всех пациентов с СД 1 или 2 типа в возрасте старше 40 лет.	I	A

Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется пациентам без ССЗ из-за повышенного риска серьезных кровотечений.	III	B
Рекомендации по соблюдению приверженности лечению и ЗОЖ	Класс^a	Уровень^b
Рекомендуется упростить схему лечения до минимально приемлемого уровня с повторным контролем лечения и обратной связью с пациентом. В случае стойкого отсутствия приверженности к терапии рекомендуется проводить многосеансовые или комбинированные поведенческие вмешательства.	I	C
Рекомендуется, чтобы медицинский и ухаживающий персонал подавал пример ЗОЖ, не куря и не используя табачные изделия на рабочем месте.	I	A
Рекомендации по внедрению профилактики ССЗ	Класс^a	Уровень^b
Рекомендуется, чтобы врачи общей практики, медсестры и смежные специалисты здравоохранения обеспечивали профилактику ССЗ в первичном звене здравоохранения у пациентов с высоким риском.	I	C
При неотложной госпитализации рекомендуется проводить профилактику у пациентов с ССЗ, включая изменение образа жизни, управление факторами риска и оптимизацию медикаментозной терапии, после стабилизации основного заболевания перед выпиской из больницы с целью снижения риска смертности и заболеваемости.	I	A
Пациентам, госпитализированным по поводу ОКС, реваскуляризации или сердечной недостаточности необходимо рекомендовать участие в программе кардиореабилитации.	I	A

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОКС — острый коронарный синдром, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.

6. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Za-morano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Catherine De Maeyer; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Helena Vavrkova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Ida Gustafsson; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ihab Attia; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Davit Duishvili; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova; **France:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Klimiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Rainer Hambrecht; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Konstantinos Tsioufis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Carl Vaughan; **Israel:** Israel Heart Society, Barak Zafir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Kairat Davletov; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Fisnik Jashari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Charles Delagardelle; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline J. Magri; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, B. Ersen Çölkesen; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Henrik Schirmer; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Roberto Palma dos Reis; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Daniel Gherasim; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Luis Rodríguez Padial; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, François Mach; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Chris Gale.

Текст “Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической прак-

тике (пересмотр 2016)» аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (УЕМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, кото-

рые могут вызвать предвзятость в научном материале. Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности.

Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и ЕОК <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ФУНКЦИИ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Гринштейн Ю. И.¹, Шабалин В. В.¹, Руф Р. Р.¹, Петрова М. М.¹, Артюхов И. П.¹, Шальнова С. А.²

Цель. Изучить распространенность гиперурикемии (ГУ) среди городского и сельского населения Красноярского края, а также выявить возможную взаимосвязь между ГУ и артериальной гипертензией (АГ), ГУ и функцией почек.

Материал и методы. Исследование, проводившееся в рамках ЭССЕ-РФ, включало 1603 человека 25-64 лет, отобранных путем случайной трехступенчатой стратифицированной выборки. Все включенные подвергались анкетированию, офисному измерению АД. Уровень мочевой кислоты (МК) определялся уреазным методом на анализаторе Architect 8000 (США). Статистическая обработка выполнялась в программах IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 и LibreOffice v. 5. Значимость различий по количественным признакам проверялась по критерию Манна-Уитни, по качественным признакам — по критерию хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты. Распространенность ГУ в целом среди обследованных субъектов составила 30,2%, средний уровень МК — 338,5 мкмоль/л (у мужчин достоверно выше). Выявлены достоверно более высокие показатели МК среди городского населения по сравнению с сельским. Достоверной разницы среднего уровня МК в различных возрастных группах не было. Доля гипертоников среди лиц с ГУ в целом оказалась в 1,27 раза выше, нежели у лиц с нормальным содержанием МК (57,7% против 45,7%), причем преимущественно за счет женщин (57,1% против 42,1%, или примерно в 1,36 раза выше). Схожая картина наблюдается при сравнении доли гипертоников среди гиперурикемиков и распространенности АГ в общей популяции Красноярского края (57,7% против 49,4%), причем исключительно за счет женщин (57,1% против 43,7%). Расчетная скорость клубочковой фильтрации оказалась достоверно ниже у лиц с ГУ, нежели с нормальным уровнем МК.

Заключение. Таким образом, выявлена относительно высокая распространенность ГУ на территории Красноярского края, превышающая среднероссийские показатели по результатам исследования ЭССЕ-РФ. У мужчин нарушение обмена МК имеет большую распространенность и выраженность. Среди жителей города ГУ встречается чаще, по сравнению с сельским населением. Относительный риск развития гипертензии повышается при ГУ существенно выше по сравнению с лицами с нормальным содержанием МК. При ГУ функциональное состояние почек достоверно нарушено.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-86-91>

Ключевые слова: гиперурикемия, эпидемиология, артериальная гипертензия, факторы риска, скорость клубочковой фильтрации.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гринштейн Ю. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Шабалин В. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, Руф Р. Р. — врач кардиолог, аспирант кафедры терапии ИПО, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Артюхов И. П. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой управления в здравоохранении ИПО, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии.

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

АГ — артериальная гипертензия, ГУ — гиперурикемия, МК — мочевая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации".

Рукопись получена 02.03.2017
Рецензия получена 20.03.2017
Принята к публикации 24.03.2017

RELATION OF HYPERURICAEMIA, RENAL FUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION IN A LARGE REGION OF THE EASTERN SIBERIA INHABITANTS

Grinshtein Yu. I.¹, Shabalin V. V.¹, Ruf R. R.¹, Petrova M. M.¹, Artyukhov I. P.¹, Shalnova S. A.²

Aim. To investigate on the prevalence of hyperuricaemia (HU) among citizens and rural areas inhabitants of Krasnoyarsk region, and to assess possible relation of HU with arterial hypertension (AH), HU and renal function.

Material and methods. The study was done under the framework of ESSE-RF, included 1603 persons of age 25-64, had been selected by the random three-stage stratified selection. All participants underwent questioning, office BP measurement. Uric acid level (UA) was measured with urease method on Architect 8000 (USA) equipment. Statistics was done on IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 and LibreOffice v. 5. Significance of differences by quantitative criteria was checked with Mann-Whitney criteria, by qualitative criteria — by hi-square. Differences were significant at $p < 0,01$.

Results. The prevalence of HU in general was 30,2% among participants, with the mean UA level 338,5 mM/L (males had significantly higher). The significant higher levels were revealed in citizens than in rural inhabitants. There was no significant difference in UA level through age subgroups. Part of hypertensives was 1,27 times more than in those with normal UA (57,7% versus 45,7%), and 1,36 more prevalent in females (57,1% versus 42,1%). The similar was found in comparison of hypertensives among hyperuricaemics, and AH prevalence in Krasnoyarsk region

(57,7% versus 49,4%), and almost completely due to females prevalence (57,1% versus 43,7%). The calculated glomerular filtration rate was significantly lower in HU persons than in those with normal UA.

Conclusion. A relatively high prevalence of HU was found in the territories of Krasnoyarsk region, showing higher levels than those by ESSE-RF results. In males the disordered UA level is higher than in females and more prevalent. Citizens have HU more prevalent than rural inhabitants. The relative risk of hypertension development increases in HU more than in persons with normal UA. In HU functional kidney condition is significantly impaired.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-86-91>

Key words: hyperuricaemia, epidemiology, arterial hypertension, risk factors, glomerular filtration rate.

¹V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Повышенный уровень мочевой кислоты (МК), являющейся конечным продуктом пуринового обмена у человека, традиционно рассматривался как важнейший этиологический фактор развития подагры. Вместе с тем, на протяжении десятилетий было известно, что гиперурикемия (ГУ) нередко ассоциируется с иными метаболическими, кардиоваскулярными и почечными факторами риска, такими как гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 2]. Однако большинством исследователей ГУ длительное время расценивалась лишь как вторичный феномен, являющийся следствием гиперинсулинемии, приводящей к повышению канальцевой реабсорбции МК, либо отражением нарушения клубочковой фильтрации с соответствующим снижением экскреции уратов [1, 2].

Существенные перемены в восприятии ГУ произошли за последнее десятилетие, когда повышенному уровню МК в крови начали придавать роль независимого фактора кардиоваскулярного и почечного риска. В самом деле, целый ряд исследований продемонстрировал, что ГУ может задолго предшествовать развитию как гипертензии, так и метаболического синдрома, а также ХБП, что трудно объяснить с позиций вторичности изменений со стороны пуринового обмена [1, 3, 4].

К тому же, с каждым годом накапливается все больше данных (к сожалению, основанных преимущественно на наблюдательных исследованиях) в пользу того, что успешная коррекция нарушений пуринового обмена (главным образом, с применением аллопуринола) обладает способностью улучшать отдаленный кардиоваскулярный и почечный прогноз не только у больных с подагрой, но и у лиц с бессимптомной ГУ [5]. По этой причине становится понятным все возрастающий интерес к изучению распространенности ГУ, стратификации риска у лиц с нарушенным пуриновым обменом и как конечный этап, вызывающий пока наибольшие дискуссии, возможному принятию решения об уместности медикаментозного снижения сывороточного уровня МК при бессимптомной ГУ.

Распространенность ГУ имеет широкую вариабельность в различных географических регионах, от 8,4% в Саудовской Аравии [6] до 49-53% среди аборигенов Тайваня и некоторых островных популяций Новой Зеландии [7]. Оценочная распространенность ГУ в США, по данным US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008, составляла примерно 23% [8]. Прослеживается отчетливая тенденция к росту распространенности повышенного уровня МК в сыворотке в странах Запада. Так, например, в Италии на общенациональном уровне отмечен достоверный прирост ГУ (>360 мкмоль/л) с 8,5% в 2005г до 11,9% в 2009г [9]. Что касается Российской

Федерации, то согласно наиболее крупному общероссийскому эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ, средняя распространенность ГУ составила в целом 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин), при этом, за повышенный уровень МК принимался показатель >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин [10].

Цель — изучить распространенность ГУ среди городского и сельского населения Красноярского края, а также оценить нарушение пуринового обмена среди гипертоников и нормотоников, выявить взаимосвязь между ГУ и функциональным состоянием почек.

Материал и методы

Исследование, проводившееся в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [11], включало в себя 1603 человека в возрасте 25-64 лет, представляющих собой случайную трехступенчатую стратифицированную выборку среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам г. Красноярска и Березовской районной больнице. Все включенные после подписания информированного согласия для участия в исследовании подвергались подробному анкетированию, офисному измерению АД. Взятие крови осуществлялось из локтевой вены натощак, после центрифугирования и замораживания сыворотка доставлялась в федеральный центр, где осуществлялось определение биохимических показателей.

Мочевая кислота сыворотки определялась уреазным методом на биохимическом анализаторе Architect 8000 (США) с использованием реактивов фирмы Abbot. За повышенный уровень МК во многих зарубежных и отечественных исследованиях до последнего времени принимались показатели 7 мг/дл для мужчин и 6 мг/дл для женщин. Для унификации трактовки полученных результатов в нашем исследовании мы использовали пороговый уровень 400 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин — тот же самый, который применялся и для интерпретации общероссийских данных ЭССЕ-РФ [11]. Следует отметить, что последние годы прослеживается общемировая тенденция к признанию в качестве единой верхней границы нормы для МК сыворотки у мужчин и женщин показателя 360 мкмоль/л [1, 12].

Статистическая обработка данных выполнялась в программах IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 и LibreOffice v. 5. Для количественных признаков описательная статистика приведена в виде абсолютного количества (n), медианы, 25% и 75% квартилей, максимальных и минимальных значений. Для качественных признаков описательная статистика приведена в виде количества (n) и процента (%) обследованных в группе с поправкой на генеральную совокупность (Sp).

Таблица 1

Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) и распространённость ГУ (в %) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в целом и в зависимости от пола

Параметр	Всего		Мужчины		Женщины	
	М	м	М	м	М	м
Уровень МК (мкмоль/л)	338,5	2,9	375,8*	4,7	314,0*	3,5
Распространенность ГУ (%)	30,2	1,1	33,8*	1,8	27,7*	1,4

Примечание: * — достоверные отличия показателей у мужчин и женщин, $p < 0,01$.

Таблица 2

Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в зависимости от возраста

Возраст (годы)	Всего		Мужчины		Женщины	
	М	м	М	м	М	м
25-34	375,3	8,8	297,1	7,0	329,8	5,8
35-44	382,4	10,5	317,5	7,9	342,6	6,6
45-54	398,4	9,6	307,4	7,0	340,7	6,1
55-64	353,7	8,4	332,5	6,5	341,2	5,2

Таблица 3

Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) и распространённость ГУ (%) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в зависимости от типа поселения

Тип поселения	Всего		Мужчины		Женщины	
	М	м	М	м	М	м
Уровень МК сыворотки (мкмоль/л)						
Городское	388,9*	5,7	320,5*	4,1	345,5*	3,5
Сельское	348,4*	7,7	292,4*	6,8	319,2*	5,3
Распространенность ГУ (%)						
Городское	54,4*	2,5	20,0*	1,5	32,5*	1,4
Сельское	40,6*	3,5	12,0*	2,2	25,7*	2,1

Примечание: * — достоверные отличия показателей между городским и сельским населением, $p < 0,01$.

Значимость различий по количественным признакам проверялась по критерию Манна-Уитни, по качественным признакам — по критерию хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Распространенность ГУ в целом среди обследованных субъектов составила 30,2%, а средний уровень МК — 338,5 мкмоль/л (у мужчин достоверно выше) (табл. 1).

Достоверной разницы среднего уровня МК в различных возрастных группах среди обследуемой популяции выявить не удалось (табл. 2).

При анализе среднего уровня МК выявлены достоверно более высокие показатели среди городского населения по сравнению с сельским, как в целом, так и среди мужчин и женщин (табл. 3).

Весьма интересные взаимоотношения выявлены между ГУ и АГ: доля гипертоников среди лиц с ГУ в целом оказалась в 1,27 раза выше, нежели у лиц с нормальным содержанием МК (57,7% против

45,7%), причем преимущественно за счет женщин (57,1% против 42,1%, или примерно в 1,36 раза выше) (табл. 4). Схожая картина наблюдается и при сравнении доли гипертоников среди гиперурикемиков и распространенности АГ в общей популяции Красноярского края (57,7% против 49,4%), причем исключительно за счет женщин (57,1% против 43,7%) [13].

Взаимоотношения между ГУ и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) оказались менее убедительными, хотя и достоверными: расчетная СКФ по формуле СКД-ЕРІ оказалась достоверно ниже у лиц с ГУ, нежели с нормальным уровнем МК (табл. 5, рис. 1).

Обсуждение

Таким образом, в нашем исследовании выявлены достоверно более высокие показатели нарушения пуринового обмена в Красноярском крае по сравнению со среднероссийскими в рамках исследования ЭССЕ-РФ [10], что выражается в большем уровне

Таблица 4

Доля лиц с ГУ среди гипертоников и доля лиц с гипертонией среди “гиперурикемиков” и лиц с нормальным уровнем МК в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет (%)

	Всего		Мужчины		Женщины	
	М	м	М	м	М	м
Доля гипертоников среди “гиперурикемиков”	57,7*	2,3	58,1	2,8	57,1*	3,8
Доля гипертоников среди лиц с нормальным уровнем МК	45,7*	1,5	54,6	2,9	42,1*	1,8
Доля лиц с ГУ среди гипертоников	37,4	2,6	33,6	2,3	35,3	1,7

Примечание: * — $p < 0,01$ для лиц с ГУ и нормальным уровнем МК.

Таблица 5

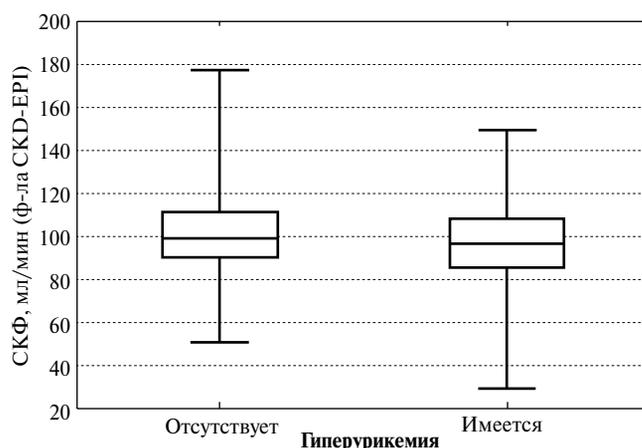
Распределение расчетной СКФ по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) в зависимости от наличия или отсутствия ГУ

	n	Медиана	Максимум	Минимум	25%-квартиль	75%-квартиль
Нормальный уровень МК						
рСКФ	1038	99,2	177,1	50,6	89,7	111,1
ГУ						
рСКФ	472	96,3	149,3	29,2	85,5	108,6

среднего уровня МК в сыворотке как в общей популяции (314,0 мкмоль/л против 298,0 мкмоль/л), так и среди мужчин (375,8 мкмоль/л против 347,2 мкмоль/л) и женщин (314,0 мкмоль/л против 266,1 мкмоль/л), а кроме того, в распространенности ГУ: в общей популяции 30,2% против 16,8%, среди мужчин — 33,8% против 25,3%, и особенно среди женщин — 27,7% против 11,3%. Можно предположить, что одной из причин тому является комплекс диетических пристрастий жителей (большее содержание урикогенных компонентов пищи — мяса, рыбы, копченостей и др.). Помимо этого, у мужчин в Красноярском крае степень выраженности нарушения пуринового обмена (как в абсолютном уровне МК, так и распространенности ГУ) превосходит аналогичные показатели у женщин (в случае применения единого порогового уровня МК сыворотки в 360 мкмоль/л это различие оказалось бы еще более выраженным).

Нам не удалось обнаружить статистически значимого различия в уровне ГУ в различные возрастные периоды, во всяком случае, в диапазоне 25-64 года, в отличие от данных ряда исследований за рубежом [9], согласно которым при увеличении возраста популяции степень нарушения пуринового обмена нарастает.

В то же время, достаточно рельефны различия в уровне МК и распространенности ГУ между городским (более выраженные) и сельским населением, причем как в целом, так среди мужчин и женщин. Наиболее уместным (хотя умозрительным) объяснением этому может служить более рафинированная пища и, опосредованно, меньший уровень физической нагрузки у городских жителей.



— Медиана
 □ 25% и 75% квантили
 I Минимум и максимум

Рис. 1. Зависимость расчетной СКФ (по формуле СКD-EPI) от наличия или отсутствия ГУ.

Примечание: на диаграмме линия внутри “коробки” — медиана, границы “коробки” — 25% и 75% квантили, “усы” — минимальное и максимальное значения. Различия значимы ($p < 0,001$).

У лиц с ГУ зарегистрировано невыраженное, но достоверное снижение расчетной СКФ по формуле СКD-EPI.

Заслуживает внимания тот факт, что распространенность гипертонии среди лиц с ГУ оказалась достоверно выше, чем в общей популяции (57,9% против 49,4% [13]) и особенно в сравнении с субъектами с нормальным уровнем урикемии (57,7% против 45,7%). При анализе половых различий выясняется, что большая распространенность АГ при ГУ достоверно зарегистрирована, по нашим данным, у жен-

щин (57,1% против 42,1%), но не у мужчин (у последних прослеживается лишь тенденция). Необходимо отметить, что схожая картина (у женщин ГУ в большей степени сказывается на риске АГ) согласуется и с данными мета-анализа Grayson PC, et al. [14].

В пользу того, что ГУ, даже бессимптомная, способна увеличивать риск развития гипертонии, накапливается все больше доказательств. Этот факт продемонстрирован в двух крупных мета-анализах Grayson PC, et al. (2011) и Wang J, et al. (2014) [14, 15], при этом показано достоверное линейное увеличение риска развития гипертонии при повышении уровня МК (примерно на 13-15% на каждый 1 мг/дл увеличения показателя урикемии).

Следует отметить, что на сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в отношении неблагоприятного влияния ГУ как на сердечно-сосудистый, так и на почечный прогноз в качестве самостоятельного фактора риска. Показан, в том числе и на основании мета-анализов, повышенный риск развития при ГУ ИБС, сердечной недостаточности, инсультов, фибрилляции предсердий, ХБП, увеличения кардиоваскулярной летальности [1, 2, 4].

Каковы же возможные механизмы неблагоприятного влияния ГУ на кардиоваскулярную систему и почки? На основании экспериментальных и клинических исследований можно констатировать, что повышенный уровень МК способен приводить к эндотелиальной дисфункции, снижению продукции оксида азота, активации ренин-ангиотензиновой системы, развитию инсулинорезистентности, системного воспаления [1].

Что касается противоречия относительно наличия у МК как антиоксидантных (“полезных”), так и прооксидантных (“негативных”) свойств, существует термин “оксидантно-антиоксидантный парадокс мочевой кислоты”, заключающийся в том, что на внеклеточном уровне МК выступает в качестве важнейшего водорастворимого антиоксиданта (и на ее долю может приходиться до 70% активности плазмы по нейтрализации свободных радикалов), в то время как на внутриклеточном уровне (после проникновения внутрь эндотелиальных, гладкомышечных клеток, моноцитов, адипоцитов, бета-клеток поджелудочной железы и других) МК способна индуцировать оксидативный стресс посредством стимулирования NADPH оксидазы, продукции провоспалительных цитокинов [16]. При этом, в гидробных условиях антиоксидантная способность МК

утрачивается и она может приобретать прооксидантные свойства. В дополнение к вышеперечисленному, существенный вклад в неблагоприятные клинические исходы при нарушениях пуринового обмена вносит повышенная активность ксантиноксидазы, обладающей способностью генерировать продукцию супероксид аниона и других реактивных форм кислорода.

Неудивительно, что наибольшую доказательную базу по способности улучшать отдаленный сердечно-сосудистый и почечный прогноз при ГУ имеет один из наиболее изученных представителей ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринол [1, 5, 16], правда, на основании преимущественно наблюдательных нерандомизированных исследований. Что касается проспективных рандомизированных работ, то количество их ограничено, изучаемые группы невелики, а конечные точки носят суррогатный характер. Именно в связи с этим, а также небезопасностью аллопуринола, современные рекомендации не предусматривают назначение аллопуринола у лиц с бессимптомной ГУ. Вопрос был бы в значительной степени решен после проведения крупномасштабных рандомизированных проспективных исследований, особенно, с применением более безопасных ингибиторов ксантиноксидазы.

Тем не менее, целый ряд авторитетных специалистов уже сейчас настаивают на допустимости назначения аллопуринола у лиц с ГУ и высоким кардиоваскулярным риском либо неблагоприятным почечным прогнозом [1, 3]. Авторы данной работы в большей степени склоняются именно к такому подходу у селективной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об относительно высокой распространенности ГУ на территории Красноярского края, превышающие аналогичные среднероссийские показатели по результатам исследования ЭССЕ-РФ, как среди мужчин, так и среди женщин. Среди горожан ГУ встречается чаще, по сравнению с сельским населением. У мужчин нарушение пуринового имеет более высокую распространенность и выраженность. Вместе с тем, относительный риск развития гипертонии при ГУ по сравнению с лицами с нормальным содержанием МК оказывается существенно выше у женщин. При ГУ функциональное состояние почек достоверно нарушено.

Литература

1. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33 (9): 1729-41.
2. Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 3-7.
3. Mancia G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 15-9. doi: 10.1185/03007995.2015.1087981.
4. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 122.
5. Volterrani M, Lellamo F, Sposato B, et al. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 20-2.
6. Al-Arfaj AS. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatol Int*. 2001; 20 (2): 61-4.

7. Gosling AL, Matisoo-Smith E, Merriman TR. Hyperuricaemia in the Pacific: why the elevated serum urate levels. *Rheumatol Int.* 2014; 34 (6): 743-57.
8. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10): 3136-41.
9. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5): 694-700.
10. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 153-9. Russian. (Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2): 153-9).
11. Scientific organization committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation. Rationale and design of the study. *Preventive medicine.* 2013; (16) 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; 16 (6): 25-34).
12. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (9): 1295-306.
13. Grinshtein Yul, Petrova MM, Shabalin VV, et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial Hypertension.* 2016; 6: 551-9. Russian. (Гринштейн ЮИ, Петрова ММ, Шабалин ВВ и др.). Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия.* 2016; 6: 551-9).
14. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (1): 102-10.
15. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114259.
16. Chen C, Lu JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 2501-12.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА (ДГЭА-С) НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА СМЕРТИ У ЛИЦ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ?

Шальнова С. А.¹, Деев А. Д.¹, Метельская В. А.¹, Капустина А. В.¹, Имаева А. Э.¹, Баланова Ю. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Школьникова М. А.², Школьников В. М.³

Цель. Изучить возможные ассоциации между уровнями дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) сыворотки, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), факторами риска (ФР) и смертностью от всех причин и от ССЗ и оценить их характеристики.

Материал и методы. Проанализированы результаты проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье", включавшего 1876 человек в возрасте 55 лет и старше. Согласно протоколу, все участники были обследованы на предмет наличия различных ФР и ССЗ. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время 8-летнего наблюдения зарегистрировано 473 случая смерти, в том числе в результате ССЗ — 286. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS.

Результаты. Средние уровни ДГЭА-С были в 1,5 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. Отмечено значительное снижение концентрации гормона с возрастом, при этом градиент снижения у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. Распространенность низкого уровня ДГЭА-С в популяции 55 лет и старше составила 17,4%, увеличиваясь с 7,0% среди лиц 55-64 лет до 46,2% — в возрасте старше 85 лет ($p < 0,0001$). Достоверных ассоциаций с наличием ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) у мужчин и женщин не было получено. Средний уровень ДГЭА-С был достоверно выше у курящих мужчин и частота низких уровней ДГЭА-С среди курящих была ниже по сравнению с некурящими. Низкие концентрации изучаемого показателя снижались с увеличением силы сжатия при динамометрии. Аналогично, С-реактивный белок (СРБ) и общий холестерин (ХС) в 1 квинтиле достоверно предсказывает низкий уровень ДГЭА-С. Использование множественной логистической регрессии позволило определить независимые ассоциации между низким уровнем ДГЭА-С и ФР, одинаковые для лиц обоего пола — возраст, курение, низкая динамометрия, уровень холестерина вне 2-4 квинтилей, низкий уровень СРБ. В многофакторной модели оценки прогностической значимости ДГЭА-С в отношении смертности от всех причин и от ССЗ у мужчин не было получено достоверных ассоциаций (ОР 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; и ОР 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, соответственно). В наблюдаемой когорте женщин, напротив риск умереть при наличии низкого уровня ДГЭА-С более, чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях (ОР 1,58, 95% ДИ 1,12-2,24, $p=0,009$). Значимость различий сохраняется при коррекции на возраст, повышенное АД, ХСН, низкую динамометрию и уровни общего ХС, находящиеся вне 2-4 квинтилей распределения. Для смертности от ССЗ среди женщин низкий уровень ДГЭА-С значим на уровне 9%.

Заключение. Низкий уровень ДГЭА-С является независимым предиктором смерти от всех причин у женщин 55 лет и старше, но достоверно не ассоциируется со смертностью у мужчин аналогичного возраста.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 92–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-92-99

Ключевые слова: дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), факторы риска, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

¹ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, Москва, Россия; ²Обособленное структурное подразделение "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия; ³Институт Демографических Исследований Макса Планка, Росток, Германия.

Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Метельская В. А. — д.б.н., руководитель отдела, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Школьникова М. А. — д.м.н., профессор, заместитель директора, Школьников В. М. — руководитель лаборатории.

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

ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 19.05.2017
Рецензия получена 23.05.2017
Принята к публикации 30.05.2017

DOES THE LOW LEVEL OF DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE (DHEA-S) INDEPENDENTLY INFLUENCE RISK OF DEATH AT AGE 55 YEARS AND OLDER?

Shalnova S. A.¹, Deev A. D.¹, Metelskaya V. A.¹, Kapustina A. V.¹, Imaeva A. E.¹, Balanova Yu. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Shkolnikova M. A.², Shkolnikov V. M.³

Aim. To investigate on the possible associations of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in blood serum, with cardiovascular diseases (CVD), risk factors (RF) and all-cause mortality, as CV mortality, and to assess the specifics.

Material and methods. The results analyzed, of the prospective cohort study "Stress, ageing and health", that included 1876 persons at age 55 years and older. According to the protocol, all participants were assessed on the RF and CVD. Mortality was assessed based on the continuous death registry, with the standard methods. During 8-year observation, 473 deaths registered, including CVD — 286. Statistics was done with SAS software.

Results. Mean DHEA-S levels were 1,5 times higher in men than in women. A significant decline of concentration was found with the age, and decrease gradient

was 2 times faster in men. Prevalence of the low DHEA-S level in 55 and older was 17,4%, increased from 7,0% among 55-64 y.o. to 46,2% at age 85 and older ($p < 0,0001$). There were no significant relations with ischemic heart disease (CHD), diabetes and chronic heart failure in men and women. Mean level of DHEA-S was significantly higher in male smokers, and prevalence of low DHEA-S levels in male smokers was lower than in non-smokers. Low concentrations of the studied parameter decreased with the raise of compression force in dynamometry. Similarly, C-reactive protein (CRP) and total cholesterol (TC) in the 1st quintile significantly predicted lower level of DHEA-S. Application of the multiple logistic regression made it to evaluate the independent associations of low DHEA-S and RF, similar for both sexes: age, smoking, low dynamometry, cholesterol level outside the 2-4 quintiles,

low CRP. In multiple model of prognostic significance of DHEA-S for all-cause mortality and CV mortality in men there were no significant relations (HR 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; and HR 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, respectively). In female cohort, on the contrary, death risk in low DHEA-S was 1,5 times higher, than in higher concentrations (HR 1,58, 95% CI 1,12-2,24, $p=0,009$). The significance of differences remained with correction for the age, raised BP, CHF, low dynamometry and TC levels outside 2-4 quintiles. For CV mortality in women the low DHEA-S was significant at 9%.

Conclusion. Low DHEA-S is independent predictor of all-cause mortality in women 55 years and older, but does not significantly associate with mortality in men of the same age.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-92-99>

Key words: dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), risk factors, general mortality, cardiovascular mortality.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ²Yu. E. Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ³Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) является наиболее распространенным стероидным гормоном в крови человека, синтезируется корой надпочечников и присутствует в сыворотке в основном в виде эфира сульфата (ДГЭА-С). Последний имеет более продолжительный период полувыведения, чем ДГЭА, и, в отличие от него, уровни ДГЭА-С имеют небольшие суточные вариации [1]. Поэтому именно ДГЭА-С, чаще используется и в клинической практике, и в большинстве эпидемиологических исследований.

Особенностью данного гормона является уменьшение его концентрации с возрастом. По мнению некоторых авторов, это может быть связано с возрастным редуцированием сетчатой зоны коры надпочечников, его секретирующей. Косвенно это подтверждается тем, что снижение с возрастом биосинтеза надпочечниками андрогенов напрямую связано с уменьшением количества клеток сетчатой зоны [2]. При этом, механизма обратной связи стимулирования биосинтеза надпочечниками ДГЭА не выявлено. В результате, средний уровень ДГЭА-С после 65 лет составляет менее одной пятой от среднего значения данного гормона у лиц в возрасте 20 лет [3]. Интересно, что некоторые исследователи в свое время выдвинули предположение о том, что более низкие уровни ДГЭА у пожилых людей должны способствовать процессу старения. Однако данное предположение в последующем не нашло подтверждения [4].

Тем не менее, были обнаружены ассоциации низких уровней ДГЭА с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), мышечной слабости и депрессии у лиц старшей возрастной группы, а высокие уровни напрямую коррелировали с риском рака легких [5-7].

За последние 20 лет было опубликовано множество работ, в которых представлены результаты изучения ДГЭА и ДГЭА-С, однако до сих пор многие вопросы физиологии и патофизиологии остаются недостаточно понятными, в том числе потенциальные возможности и последствия использования гормона для лечения “старости” и связанных с ней состояний. В то же время, анализ крови на содержание ДГЭА и ДГЭА-С вызывает значительный интерес среди населения, который приводит к широкому рас-

пространению неконтролируемого использования ДГЭА и ДГЭА-С в качестве пищевой добавки для пожилых людей [4]. Этот интерес обусловлен имеющимися данными о положительном влиянии ДГЭА на качество жизни пожилых. В конце 80-90-х годов прошлого века были проведены первые исследования по гормонозаместительной терапии, в которых была установлена физиологическая доза 50 мг/сут. Однако полученные данные неоднозначны. Так, Nair KS, et al. показали, что гормонозаместительная терапия тестостероном или ДГЭА в низких дозах не привела к улучшению физического состояния, улучшения чувствительности к инсулину или качеству жизни у пожилых людей [8].

При изучении ассоциаций данного гормона со смертностью также однозначного ответа получено не было. Так, в одних исследованиях была показана U-образная зависимость уровня ДГЭА со смертностью, в других такая связь не обнаружена [9,10].

Целью настоящего исследования стало изучение и анализ возможных ассоциаций между уровнями ДГЭА-С сыворотки, ССЗ и ФР и смертностью от всех причин и от ССЗ.

Материал и методы

Проанализированы результаты проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), проведенного в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России и Экспертным Советом университета Дьюка.

Все участники (1876 человек в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 мужчин и 978 женщин) после подписания информированного согласия, были опрошены по разработанной с привлечением международных экспертов анкете [11]. Артериальная гипертензия (АГ) характеризовалась наличием систолического артериального давления и диастолического артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст. или приемом гипотензивных препаратов. Артериальное

Таблица 1

Средние характеристики ДГЭА-С в зависимости от пола и возрастной группы (мкмоль/л)

Возраст (лет)	Мужчины			Женщины		
	Количество	Среднее	Стандарт Ошибка	Количество	Среднее	Стандарт Ошибка
55-59	127	4,23	0,25	146	2,48	0,12
60-64	160	3,67	0,18	200	2,29	0,10
65-69	159	3,04	0,16	245	1,86	0,08
70-74	162	2,58	0,14	217	1,78	0,08
75-79	182	2,33	0,12	87	1,60	0,17
80-84	68	2,43	0,23	66	1,61	0,20
85+	32	1,34	0,24	13	1,61	0,44
Все	890	3,27	0,09	974	2,07	0,05

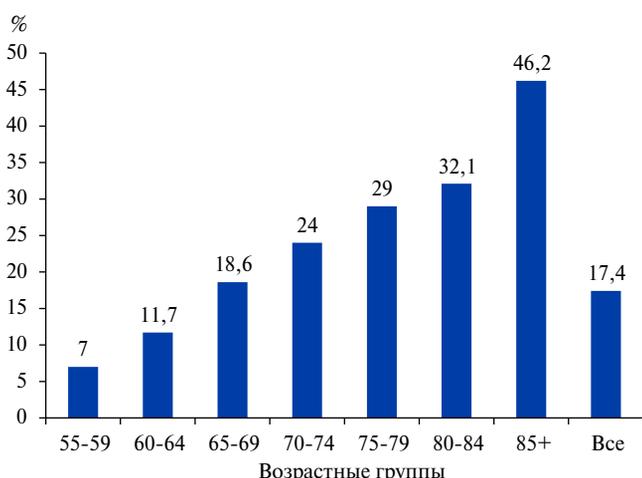


Рис. 1. Частота низких значений ДГЭА-С в различных возрастных группах (%).

давление измеряли дважды с интервалом примерно 2-3 минуты электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. В анализ включено среднее из двух измерений. Динамометрия проводилась с помощью ручного динамометра Smedley Dynamometer “Scandidact” (Denmark) дважды для каждой руки по стандартной методике. В анализ включали максимальный результат.

Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) устанавливался с помощью стандартной анкеты ВОЗ и по результатам анализа электрокардиограммы, выполненной по стандартной методике в 12 отведениях на электрокардиографе со скоростью протяжки бумаги 25 мм/сек, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК). Статус курения определялся по вопроснику; курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Диагноз сердечной недостаточности и сахарного диабета (СД) 2 типа устанавливался по анамнезу. Подробный протокол исследования опубликован ранее [11]. Для лабораторного обследования взятие крови из локтевой вены проводилось утром натощак после

12-14-часового голодания. Сыворотка крови была получена путем центрифугирования (2500 об./мин в течение 15 мин при температуре 4°С). Биохимический анализ крови включал определение показателей липидного профиля ферментным методом на автоанализаторе “Aigion-200” (Италия), с использованием реактивов “Human” (Германия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в крови определяли иммунефелометрическим методом с применением антисывороток фирмы “Behring” (Германия). ДГЭА-С в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Immunotech, Czech Republic). Все участники были ранжированы по поло-специфическим квинтилям уровня ДГЭА-С. За низкий уровень принимали значения ниже 1 квинтиля.

Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время 8-летнего наблюдения зарегистрировано 473 случая смерти (314 мужчин и 159 женщин), в том числе в результате ССЗ — 286 (191 и 95, соответственно).

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS с использованием методов описательной статистики (средних и стандартных ошибок, квинтилей, и пр.) и аналитической статистики (ANOVA, логистическая регрессия). Смертность оценивалась с помощью модели пропорционального риска (Кокс).

Результаты

Концентрация ДГЭА-С ассоциировалась с полом и возрастом. Средние уровни ДГЭА-С были в 1,7 раза выше у мужчин, по сравнению с женщинами (3,27 мкмоль/л против 2,07 мкмоль/л, $p < 0,0001$, соответственно) (табл. 1). Возрастная динамика варьировала от 4,23 (0,25) до 1,34 (0,24) мкмоль/л у мужчин и от 2,48 (0,12) до 1,61 (0,44) мкмоль/л — у женщин. Градиент снижения концентрации ДГЭА-С с возрастом у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. После 75 лет у женщин снижение этого показателя не отмечалось.

Таблица 2

Ассоциации между ФР и ССЗ и ДГЭА-С (Средние уровни и доля лиц с низким ДГЭА-С)

Параметр	Мужчины			Женщины		
	Средние уровни	Стандарт Ошибка	Частота низкого уровня (%)	Средние уровни	Стандарт Ошибка	Частота низкого уровня (%)
АД, мм рт.ст.						
≥140/90 Нет	3,09	0,13	18,5	2,05	0,09	18,8
Да	3,36	0,12	15,0	2,09	0,06	16,2
Гипертония	3,09	0,13	18,9	2,05	0,09	15,5
	3,36	0,12	15,5	2,09	0,06	17,5
ИБС Нет	3,26	0,10	16,7	2,06	0,06	16,9
Да	3,26	0,21	14,7	2,10	0,12	18,9
ХСН Нет	3,30	0,10	15,8	2,12	0,06	17,4
Да	3,07	0,21	16,8	1,83	0,10	21,0
СД2 Нет	3,30	0,09	14,8	2,05	0,05	17,7
Да	3,00	0,28	26,0	2,24	0,18	16,0
Не курит	3,15	0,11	17,7	2,08	0,05	17,5
Курит	3,75	0,16	9,5	2,18	0,16	13,3
Динамометрия, квинтили						
0	3,16	0,50	26,1	2,03	0,16	27,4
1	3,41	0,29	17,4	2,11	0,14	18,9
2	3,14	0,19	18,8	2,17	0,12	15,8
3	3,41	0,21	13,3	2,02	0,09	13,3
4	3,29	0,16	11,5	1,99	0,09	19,5
Холестерин, квинтили						
0	2,93	0,23	20,0	2,27	0,13	19,7
1	3,09	0,15	16,5	1,98	0,11	23,2
2	3,31	0,22	17,2	2,04	0,11	16,5
3	3,46	0,21	17,2	1,98	0,12	14,1
4	3,54	0,21	12,6	2,08	0,10	15,9
СРБ, квинтили						
0	2,90	0,17	19,0	1,73	0,08	21,7
1	3,22	0,15	14,4	2,09	0,13	20,3
2	3,24	0,20	18,6	2,14	0,12	17,6
3	3,49	0,22	14,4	2,10	0,11	17,4
4	3,64	0,27	11,0	2,41	0,12	12,4

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок.

Низкие уровни ДГЭА-С в популяции 55 лет и старше в целом выявлялись у 17,4%, увеличиваясь с 7,0% в самой молодой группе (55-64 лет) до 46,2% — в возрасте старше 85 лет ($p < 0,0001$) (рис. 1).

В таблице 2 представлены характеристики ДГЭА-С (среднее значение, доля лиц с низким ДГЭА-С) в зависимости от наличия различных ССЗ и факторов риска (ФР). При всех состояниях средние уровни ДГЭА-С были достоверно ниже у женщин. Не было получено значимых ассоциаций с наличием ИБС, СД и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ни у мужчин, ни у женщин, однако у женщин, страдающих ССЗ, была выявлена несколько выше частота пониженного уровня изучаемого гормона. Среди некурящих уровни ДГЭА-С были ниже, чем среди курящих, низкий уровень данного показателя выяв-

лялся достоверно реже среди курящих мужчин, у женщин ассоциации лишь на уровне тенденции. Низкий уровень динамометрии ассоциируется с уменьшением ДГЭА-С у мужчин. Так, самая высокая частота низкого уровня ДГЭА-С зарегистрирована в 1 квинтили распределения динамометрических показателей — 26,6% против 11,5% в 5 квинтили. У женщин ассоциации более сглажены, однако, самая высокая частота низкого уровня ДГЭА-С также выявлялась в 1 квинтили. Высокий СРБ (5 квинтиль) достоверно предсказывает высокий уровень ДГЭА-С. Низкий уровень холестерина (ХС) также ассоциируется с низким ДГЭА-С. Множественный регрессионный анализ показал, что у мужчин из всех показателей, ассоциированных с ДГЭА-С, в качестве независимых рассматриваются — возраст, курение, низкая

динамометрия и низкий уровень СРБ, у женщин — возраст, низкий уровень ХС и низкая динамометрия (рис. 2).

В промежуточном однофакторном анализе (Модель Кокса) выявлялись достоверно ассоциированные со смертностью показатели, которые включались в многомерную логистическую модель наряду с ДГЭА-С. В многофакторной модели оценки прогностической значимости ДГЭА-С в отношении смертности от всех причин и от ССЗ

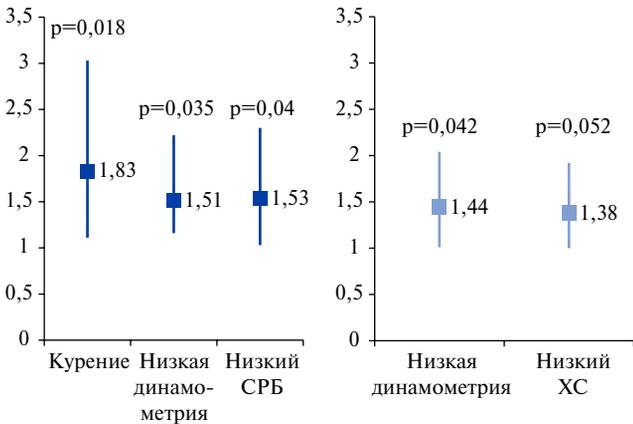


Рис. 2. Независимые ассоциации факторов риска и низкого уровня ДГЭА-С у мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше (множественный регрессионный анализ).

у мужчин достоверных ассоциаций получено не было (ОР 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; и ОР 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, соответственно) (табл. 3). В наблюдаемой когорте мужчин прогностически значимым по отношению к смертности от всех причин является возраст, ИБС, курение, высокий уровень СРБ и очень плохое здоровье по самооценке. Среди недостоверных ассоциаций, наряду с изучаемым гормоном, следует отметить ассоциации с повышенным АД, ХСН, низкой динамометрией и уровнем ХС вне 2-4 квинтилей распределения. Аналогичные ассоциации выявлены для смертности от ССЗ, исключение составила низкая динамометрия, которая потеряла значимость в анализе с сердечно-сосудистой смертностью. Напротив, риск умереть для женщин с низким уровнем гормона более чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях (ОР 1,58 95% ДИ (1,12-2,24, 0,009)). Значимость различий сохраняется при учете возраста, повышенного АД, наличия ХСН (8%), низкой динамометрии и неоптимальных уровней общего ХС. Для сердечно-сосудистой смертности ДГЭА-С значим на уровне 9%, скорее всего из-за недостаточного числа случаев. Следует отметить, что у женщин на смертность от всех причин влияют возраст, повышенное АД, наличие ХСН, низкая динамометрия и низкая ДГЭА-С.

Таблица 3

Риск смерти от всех причин и от ССЗ. Многофакторный анализ ассоциаций ССЗ, некоторых факторов риска, определяющих здоровье, и низкого уровня ДГЭА-С у мужчин и женщин

Показатель	Смертность от всех причин				Смертность от ССЗ			
	ОР	95% ДИ		P	ОР	95% ДИ		P
Мужчины								
Возраст	1,08	1,06	1,10	0,0001	1,11	1,08	1,14	0,0001
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,16	0,90	1,50	0,2432	1,31	0,94	1,82	0,1135
ИБС	1,48	1,15	1,92	0,0027	1,81	1,32	2,49	0,0003
ХСН	1,21	0,93	1,57	0,1598	1,18	0,84	1,64	0,3406
Курение	2,13	1,63	2,79	0,0001	2,34	1,65	3,31	0,0001
Низкая динамометрия	1,13	0,99	1,69	0,0546	1,08	0,77	1,52	0,6366
Низкий ДГЭА-С	1,13	0,86	1,50	0,3797	1,18	0,84	1,67	0,3410
СРБ — 5 квинтиль	1,77	1,38	2,29	0,0001	1,73	1,25	2,40	0,0009
Неоптимальный ХС*	1,23	0,92	1,66	0,1643	1,49	0,99	2,23	0,0527
Женщины								
Возраст	1,09	1,06	1,11	0,0001	1,10	1,07	1,14	0,0001
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,63	1,16	2,30	0,0048	1,95	1,24	3,06	0,0039
ИБС	1,25	0,89	1,75	0,2023	1,38	0,89	2,12	0,1459
ХСН	1,37	0,96	1,96	0,0826	2,16	1,36	3,42	0,0011
Курение	1,44	0,71	2,89	0,3091	0,84	0,26	2,73	0,7759
Низкая динамометрия	1,80	1,25	2,61	0,0017	1,70	1,04	2,77	0,0328
Низкий ДГЭА-С	1,58	1,12	2,24	0,0091	1,47	0,94	2,28	0,0891
СРБ — 5 квинтиль	1,23	0,85	1,78	0,2725	0,91	0,55	1,52	0,7313
Не опт ХС*	1,60	1,04	2,48	0,0333	1,29	0,75	2,21	0,3546

Примечание: * — неоптимальный ХС: значения ХС, находящиеся в промежутке распределения менее 3 квинтили и более и равно 4 квинтили.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ДГЭА-С — дегидроандростерона сульфат.

Обсуждение

В работе представлены результаты популяционного исследования взаимосвязей между низким уровнем ДГЭА-С, ССЗ, некоторых факторов здоровья, важных для изучаемой возрастной категории, и смертности у мужчин и женщин. Были выявлены выраженные гендерные и возрастные различия в уровнях данного гормона, как по средним значениям, так и по частоте выявления низкой концентрации ДГЭА-С, свидетельствующие о более высоком уровне изучаемого показателя у мужчин, и значительном снижении этого гормона с возрастом. Градиент падения ДГЭА-С у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. Полученные результаты подтверждают литературные данные о возрастном-половых ассоциациях изучаемого показателя, представленные ранее. В аналитическом обзоре Гончарова Н. П. и Кацая Г. В., авторы не только освещают вопросы метаболизма ДГЭА, его биологической роли, но и приводят собственные данные обследования мужчин различного возраста, включая когорту здоровых мужчин 90-112 лет, проживающих в условиях высокогорья. Авторы показали, что продукция ДГЭА с возрастом неуклонно снижается, достигая минимальных значений к 100 годам [12]. И хотя в нашем исследовании рассматривается более узкий возрастной диапазон, тем не менее, полученные данные отражают выраженное снижение концентрации ДГЭА-С с возрастом. Аналогичные тенденции были получены в большинстве исследований [13, 14]. В 2004г в Калифорнии также был обнаружен более высокий уровень данного гормона у мужчин по сравнению с женщинами, в возрастной группе 60-77 лет, а именно, 3,71 мкмоль/л против 1,98 мкмоль/л [15]. В нашем исследовании средний уровень ДГЭА-С у женщин составил 2,07 мкмоль/л, у мужчин — 3,27 мкмоль/л, и мужчины также демонстрировали большее ежегодное снижение, чем женщины. Поскольку ДГЭА и ДГЭА-С являются предшественниками половых гормонов, не удивительно, что их концентрации сильно различаются между мужчинами и женщинами. Практически все исследователи считают, что концентрация этих стероидов у мужчин намного выше, чем у женщин, и многие обнаруживают, что ассоциации между ДГЭА-С и здоровьем или выживанием меняются в зависимости от пола.

В качестве одного из факторов, определяющих здоровье, в нашем исследовании рассматривался статус курения. Нами были найдены отрицательные ассоциации между курением и ДГЭА-С, которые подтвердили аналогичные взаимосвязи, полученные в более ранних исследованиях. Так, в Physician Health Study (1992) никогда не курившие имели средний уровень ДГЭА-С 3,1 (0,13) мкмоль/л, бросившие — 3,7 (0,12) мкмоль/л и курящие в настоящее время — 4,27 (0,19) мкмоль/л [13]. Khaw KT, et al. исследовали

связь между курением сигарет и уровнем эндогенных половых гормонов у 233 белых женщин в постменопаузе 60-79 лет и нашли, что курильщики сигарет имели значительно более высокий средний уровень дидроэпиандростерона сульфата, чем некурящие. Различия в уровнях гормонов сохранялись после коррекции на возраст и индекс массы тела [16].

Glei D, et al. в исследовании пожилых китайцев (55 лет и старше, мужчин и женщин), жителей Тайваня, также показали повышение ДГЭА-С у курящих. Авторы предположили, что повышенные концентрации ДГЭА-С могут быть обусловлены изменениями скорости метаболического клиренса или выработки ДГЭА-С, вызванными курением. Однако данные, которые бы непосредственно поддерживали эти механизмы, в настоящее время отсутствуют [14]. В то же время, поскольку никотин может стимулировать высвобождение кортикотропина, адренокортикотропного гормона и вазопрессина, уместно предположить, что никотин может стимулировать производство ДГЭА-С. С другой стороны, курение сигарет может снизить скорость клиренса или изменить связывание ДГЭА-С с белками плазмы. В нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций курения и изучаемого гормона у женщин, по-видимому, из-за низкой частоты курения.

В настоящее время считается установленным, что уменьшение продукции гормона ассоциировано с развитием возрастной патологии: ССЗ, атеросклероза, рака, остеопороза и других заболеваний. В нашем исследовании у лиц с ИБС и ХСН выявлены более низкие значения ДГЭА-С, однако статистически не значимые. При обследовании большой когорты шведских мужчин были получены достоверные ассоциации с развитием новых случаев ИБС, но не с СД и ХСН [17]. С помощью множественного регрессионного анализа были отобраны факторы, достоверно ассоциирующиеся с низким уровнем ДГЭА-С. У лиц обоего пола это — возраст, низкая динамометрия, отражающая физическую работоспособность, что важно в этой возрастной когорте и низкий уровень общего ХС. В тайваньском исследовании высокие ДГЭА-С также ассоциировались с меньшим ограничением подвижности, но у женщин [14]. У мужчин были отобраны также курение и СРБ.

Данные о связи ДГЭА и СРБ активно обсуждаются в литературе. Некоторые исследователи согласны, что высокий уровень СРБ снижается при понижении уровня ДГЭА-С. В то же время, Stork S. и соавт. при обследовании 889 женщин в менопаузе, участвующих в популяционном когортном исследовании PROSPECT, показали, что ДГЭА-С — основной источник андрогенного и эстрогенного метаболизма, не был связан с СРБ [18].

Наиболее интересные данные получены при изучении связи между низким уровнем ДГЭА-С

и смертностью. Надо отметить, что в литературе представлены разнообразные ассоциации между ДГЭА-С и смертностью. Так, Ohlsson C, et al. в крупном исследовании продемонстрировали взаимосвязь низких уровней ДГЭА-С (самый низкий квартиль) с повышенным риском смерти у пожилых мужчин [19]. Напротив, в некоторых исследованиях с небольшим объемом выборки, эта связь отсутствует [9, 10]. Кроме того, возможно, существуют гендерные различия. Так, в шведском исследовании мужчин старше 60 лет изучались взаимосвязи между ДГЭА-С и смертностью от различных причин при учете ФР и заболеваний. Авторы сообщили, что имеются ассоциации, подобные найденным в нашем исследовании, между низким уровнем ДГЭА-С и наличием ССЗ в анамнезе, АГ и отрицательные ассоциации с курением. Ассоциации со смертностью остались значимы после поправки на возраст, ФР и ССЗ [19]. Авторы сделали заключение, что низкие уровни ДГЭА и ДГЭА-С независимо предсказывают смертность от всех причин, даже при коррекции на традиционные ФР. Кроме того, после дополнительного анализа было показано, что у молодых (до 75,4 лет — медиана) предсказательные возможности выше. В то же время, у женщин ассоциации между ДГЭА-С и смертностью могут отсутствовать или может существовать U-образная ассоциация [20]. По нашим данным многофакторного анализа у женщин риск умереть с низким уровнем ДГЭА-С более чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях. Значимость различий сохраняется при учете возраста, повышенного АД, наличия ХСН (8%), низкой динамометрии и уровнях общего ХС, находящегося вне 2-4 квинтили, иначе говоря, неоптимального уровня. Для сердечно-сосудистой смертности ДГЭА-С значим на уровне 9%, скорее всего, из-за недостаточного числа случаев. Отсутствие ассоциаций между ДГЭА-С и смертностью у российских мужчин может объясняться тем, что они более отягощены заболеваниями и ФР, поэтому низкий уровень гормона не имеет самостоятельного влияния на смертность. Поскольку известно, что любое заболевание может понижать уровни гормона, а в нашей популяции падение концентраций ДГЭА-С у мужчин происходит быстрее, чем у женщин, то можно предположить, что сниженные ДГЭА-С скорее может считаться вторичным.

Литература

1. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med*, 2004; 22: 299-309.
2. Parker CR, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol.*, 2000; 85: 48-54.
3. Nafziger AN, Bowlin SJ, Jenkins PL, Pearson TA. Longitudinal changes in dehydroepiandrosterone concentrations in men and women. *J Lab Clin Med*, 1998; 131: 316-23.
4. Bhagra S, Nippoldt TB, Nair KS. Dehydroepiandrosterone in adrenal insufficiency and ageing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008; 15: 239-43.
5. Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 1-14.
6. Valenti G, Denti L, Maggio M, et al. Effect of DHEA-S on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004; 59A: 466-72.
7. Zhu G, Yin Y, Xiao CL, et al. Serum DHEA-S levels are associated with the development of depression. *Psychiatry Res*, 2015; 30; 229 (1-2): 447-53.
8. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in Elderly Women and DHEA or Testosterone in Elderly Men. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1647-59.
9. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality

В литературе представлен аналогичный результат анализа пятилетней смертности финской когорты мужчин и женщин в возрасте от 75 до 85 лет [21]. Авторы не нашли значимых ассоциаций между ДГЭА-С и смертностью после коррекции на заболевания. Таким образом, причинно-следственные отношения этих ассоциаций не вполне ясны. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения взаимосвязи ДГЭА-С и смертности в российской популяции.

Вместе с тем, в настоящее время получено множество данных, позволяющих с различной степенью вероятности предполагать наличие защитного эффекта ДГЭА-С при развитии патологии, ассоциированной с возрастом. Есть данные, что заместительная терапия ДГЭА-С при его возрастном или патологическом дефиците улучшает качество жизни.

Лучшее понимание причинно-следственной связи может иметь важные последствия создания и использования пищевых добавок с ДГЭА-С. В настоящее время они широко доступны и, по некоторым оценкам, весьма популярны. Тем не менее, если низкие значения ДГЭА-С скорее являются результатом болезни, чем предвестником плохого состояния здоровья, представляется маловероятным, что добавка ДГЭА будет иметь защитные преимущества. Представляет ли собой ДГЭА “источник молодости”, как назвали этот гормон Baulieu, et al. пока остается неизвестным, но результаты исследований, которые изучают физиологические пути, связывающие различные биомаркеры и здоровье, могут предоставить важные доказательства для решения данного вопроса [25].

Заключение

Впервые в популяционном исследовании населения Москвы возраста 55 лет и старше получены данные, позволяющие предполагать наличие еще одного ФР для этой группы населения. Низкий уровень дигидроэпиандростерона сульфата является независимым предиктором смерти от всех причин у женщин, но достоверно не ассоциируется со смертью у мужчин.

Ограничения исследования. Малое число случаев не позволило достичь высокого уровня достоверности по отношению к смерти от ССЗ.

- in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol*, 2013; 78(4): 629-34.
10. Cappola AR, Xue QL, Walston JD, et al. DHEA-S levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006; 61(9): 957-62.
 11. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
 12. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and genital surgery*, 2015; 1: 13-22. Russian (Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*, 2015; 1: 13-22).
 13. Salvini S, Stampfer MJ, Barbieri RL, Hennekens CH. Effects of Age, Smoking and Vitamins on Plasma DHEAS Levels: A Cross-Sectional Study in Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 74; 1: 139-43.
 14. Gleib DA, Goldman N, Weinstein M, Liu I-W. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Experimental Gerontology*, 2004; 39: 321-31.
 15. Tannenbaum C, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Platt RW. A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 151: 717-25.
 16. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 1988; 318: 1705-9.
 17. Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, et al. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-Year Risk of Coronary Heart Disease Events in Elderly Men. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 1801-10.
 18. Stork S, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J Intern Med*, 2008; 264: 245-53.
 19. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95; 9: 4406-14.
 20. Trivedi DR, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86; 9: 4171-7.
 21. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97; 8: 4279-84.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ В РОССИИ И США

Бойцов С. А.¹, Зайратьянц О. В.², Андреев Е. М.³, Самородская И. В.⁴

Цель. Сравнить показатели смертности от ишемических болезней сердца (ИБС) в России и США, обсудить причины различий, привлечь внимание специалистов к необходимости адекватного заполнения свидетельств о смерти.

Материал и методы. Рассчитаны возрастные и стандартизованные коэффициенты смертности (КСК) от ИБС для возрастов 50 лет и старше в РФ и США, соответствующие трехзначным и четырехзначным кодам "Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра" (МКБ-10). Для стандартизации коэффициентов смертности использовали Европейский стандарт (European Standard Population; ECH-2013).

Результаты. КСК от всех форм ИБС среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в РФ составил 2153,1 в США 712,6, среди женщин, соответственно — 1288,3 и 421,2. Доля смертей от "острых форм" ИБС составила 19,5% и 34,2% (мужская смертность РФ, США), 14,9% и 34,7% (женская смертность РФ, США). Смертность от острого инфаркта миокарда (ИМ) (код МКБ-10: I21) в России в 1,6 раза ниже, чем в США в то время как по рубрике "Другие формы острой ишемической болезни сердца" (код I24) смертность в РФ среди женщин выше в 22 раза и среди мужчин в 35 раз. В статье представлены в качестве обсуждения причины выявленных различий.

Заключение. Различия в показателях смертности от ИБС в США и России связаны с целым рядом причин, значительная часть из которых связана с выбором первопричины смерти и особенностями использования кодов МКБ.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 100–107
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, международная классификация болезней, смертность.

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ³Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва; ⁴ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. генерального директора, Зайратьянц О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Андреев Е. М. — в.н.с., Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
samor2000@yandex.ru

КСК — стандартизованные коэффициенты смертности, ИБС — ишемические болезни сердца, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, РФ — Российская Федерация, США — Соединенные Штаты Америки, БСК — болезни системы кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда.

Рукопись получена 09.12.2016
 Рецензия получена 13.01.2017
 Принята к публикации 19.01.2017

COMPARISON OF CORONARY HEART DISEASE MORTALITY IN MEN AND WOMEN AGE 50 YEARS AND OLDER IN RUSSIA AND USA

Boytsov S. A.¹, Zayratians O. V.², Andreev E. M.³, Samorodskaya I. V.⁴

Aim. To compare mortality parameters in coronary heart disease (CHD) in Russia and USA, and to assess the reasons for differences; to underline the necessity for adequate completion of death certificates.

Material and methods. Age-related and standardized mortality coefficients (SMC) for ages older than 50, in Russia and the US, were calculated, that are relevant to three- and four-digit codes of the "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th". As a standard for mortality coefficients, the European Standard Population (ECH-2013) was applied.

Results. SMC from all types of CHD among men 50 years and older in RF was 2153,1, and in USA 712,6; among women, respectively, 1288,3 and 421,2. The part of deaths from "acute" CHD was 19,5% and 34,2% (males, RF and USA), 14,9% and 34,7% (females, RF and USA). Mortality from myocardial infarction (MI) (ICD-X code I21) in Russia is 1,6 times lower than in the USA, but by the chart "Other forms of acute ischemic heart disease", I24) mortality in RG among women is 22 times higher, and in men — 35 times. The article discusses such discrepancies.

Conclusion. Differences in mortality from CHD in the US and Russia are due to a range of reasons, many of them related to selection of primary cause of death and specifics of ICD-X code selection.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 100–107
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

Key words: ischemic heart disease, international diseases classification, mortality.

¹Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ³Center for Demographic Investigation of Russian School of Economics, Moscow; ⁴National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации (РФ) по сравнению со странами Евросоюза и Соединенных Штатов Америки (США) имеет место значительное превышение показателей смер-

ности от болезней системы кровообращения (БСК), в том числе ишемических болезней сердца (ИБС). С нашей точки зрения, феномен "сверхсмертности" от ИБС в России можно объяснить двумя причинами:

1) распространенностью факторов риска развития ИБС, несовершенством системы организации медицинской помощи, недостаточным уровнем финансирования и развития современных медицинских технологий, низкой приверженностью пациентов к выполнению рекомендаций по лечению и профилактике БСК,

2) системой статистического учета причин смертности населения и подходами к кодированию по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10) причин смерти от ИБС.

Сравнение только обобщенных статистических показателей смертности населения, без соответствующих методологически корректных исследований на основе персонифицированных данных не позволяет определить вклад этих причин. Поэтому целью данной работы явилось сравнение стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от отдельных форм ИБС в России и США и анализ возможности объективного сопоставления этих данных. Кроме того, важно привлечь внимание специалистов (организаторов системы здравоохранения, демографов, специалистов по медицинской статистике, кардиологов, терапевтов, патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов) к корректной диагностике и кодированию по МКБ-10 первоначальных причин смерти — основы последующего статистического анализа причин смертности населения. С нашей точки зрения, это необходимо не только и не столько для сопоставления показателей между странами или регионами страны, сколько для разработки программ профилактики и лечения в целевых группах населения с последующей оценкой эффективности проводимых мероприятий.

Материал и методы

В качестве объекта сравнения показателей смертности от ИБС в России были выбраны США, как страна с большой численностью населения, более низкими, чем в России показателями смертности от ИБС и хорошо налаженной статистикой причин смертности населения. Национальный центр статистики здоровья (National Center for Health Statistics) систематически публикует все методические материалы по оценке заболеваемости и смертности от отдельных причин в США. Основным источником данных по смертности в США является ВОЗ (WHO mortality database — WHO MD) [1]. Данные о населении США по пятилетним возрастным группам взяты из базы данных по смертности Human Mortality Database (HMD) [2], поскольку WHO MD включает данные о населении США только до 2007г и не содержит данных для возрастных групп 85-89, 90-94, 95 и старше. На момент начала работы над статьей были доступны показатели за 15-летний период с 1999

по 2013гг. Данные об умерших в России получены путем дополнительной обработки электронной информации о возрасте, поле и причинах смерти, полученной в Росстате за период с 2000 по 2014гг. Таким образом, для обеих стран взяты все доступные на момент начала работы над статьей данные, которые охватывают 15-летний период. Столь длительный временной интервал выбран в связи с тем, что по отдельным нозологическим формам из группы ИБС ежегодно регистрируются только единичные случаи смертей, а накопленные данные позволяют с большей степенью уверенности говорить о структуре смертности.

На основе данных о количестве умерших в определенных возрастах и численности населения были рассчитаны возрастные коэффициенты смертности и СКС от ИБС, соответствующие всем трехзначным агрегированным и детальным (в большинстве случаев четырехзначным) кодам МКБ-10. Для стандартизации коэффициентов смертности использовали принцип, лежащий в основе расчетов Европейского стандартного населения на 2013г (2013 European Standard Population; ECH-2013), который учитывает возраст, включая 95 лет и старше. СКС вычисляли для умерших в возрасте 50 лет и старше, поскольку в возрастной структуре ECH-2013, а также в России и США более 95% смертей от БСК приходится на возраст 50 лет и старше.

Результаты

СКС от всех форм ИБС среди мужчин в возрасте 50 лет и старше в России составил 2153,1 в США 712,6, а среди женщин, соответственно — 1288,3 и 421,2. Таким образом, СКС от ИБС и среди мужчин, и среди женщин данной возрастной группы в России в 3 раза выше, чем в США. Однако и в России, и в США доля ИБС среди умерших от БСК составляет около 50%.

В таблице 1 сгруппированы показатели СКС от различных форм ИБС, представленных трехзначными кодами МКБ-10 и их удельный вес в процентах от общего числа умерших от БСК, а в таблице 2 — СКС от ИБС, представленных четырехзначными кодами МКБ-10.

Выявляется парадоксальный факт: доля смертей от “острых форм” ИБС от общего числа умерших от ИБС в России в 1,8 (среди мужчин) и 2,3 (среди женщин) раз ниже, чем в США. Доля летальных исходов от “острых форм” ИБС (коды МКБ-10: I20.0, I21, I22, I23, I24) от общего числа умерших от ИБС составляет, соответственно, 19,5% и 34,2% (мужская смертность Россия, США), 14,9% и 34,7% (женская смертность Россия, США).

Смертность от острого инфаркта миокарда (ИМ) (код МКБ-10: I21) в России среди мужчин и женщин в 1,6 раза ниже, чем в США (табл. 1). Представляет

Таблица 1

**СКС от различных форм ИБС, представленных 3-значными кодами МКБ-10
среди мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше и их удельный вес
в процентах от общего числа умерших от БСК**

Код по МКБ-10	Наименование причин смерти	Мужчины				Женщины			
		Россия (2000-2014)	% от общего числа БСК	США (1999-2013)	% от общего числа БСК	Россия (2000-2014)	% от общего числа БСК	США (1999-2013)	% от общего числа БСК
I	Всего от БСК	4043,1		1272,0		2729,4		893,6	
	Всего от ИБС	2153,1	53,3	712,6	56,0	1288,2	47,2	421,2	47,1
I20	Стенокардия [грудная жаба] ¹	43,3	1,1	0,3	0,0	22,8	0,8	0,3	0,0
I21	Острый ИМ	148,8	3,7	238,1	18,7	84,0	3,1	142,4	15,9
I22	Повторный ИМ	74,7	1,9	0,1	0	27,1	1,0	0	0
I23	Некоторые текущие осложнения острого ИМ ¹	2,4	0,1	0	0	1,5	0,1	0	0
I24	Другие формы острой ИБС	187,5	4,6	5,3	0,4	76,2	2,8	3,5	0,4
I25	Хроническая ИБС	1696,4	42,0	468,7	36,9	1076,7	39,5	274,9	30,8

Примечание: ¹ в РФ эти причины не рекомендовано указывать первоначальной причиной смерти в соответствии с правилами МКБ-10, рекомендациями Минздрава России и Российского общества патологоанатомов.

интерес то, что доля кода I21.9 (МКБ-10: “Острый ИМ неуточненный”, см. табл. 2) в США среди мужской смертности от острого ИМ составляет 99,87% (то есть на все остальные коды для острого ИМ приходится только 0,13%). В то время как в России доля смертей от острого ИМ неуточненной локализации (с кодом I21.9) в структуре смертности от острого ИМ составляет только 29,7% среди мужчин и 26% среди женщин; доля смертей от острого трансмурального ИМ передней стенки (код I21.0) — 32,6% и 35,6%; нижней стенки (код I21.1) — 11,4% и 12,2%; других уточненных локализаций (код I21.2) — 20,4% и 20,6%. Следовательно, точность верификации вида и локализации ИМ в РФ примерно в 3 раза выше, чем в США.

Следует отметить, что в соответствии с обновленными в последние годы правилами МКБ-10, пока не опубликованными на русском языке, рубрика I22.- “Повторный ИМ” — не рекомендуется для использования в качестве первоначальной причины смерти в статистике смертности, хотя она традиционно, в соответствии с изданием МКБ-10 от 1995г (т. 1, часть 1, с. 489) и по действующим рекомендациям, в т.ч. общества патологоанатомов, применяется в России [3].

Обращает внимание, что в США (как и на аутопсиях в России) не регистрируются причины, которые согласно правилам МКБ не могут рассматриваться как “первоначальная причина смерти”. Это рубрики “осложнения острого ИМ” (коды I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.4, I23.5, I23.6, I23.8). Однако доля таких случаев в РФ по данным Росстата от общего числа смертей от БСК составила 1,15%.

Значительное превышение смертности в возрастах старше 50 лет отмечается в России по рубрике “Другие формы острой ИБС” (код I24) среди женщин (в 22 раза) и среди мужчин (в 35 раз) (табл. 1). В целом смертность от “острых форм” ИБС по 3-значным кодам I21- I24 в России выше, чем в США: среди женщин (в 1,3 раза) и среди мужчин (в 1,7 раза) старше 50 лет.

Всего на долю хронических форм ИБС приходится в России 42,86% смертей мужчин, умерших от БСК, в США — 36,86%; среди женской смертности 40,17% и 30,79%. Доля хронических форм ИБС в смертности от всех форм ИБС составляет в России 80,5% среди мужчин и 85,1% среди женщин; в США — 65,8% и 65,3%, соответственно.

Среди хронических форм ИБС показатели смертности в России ниже от “Атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной” (код I25.0; среди мужчин в 1,3 раза; среди женщин в 1,3 раза). Доля смертей от этой причины от общего числа смертей от БСК в России среди мужчин 1,9%, в США 7,7%, среди женщин — 1,7% и 6,3%. Этот код значительно реже используют в РФ (на аутопсиях не применяют в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов) [3]. На вскрытиях в РФ традиционно вместо этой причины обычно указывается атеросклеротический (диффузный мелкоочаговый) кардиосклероз (код МКБ-10 I25.1 “Атеросклеротическая болезнь сердца”). Несмотря на значительно более высокие СКС от “Атеросклеротической болезни сердца” (I25.1) в России по сравнению с США (среди мужчин показатели смерти выше в 3 раза, среди женщин в 3,5 раза), доля смертей

Таблица 2

СКС от различных форм ИБС, представленных 4-значными кодами МКБ-10

Код ICD10		Мужчины				Женщины		
		Россия (2000-2014)	Доля от общего числа %	США (1999-2013)	Доля от общего числа %	Россия (2000-2014)	Доля от общего числа %	США (1999-2013)
I	Все причины	4043,14		1272,04		2729,39		893,63
I200	Нестабильная стенокардия	6,54	0,162	0,07	0,006	3,10	0,114	0,05
I201	Стенокардия с документально подтвержденным спазмом	0,76	0,019	0,01	0,001	0,40	0,015	0,01
I208	Другие формы стенокардии	30,78	0,761	0,00	0,000	16,61	0,609	0,00
I209	Стенокардия неуточненная	5,23	0,129	0,25	0,020	2,69	0,099	0,24
I210	Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда	48,55	1,201	0,01	0,001	29,88	1,095	0,01
I211	Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда	17,03	0,421	0,01	0,001	10,29	0,377	0,01
I212	Острый трансмуральный ИМ др. уточненных локализаций	30,40	0,752	0,01	0,001	17,31	0,634	0,00
I213	Острый трансмуральный ИМ неуточненной локализации	3,88	0,096	0,03	0,002	2,16	0,079	0,02
I214	Острый субэндокардиальный ИМ	4,77	0,118	0,29	0,023	2,50	0,091	0,21
I219	Острый ИМ неуточненный	44,16	1,092	237,78	18,693	21,84	0,800	142,12
I220	Повторный ИМ стенки миокарда	24,46	0,605	0,00	0,000	9,13	0,335	0,00
I221	Повторный инфаркт нижней стенки миокарда	10,55	0,261	0,00	0,000	4,14	0,152	0,00
I228	Повторный ИМ другой уточненной локализации	23,25	0,575			8,33	0,305	0,00
I229	Повторный ИМ неуточненной локализации	16,45	0,407	0,07	0,005	5,47	0,200	0,04
I230	Гемоперикард как ближайшее осложнение острого ИМ	0,84	0,021			0,67	0,025	
I231	Дефект межпредсердной перегородки как текущее осложнение острого ИМ	0,07	0,002			0,04	0,002	
I232	Дефект межжелудочковой перегородки как текущее осложнение острого ИМ	0,02	0,001			0,01	0,000	
I233	Разрыв сердечной стенки без гемоперикарда как текущее осложнение острого ИМ	0,04	0,001			0,02	0,001	
I234	Разрыв сухожильной хорды как текущее осложнение острого ИМ	0,00	0,000			0,00	0,000	
I235	Разрыв сосочковой мышцы как текущее осложнение острого ИМ	0,02	0,000			0,01	0,000	
I236	Тромбоз предсердия, ушка предсердия и желудочков сердца как текущее осложнение острого ИМ	0,01	0,000			0,01	0,000	
I238	Другие текущие осложнения острого ИМ	1,42	0,035			0,74	0,027	
I240	Коронарный тромбоз, не приводящий к ИМ	0,00	0,000			0,00	0,000	
I241	Синдром Дресслера	1,88	0,047	0,00	0,000	0,76	0,028	0,00
I248	Другие формы острой ИБС	159,28	3,939	2,78	0,218	62,96	2,307	1,85
I249	Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная	26,32	0,651	2,56	0,201	12,49	0,457	1,65
I250	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	77,34	1,913	97,70	7,680	47,72	1,748	56,56
I251	Атеросклеротическая болезнь сердца	984,85	24,358	323,34	25,419	696,36	25,513	196,40
I252	Перенесенный в прошлом ИМ	174,77	4,323	0,20	0,016	63,29	2,319	0,09
I253	Аневризма сердца	4,88	0,121	0,12	0,009	1,53	0,056	0,07
I254	Аневризма коронарной артерии	0,86	0,021	0,01	0,001	0,55	0,020	0,01
I255	Ишемическая кардиомиопатия	27,26	0,674	25,04	1,968	16,90	0,619	9,68
I256	Бессимптомная ишемия миокарда	0,42	0,010	0,00	0,000	0,24	0,009	0,00
I258	Другие формы хронической ишемической болезни сердца	155,07	3,835	2,80	0,220	86,08	3,154	1,61
I259	Неуточненная	270,89	6,700	19,50	1,533	164,01	6,009	10,51

от этой причины от общего числа смертей от БСК в России и США сопоставимы (в России среди мужчин 24,5% в США 25,4%, среди женщин — 25,5% и 22%).

Наиболее значительное превышение показателей смертности в России отмечается по коду I25.2 (Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда), СКС в России выше, чем США по этому коду в 867 раз среди мужчин и 674 раза среди женщин (табл. 2). Такие различия, вероятно, можно объяснить исключительно особенностями кодирования причин смерти в РФ. Данный код согласно правилам МКБ-10 от 2009г не должен использоваться в качестве “первоначальной причины смерти”, но в РФ это правило внедрено письмом Минздрава России (№ 14-9/10/2-4150 “Об особенностях кодирования некоторых заболеваний класса IX МКБ-10”) только в 2011г. Следует, однако, отметить, что те же правила предписывают, что если в медицинском свидетельстве о смерти указана только одна причина смерти (заполнена только одна строка части I свидетельства, что нарушает требования МКБ и отечественные рекомендации), то она и выбирается в качестве первоначальной причины смерти.

Почти идентичные показатели смертности среди мужчин регистрируются при “Ишемической кардиомиопатии” (I25.5), но среди российских женщин смертность от данной причины в 1,7 раза выше, чем среди женщин в США. Доля смертей от этой причины (от числа всех смертей от БСК) в США выше, чем в России.

Обсуждение

Несмотря на то, что более 15 лет назад, в 2001г, был опубликован аналитический обзор ВОЗ, в котором рассматривался вопрос различий в СКС, обусловленных подходами и принципами кодирования причин смерти, проблема является до сих пор чрезвычайно актуальной [4]. Это подтверждалось в ряде других последующих исследований. По данным Grey S, et al., результаты исследования, проведенного в Новой Зеландии (на основании национального персонифицированного регистра, включающего все случаи госпитализации и смерти от ИБС) свидетельствуют, что использование разных подходов к оценке первоначальной причины смерти приводило к вариативности доли смертей от ИБС от 24-25% до 37-39% [5]. McCormick N, et al. [6] пришли к выводу, что данные об уровне и динамике смертности от ИМ, основанные на свидетельствах о смерти, недостаточно достоверны, имеют низкую прогностическую ценность. В том же докладе ВОЗ (2001) указывалось, что в России используются нестандартные (другие, чем предписывает МКБ) подходы к классификации причин смерти [4]. Судя по последним публикациям ситуация изменилась мало [7].

Обращая особое внимание на более низкие показатели смертности от ИМ в России по сравнению с США в нашем исследовании, хотелось бы отметить три наиболее вероятные причины.

1. Гиподиагностика острого ИМ в РФ, на что указывают “ножницы” в СКС от ИМ и от “Других форм острой ишемической болезни сердца” (код I24) в США и РФ. Этому, в определенной мере, способствует заполнение медицинских свидетельств о смерти без патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия. Фактически истинная частота ИМ у умерших вне стационаров фактически остается не уточненной. Важно также учитывать и определенные трудности морфологической диагностики острых форм ИБС на вскрытиях у умерших вне стационаров из-за скудной клинической информации и отсутствия макроскопических изменений миокарда в течение первых часов от развития его ишемии. Макроскопические пробы на ишемию миокарда (с теллуридом калия или нитросиним тетразолием) в настоящее время практически не используются, а последующее гистологическое исследование нередко малоинформативно. Поэтому удельный вес острых форм ИБС среди умерших вне стационара на аутопсиях также может быть ниже истинных значений. Но эта причина не может полностью объяснить различия в СКС между РФ и США: в США процент вскрытий в 3 раза ниже, чем в России (около 9%) [8].

2. Различия в подходах к оценке одного и того же явления. Так, совершенно очевидно, что в России и в США по-разному подходят к кодированию случаев повторного ИМ. Рецидивирующим (или повторным — согласно МКБ-10 от 1995г) принято называть ИМ, развившийся в срок менее, чем через 28 суток от момента первого ИМ (от начала предыдущего инфаркта). Однако, традиционно в отечественной медицине, и как было в МКБ-9, все новые события до 3-х суток считают “распространением зоны ИМ”, “затяжным течением ИМ”; рецидивом считается ИМ, возникший после 3 суток от начала, предшествующего (“острого”) ИМ, а повторным, если он развился через 28 суток и позже от предыдущего. Поэтому в РФ до настоящего времени принято применять код I22 для ИМ, который согласно правилам МКБ-10 должен кодироваться как I21 [3]. В определенной мере различия в диагностике (и указании причины смерти) могут быть связаны с внедрением в практику новых международных консенсусов по ИМ (“Второе универсальное определение инфаркта миокарда” в 2007г и “Третье универсальное определение инфаркта миокарда” в 2012г), рекомендованных для формулировки причин смерти в РФ только в 2014-2015гг [3, 9] и по-разному трактуемыми отечественными специалистами по статистике и врачами (клиницистами и патологоанатомами) рекомендациями МКБ по регистрации ИМ в качестве

основного заболевания или осложнения у больных онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом и бронхиальной астмой [3].

3. Факторами, не связанными с клиническим диагнозом и правилами МКБ. Так, например, согласно данным Sacks NC, et al. (2015), в США значительные изменения в практике кодирования ИМ произошли в 2006–2008 гг, когда были приняты политические решения, касающиеся компенсации затрат на лечение [10]. Авторы считают, что такие изменения способствуют неправильным выводам по оценке состояния общественного здоровья.

Обращает внимание, что значительная доля смертей от ИБС приходится на причины, которые не используются в клинической практике в качестве диагнозов при обращении за медицинской помощью или при выписке из стационара. Так, например, такие причины смерти как “Атеросклеротическая болезнь сердца” (I25.1) и “Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная” (I25.0) для врачей в Российской Федерации не имеют клинических критериев для постановки данных диагнозов, логических объяснений и обоснований, клиницисты не могут интерпретировать такие формулировки как причины летальных исходов. С точки зрения патологоанатомов, основанной на отечественных и зарубежных традициях, термин “Атеросклеротическая болезнь сердца” (I25.1) соответствует понятию атеросклеротический (диффузный мелкоочаговый) кардиосклероз, который более понятен клиницистам и по старым классификациям ИБС в России и рекомендациям зарубежных морфологов является морфологическим субстратом клинических форм — стенокардии или хронических форм ИБС без постинфарктного кардиосклероза. Патологоанатомы до сих пор придерживаются именно такого подхода, хотя в клинической практике эти термины не используются [3]. Тем не менее эти коды, судя по данным статистики при заполнении свидетельств о смерти используются в России достаточно часто, особенно I25.1. Кроме того, ошибочно используется код I25.0, несмотря на запрет его использования. Вероятно, эти коды активно используются участковыми врачами, фельдшерами в сельской местности, в случаях смерти пожилых лиц, без заболеваний с четко очерченной симптоматикой, не получавших лечение и не обращавшихся за медицинской помощью в медицинские учреждения. В США в клинической модификации МКБ вместо термина “Атеросклеротическая болезнь сердца” (I25.1) присутствуют определения, которые фактически идентичны пониманию этого кода российскими патологоанатомами. Примеры:

- I25.1 — атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии
- I25.10 — атеросклеротическое поражение нативной коронарной артерии без стенокардии

- I25.11 — атеросклеротическое, поражение нативной коронарной артерии с наличием стенокардии и т.д.

Следует отметить, что клиническая модификация МКБ (ICD-10-CM) не является документом ВОЗ и используется в службе национальной статистики США для анализа ситуации с заболеваемостью, оказанием медицинской помощи, формировании клинически-связанных групп с целью последующей компенсации затрат на оказание медицинской помощи. В то же время, несмотря на факт отсутствия в клинической модификации МКБ (США <http://icdlist.com/icd-10/I25>) кода I25.0, доля смертей с таким кодом в США составляет среди мужчин 7,6 и 6,3 среди женщин что значительно выше, чем в России. Казалось бы, благодаря клинической модификации, которая все разъясняет, такой код не должен использоваться. Но в США врач не кодирует причины смерти, он только устанавливает диагноз в привычных для него терминах с использованием общепринятых клинических классификаций, а затем специалисты в области статистики “подбирают” код в соответствии с принципами кодирования, изложенными в МКБ и заложенными в программное обеспечение. Таким образом, использование того или иного кода в статистике смертности в значительной степени зависит от принятой системы кодирования болезней. И как видно из данного примера, используемый в США подход нельзя назвать оптимальным с точки зрения понимания нозологической структуры смертности.

Учитывая, что суммарно доля таких причин, как “Атеросклеротическая болезнь сердца” (I25.1) и “Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная” (код I25.0) в России и в США очень близка для женщин 27,2% и 28,3% (несколько больше различие среди мужской смертности 26,4% и 33,1%), можно предположить, что это случаи смерти пожилых людей на дому, без сердечно-сосудистых катастроф, требующих госпитализации и без жизнеугрожающих коморбидных состояний.

Следует отметить, что результаты аутопсий мало влияют на нозологическую структуру смертности от ИБС, оцениваемую на основании базы данных Росстата. Причина в том, что патологоанатомические вскрытия охватывают только 1/3 от общего числа умерших, и их результаты нельзя признать репрезентативными для всей выборки. Так, например, наиболее высокие показатели патологоанатомических вскрытий за последние годы в России (в 2014–2015 гг) составили в 2014 г 20,1% и в 2015 г 21,6%. Еще до 10% умерших ежегодно вскрывается в системе бюро судебно-медицинской экспертизы. В итоге, показатель вскрытий в целом к 2014–2015 гг впервые немного превысил значение в 30%, однако обобщения их результатов не производилось. Процент вскрытий

Таблица 3

Удельный вес смертности от различных форм ИБС, в процентах от общего числа умерших от БСК в возрасте 50 лет и старше в России, США в сравнении с умершими в 2013-2014гг в Москве, чья прич ина смерти установлена на основании аутопсии

Код по МКБ-10	Причины смерти	Мужчины				Женщины			
		Россия (2000-2014)	США (1999-2013)	Москва, 2013-14, аутопсии умерших ¹		Россия (2000-2014)	США (1999-2013)	Москва, 2013-14, аутопсии умерших ¹	
				Вне стационара	В стационаре			Вне стационара	В стационаре
I20-I25	ИБС, всего	53,3	56,0	75,9	47,0	47,2	47,1	69,5	44,4
I20	Стенокардия	1,1	0,0	0,0	0,1	0,8	0,0	0,0	0,0
I21	Острый ИМ	3,7	18,7	5,1	7,1	3,1	15,9	5,5	7,6
I22	Повторный ИМ	1,8	0,0	3,0	7,9	1,0	0,0	1,9	4,9
I23	Некоторые текущие осложнения острого ИМ	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
I24	Другие острые формы ИБС	4,6	0,4	2,3	0,9	2,8	0,4	0,9	0,6
I25	Хронические формы ИБС	42,0	36,8	65,6	31,0	39,4	30,8	61,3	31,3

Примечание: ¹ источник данных по Москве тот же, что по России в целом (см. раздел Материал и методы исследования), данные аутопсий стандартизованы по полу и возрасту. Рубрики МКБ-10 I20 (“Стенокардия”), I23 (“Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда”), I21.9 (“Острый инфаркт миокарда неуточненный”) и патологоанатомам, и судебно-медицинским экспертам, в соответствии с требованиями МКБ-10, методических документов Минздрава России, Департамента здравоохранения г. Москвы и рекомендациями Российского общества патологоанатомов в качестве первоначальной причины использовать запрещено.

значительно выше в Москве и некоторых других субъектах РФ [11]. В отличие от внебольничной летальности, процент вскрытий умерших в стационарах значительно выше (например, в Москве выше 60%) [12]. В то же время, если сравнить даже такие ограниченные данные, очевидны их значительные отличия от данных Росстата (табл. 3), что сближает структуру смертности от ИБС для умерших вне стационаров с ее показателями в США.

Таким образом, показатели и их вклад в структуру смертности от ИБС, основанные на результатах патологоанатомических вскрытий, особенно, умерших в стационарах, кардинально отличаются от данных Росстата, но близки к статистике США.

Чрезвычайно высокие СКС от “Других форм острой ИБС” (коды I24) в России связаны с нашей точки зрения с отсутствием общепринятых и описанных в МКБ-10 критериев диагностики таких причин смерти, как “Другие формы острой ишемической болезни сердца” и “Острая ИБС неуточненная” и с ошибочным использованием этих кодов для случаев “внезапной смерти”, в частности, на фоне злоупотребления алкоголем [13]. Однако до сих пор нет однозначного мнения среди специалистов о том, насколько значимо алкоголь влияет на показатели смертности, особенно “острой” кардиальной смертности [14-16]. С нашей точки зрения, значительно более высокие в России показатели смертности от “Других форм острой ИБС” (кода I24), возможно, связаны

с тем, что на практике нередко используют данный код не только для доказанной внезапной коронарной смерти (недостаточности), как того требуют рекомендации (в частности, общества патологоанатомов), но и для неуточненной внезапной смерти, в том числе при подозрении на ИМ, т.е. фактически это групповое понятие используется для случаев преимущественно с неуточненным диагнозом. Следует отметить, что проблема адекватной оценки и учета “алкоголь-ассоциированных смертей” существует не только в России — в рубрики “алкоголь-ассоциированных смертей” попадают только случаи смертей лиц “неблагополучных в социальном плане” (одиночки, без определенного места жительства и т.д.), а остальная часть смертей, связанных с алкоголем, маскируется другими причинами [17]. Фактически исключением являются случаи, когда еще при жизни пациенту врачом-наркологом установлен диагноз хронического алкоголизма, а также отравления алкоголем и его суррогатами, подтвержденные судебно-медицинскими вскрытиями. Важно учитывать, что большая часть случаев смерти на фоне алкогольных висцеропатий входит в структуру смертности от заболеваний внутренних органов разных классов заболеваний в соответствии с требованиями МКБ-10 и отечественных рекомендаций [13]. Однако, даже при вскрытии можно не выявить специфических признаков алкоголь-ассоциированной смерти. И в таких случаях после проведения соответствующих микроскопических и судебно-

химических исследований взамен предварительных или даже окончательных (это разрешено нормативными документами) выдаются повторные медицинские свидетельства о смерти. В последующем такие повторные свидетельства не всегда учитываются органами статистики. Кроме того, алкоголь может выступать как фактор риска, но не как причина смерти.

Заключение

Таким образом, можно предполагать, что смертность от ИБС в России значительно выше, чем в США по тем же причинам, по каким смертность от всех причин в России значительно выше, чем в США (социально-экономические факторы и организация медицинской помощи). В то же время, не совсем ясно, какой вклад (в %) в различие СКС вносят существующие различия в подходах к диагностике и кодированию случаев смерти. Разные критерии диагностики того или иного состояния и подходы к кодированию препятствуют корректному сравнению показателей смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний в разных странах и регионах, разработке программ, направленных на снижение смертности в целевых группах. Имеющаяся информация подтверждает наличие в РФ и США близких по характеру проблем: а) существуют правила МКБ, но они трактуются по-разному и соответственно получаются несопоставимые данные; б) большая часть смертей от ИБС регистрируется вне стационара и без вскрытия, среди лиц старшего возраста, без клинических проявлений ИБС в предшествующий период жизни, и вклад доли ИБС в нозологическую структуру общей смертности зависит от принятых в стране (регионах) подходов к заполнению свидетельств о смерти. Чтобы корректно сравнить показатели смертности, а также учесть вклад различий в подходах к кодированию в различия показателей смертности от ИБС в целом и отдельных причин, необходимо проводить исследования, в которых причины смерти врачами и лицами, в последующем кодирующими эти причины, будут устанавливаться по единому протоколу.

Литература

1. WHO Mortality Database (WHO MD) URL: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/ (date accessed: 05.06.2016).
2. The Human Mortality Database (HMD) URL: <http://www.mortality.org/> (date accessed: 05.06.2016).
3. Formulation of the pathoanatomical diagnosis. Clinical recommendations. Ed. by GA Frank, OV Zayratyants, PG Mal'kov, LV Kakturskiy. Russian society of pathologists. M.: *Practicheskaya medicina*, 2016. 96 s. Russian (Формулировка патологоанатомического диагноза. Клинические рекомендации. Под ред. Г.А. Франка, О.В. Зайратьянца, П.Г. Малькова, Л.В. Кактурского. Российское общество патологоанатомов. М. Практическая медицина, 2016. 96 с).
4. Lozano R, Murray CJL, Lopez AD, et al. Misoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality. Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No. 12 World Health Organization September 2001. 19 p.
5. Grey C, Jackson R, Schmidt M, et al. One in four major ischaemic heart disease events are fatal and 60% are pre-hospital deaths: a national data-linkage study (ANZACS-QI 8). *Eur Heart J*. 2015 Oct 29; pii: ehv524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv524>.
6. McCormick N, Laccaille D, Bhole V, Avina-Zubieta J. A Validity of Myocardial Infarction Diagnoses in Administrative Databases: A Systematic Review *PLoS One*. 2014; 9(3): e92286. doi: 10.1371/journal.pone.0092286.
7. Vaysman DSh. Analysis system of mortality statistics based on Medical Death Certificates and reliability of registration of causes of death. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya*. [Online scientific journal]. 2013; 30 (2). [cited 2014 Apr 18]. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/465/30/lang,ru/> Russian (Вайсман Д.Ш. Система анализа статистики смертности по данным "Медицинских свидетельств о смерти" и достоверность регистрации причин смерти. Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения" 18.04.2013 г.).
8. Hooper J, Williamson A. Autopsy in the 21th century. USCAP, annual meeting. March 12-18, Seattle, Washington, 2016. Available at: <http://www.uscap.org>
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012; 126 (16): 2020-35.
10. Sacks NC, Ash AS, Ghosh K, et al. Trends in acute myocardial infarction hospitalizations: Are we seeing the whole picture? *Am Heart J*. 2015 Dec; 170(6): 1211-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.009.
11. Orekhov OO, Polyanko NI, Mikhaleva LM. The main results of Morbid Anatomy Department of Health Service in Moscow in 2014 and plans for 2015. In: Collection of reports of presentations of the Moscow Society of Pathologists. Issue III (mart-may 2015 g.). Pod red. OV Zayratyantsa. M.: OOO "Novic", 2015. P.17-58. Russian (Available at: <http://www.histoscan.com>. Орехов О.О., Полянко Н.И., Михалева Л.М. Основные результаты работы патологоанатомической службы Департамента здравоохранения г. Москвы в 2014 году и планы на 2015 год. В: Сб. презентаций докладов Московского общества патологоанатомов. Вып. III (март-май 2015 г.). Под ред. О.В. Зайратьянца. М.: OOO "Новик", 2015. С. 17-58. Доступно по: <http://www.histoscan.com>).
12. Zayratyants OV, Kakturskiy LV. Formulation and comparison of clinical and pathoanatomical diagnoses: Reference book: 2nd ed.M.: MIA, 2011.576 s. Russian (Зайратьянца О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник. 2-е изд. М.: МИА, 2011.576 с.).
13. Formulation of pathologic diagnosis of alcoholism (alcohol-induced pathology). Clinical guidelines. Edited by GA Franka, OV Zayratyantsa, VL Kovalenko, VS Paukova, LV Kakturskogo. Russian society of pathologists. Moscow, 2016. 21 s. Russian (Available at: <http://www.patolog.ru>. Формулировка патологоанатомического диагноза при алкогольной болезни (алкоголь-индуцированной патологии). Клинические рекомендации. Под ред. Г.А. Франка, О.В. Зайратьянца, В.Л. Коваленко, В.С. Паукова, Л.В. Кактурского. Российское общество патологоанатомов, Москва, 2016. 21 с. Доступно по: <http://www.patolog.ru>).
14. Boitsov SA, Samorodskaya IV, Semyonov V Yu. Role of medical and non-medical factors in mortality rate: alcohol. *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2016. 26(2): 97-105. (Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семёнов В.Ю. Социальная и клиническая психиатрия. 2016. 26(2): 97-105).
15. Zaridze D, Lewington S, Boroda A, et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383(9927): 1465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
16. Leon DA, Shkolnikov VM, McKee M, et al. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: acute and chronic effects or misattribution of cause? *Int. J. Epidemiol.*, 2010. 39: 5, 1279-90.
17. Wedegaertner F, Geyer S, Arnholt-Kerri S, et al. Alcohol use disorder-related sick leave and mortality: a cohort study. *Addict Sci Clin Pract*, 2013, Jan, 30; 8:3. doi: 10.1186/1940-0640-8-3.

РОЛЬ АЛКОГОЛЯ В РАЗВИТИИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ГЕРМИНА (РЕГИСТР ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ)

Линчак Р. М.¹, Недбайкин А. М.², Семенцова Е. В.¹, Юсова И. А.², Струкова В. В.², Кузовлев А. Н.³

Цель. Изучить роль алкоголя в развитии внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц трудоспособного населения.

Материал и методы. Проанализирована медицинская документация 1447 человек трудоспособного возраста Брянской области в 2012г, умерших по причине болезней системы кровообращения: медицинская карта амбулаторного больного, медицинская карта стационарного пациента, медицинское свидетельство о смерти, акт судебно-медицинского исследования трупа, протокол патологоанатомического исследования. Критериям ВСС соответствовало 106 случаев. По унифицированной анкете проводился опрос 26 родственников умерших и медицинских сотрудников, с которыми был установлен контакт. При секционном исследовании 61 трупа изучалась концентрация алкоголя в крови, на основании которой определялась степень алкогольной интоксикации.

Результаты. По данным официальных медицинских документов, на долю алкогольной кардиомиопатии (код МКБ I42.6) приходится 7% от всех причин смертности внезапно умерших лиц трудоспособного возраста. В амбулаторных картах и историях болезней факт злоупотребления алкоголем зафиксирован у 36% лиц, обращавшихся за медицинской помощью при жизни. Родственники и/или медицинские сотрудники, непосредственно контактировавшие при жизни с умершими людьми, подтвердили злоупотребление алкоголем в 42% случаев. При исследовании трупной крови алкоголь обнаружен в 27% образцов, при этом в половине случаев концентрация алкоголя соответствовала опьянению более чем средней степени тяжести.

Заключение. Алкоголь играет значительную роль в развитии ВСС у лиц трудоспособного возраста. Злоупотребление спиртными напитками при жизни приводит к развитию и прогрессированию структурно-функциональных изменений сердца — субстрата для жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Помимо этого, во многих случаях алкоголь может являться пусковым фактором для развития фатальных нарушений ритма.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 108–112

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-108-112>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, алкоголь, регистр.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГАУЗ Брянский областной кардиологический диспансер, Брянск; ³ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия.

Линчак Р. М.* — д.м.н., доцент, заместитель директора, Недбайкин А. М. — к.м.н., главный врач, Семенцова Е. В. — врач-кардиолог, Юсова И. А. — заместитель главного врача, Струкова В. В. — заместитель главного врача, Кузовлев А. Н. — д.м.н., зав. лабораторией.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ruslanlinchak@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВСС — внезапная сердечная смерть, КМП — кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ — международная классификация болезней, ОР — относительный риск, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 03.08.2016

Рецензия получена 01.09.2016

Принята к публикации 08.09.2017

IMPACT OF ALCOHOL CONSUMPTION ON SUDDEN CARDIAC DEATH OCCURENCE BY THE REGISTRY GERMINA (REGISTRY OF SUDDEN CARDIAC DEATH OF ECONOMICALLY ACTIVE INHABITANTS IN BRYANSK REGION)

Linchak R. M.¹, Nedbaykin A. M.², Sementsova E. V.¹, Yusova I. A.², Strukova V. V.², Kuzovlev A. N.³

Aim. To investigate on the role of alcohol in sudden cardiac death onset (SCD) in economically active inhabitants.

Material and methods. Totally, medical documentation was analyzed, of 1447 economically active inhabitants of Bryansk region in 2012, died due to circulatory causes: the outpatient chart, the inpatient chart, medical death certificate, forensic autopsy, common autopsy. The SCD criteria fulfilled 106 cases. With a unified questionnaire, 26 relatives were surveyed, and medical staff, of those who agreed to respond. In section of 61 corpse, alcohol concentration was measured, with the level of intoxication defined.

Results. By the data from official documents, the part of alcohol cardiomyopathy (ICD I42.6) was 7% from all death cases of suddenly died economically active inhabitants. Outpatient charts and case histories documented the fact of alcohol abuse in 36% of those who requested medical help while alive. Relatives or medical staff, contacted with the died just before the death, confirmed alcohol overconsumption in 42%. Corpse blood investigation revealed 27% specimens with alcohol, and about a half of cases the concentration was at more than moderate intoxication.

Conclusion. Alcohol plays significant role in SCD development in economically active inhabitants. Abuse with the alcohol beverages leads to development and progression of structural and functional changes in the heart — the substrate for life-threatening ventricular arrhythmias. Also, in many cases alcohol might be the trigger for fatal rhythm disorders.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 108–112

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-108-112>

Key words: sudden cardiac death, alcohol, registry.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Bryansk Regional Cardiological Dispensary, Bryansk; ³V.A. Negovsky SRI of General Reanimatology, Moscow, Russia.

К настоящему времени можно считать доказанной отрицательную роль избыточного употребления алкоголя в высокой смертности населения России [1]. Показатель смертности в перерасчете на литр потребления алкоголя в Российской Федерации значительно выше аналогичных показателей США и стран Западной Европы [2]. По некоторым данным, крайне высокий уровень потребления алкоголя в нашей стране, а также его характер (преобладание крепких спиртных напитков), являются причиной преждевременной, потенциально предотвратимой смерти около 500 тыс. человек ежегодно [1].

Ряд исследований подтверждают ассоциацию избыточного потребления алкоголя и ишемической болезни сердца (ИБС) [3], инсульта [3], гипертонической болезни [4], некоторых онкологических заболеваний [5, 6]. Непосредственными причинами смерти лиц, страдающих алкоголизмом, чаще всего являются соматические расстройства (58%), а также насильственные факторы (травмы, отравления, утопления — 22%) [5]. Причем, в структуре соматических заболеваний доминирует патология дыхательной (50%), сердечно-сосудистой (16%) и нервной (16%) систем.

Данные о взаимосвязи употребления алкоголя и развития внезапной сердечной смерти (ВСС) неоднозначны. По некоторым данным, небольшие дозы алкоголя обладают протективным эффектом в отношении фатальных желудочковых нарушений ритма [7], в других работах показано, что избыточное употребление, особенно, крепких спиртных напитков, существенно повышает риск ВСС [8]. Наиболее вероятным непосредственным механизмом ВСС в подобных случаях является жизнеугрожающая желудочковая тахикардия типа “пируэт” (torsade de pointes), развивающаяся на фоне удлинения интервала QT, что весьма часто регистрируется у лиц, злоупотребляющих алкоголем [9].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС [10] подчеркивается, что одним из провоцирующих факторов для развития фатальных желудочковых нарушений ритма являются токсические воздействия, в том числе на фоне злоупотребления алкоголем. Еще одним механизмом ВСС может стать обострение или дебют ИБС, спровоцированные употреблением алкоголя. Так, по данным исследования [11] с участием 3869 больных с инфарктом миокарда (ИМ), выполненного в США в 1989-1996гг, употребление крепких спиртных напитков (но не пива или вина) увеличивает относительный риск (ОР) развития ИМ в 1,72 раза, однако только у лиц, не употреблявших до этого алкоголь ежедневно в течение длительного периода времени.

Целью исследования стало изучение возможной роли алкоголя в развитии ВСС у лиц трудоспособного населения.

Материал и методы

Аналізу подверглись случаи ВСС в популяции трудоспособного возраста (25-64 лет) численностью 417740 человек в пяти крупных районах Брянской области и г. Брянска за 2012г. Проанализирована медицинская документация 1447 человек указанного возраста, умерших от болезней системы кровообращения: медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма № 003/у-80), медицинское свидетельство о смерти (форма № 106/у-08), акт судебно-медицинского исследования трупа (форма 171/у), протокол патологоанатомического исследования (форма № 013/у).

Для получения дополнительной и уточняющей информации по специально разработанной унифицированной анкете проводился опрос родственников умерших и/или медицинских сотрудников (участковых врачей, фельдшеров, лечащих врачей). Каждый случай смерти был рассмотрен тремя экспертами по стандартному протоколу.

Критерием ВСС считали случаи внезапной ненасильственной смерти, наступившей в течение 1 часа после появления клинических симптомов и/или случаи непредвиденной ненасильственной смерти, наступившей в течение 12 ч с момента, когда умершего последний раз видели живым в удовлетворительном состоянии, в т.ч. смерти во сне.

Злоупотреблением алкоголем считали такой уровень употребления алкоголя, выше которого, согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2], алкоголь начинает наносить вред здоровью, в частности, для мужчин >22 стандартных доз в неделю и/или >5 доз в день, для женщин >14 доз в неделю и/или >3 доз в день. В качестве стандартной одной дозы алкоголя принимались рекомендованные ВОЗ 10 г чистого алкоголя или 12,7 мл спирта [2].

Степень алкогольной интоксикации определялась по уровню алкоголя в крови трупов согласно критериям, предложенными Прозоровским В. И. и др. [12].

Результаты

Проанализировано 106 случаев ВСС. Анализ нозологической структуры (табл. 1) показал, что наиболее часто в качестве непосредственной причины смерти фигурировали различные формы хронической ИБС (43%), несколько реже — острые формы ИБС (37%). Доля кардиомиопатий (КМП) составила 18%, а в 2% случаев в посмертном диагнозе в качестве непосредственной причины смерти была обозначена ВСС.

В группе КМП частота “Алкогольной КМП” (I 42.6) и “Неуточненной КМП” составила 7% (8 случаев) и 8% (9 случаев), соответственно. У 3 умерших внезапно (3%) была верифицирована “Дилатационная КМП” (I 42.0).

Таблица 1

Распределение случаев ВСС по нозологической принадлежности

Основной диагноз	Код по МКБ X	Количество случаев	Доля нозологии, %	Доля всей группы, %
Острые формы ИБС				
Острый инфаркт миокарда	I 21	7	7	37
Повторный инфаркт миокарда	I 22	5	5	
Другие формы острой ИБС	I 24.8	26	25	
Хронические формы ИБС				
Постинфарктный кардиосклероз	I 25.2	9	8	43
Атеросклеротическая болезнь сердца	I 25.1	7	7	
Другие формы хронической ИБС	I 25.8	30	28	
Кардиомиопатии				
Дилатационная КМП	I 42.0	3	3	18
Алкогольная КМП	I 42.6	8	7	
Другая кардиомиопатия	I 42.8	9	8	
Внезапная сердечная смерть				
ВСС	I 46.1	2	2	2

Таблица 2

Распределение случаев по степени алкогольного опьянения в зависимости от концентрации алкоголя в трупной крови (из 15 образцов крови, в которых обнаружен алкоголь)

Степень алкогольного опьянения	Диапазон концентрации алкоголя в крови, ‰	Количество случаев	Доля, %	Коды по МКБ X диагнозов трупов, в крови которых был найден алкоголь
Незначительное влияние алкоголя	0,3-0,5	3	20	I 25.8 — 1 I 24.8 — 2
Легкое опьянение	0,5-1,5	5	33,3	I 25.8 — 1 I 42.6 — 1 I 24.8 — 2
Опьянение средней степени	1,5-2,5	5	33,3	I 42.6 — 3 I 42.8 — 1 I 24.8 — 1
Сильное опьянение	2,5-3,0	1	6,6	I 42.6 — 1
Тяжелое отравление алкоголем	3,0-5,0	1	6,6	I 42.6 — 1
Смертельное отравление	5,0 до 6,0	-	-	

Из умерших внезапно 52 (49%) при жизни обращались за медицинской помощью, их медицинская документация (медицинская карта амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма № 003/у-80)) подверглась дополнительному анализу. В разделе, посвященном анамнезу жизни, указания на злоупотребление алкоголем установлено у 19 человек (18% от всей выборки ВСС или 36% — от лиц, обращавшихся за медицинской помощью при жизни).

Проведение опроса родственников по телефону с применением разработанной унифицированной анкеты оказалось возможным для родных 26 умерших. Данный опрос показал, что в 11 случаях (10% от всей выборки ВСС или 42% — от опрошенных родственников) имелись указания на употребление избыточных доз алкоголя.

Посмертное исследование было выполнено лишь в 58% случаев (61 труп), причем 48 трупов исследова-

лись в бюро судебно-медицинской экспертизы, 13 — в патологоанатомических отделениях. Анализ актов судебно-медицинского исследования трупа (форма 171/у), а также протоколов патологоанатомического исследования (форма № 013/у) показал, что исследование крови на алкоголь выполнялось у 56 трупов (53%). При этом алкоголь был выявлен в 15 (27%) образцах биоматериала, средняя концентрация алкоголя составила $1,37 \pm 1,02‰$. Согласно концентрации алкоголя в крови были определены группы лиц с разной степенью алкогольной интоксикации: 3 (20%) случая соответствовало незначительному влиянию алкоголя; 5 (33,3%) — легкой степени опьянения; 5 (33,3%) — опьянение средней степени; 1 (6,6%) — сильное опьянение; 1 (6,6%) — тяжелое отравление алкоголем (табл. 2).

Интересно, что из 15 образцов крови, в которых был обнаружен алкоголь, только в 6 случаях был выставлен диагноз алкогольной КМП (I 42.6). Еще

в 6 случаях были верифицированы “Другие формы острой ИБС” (код в Международной классификации болезней (МКБ) I 24.8), в 2 случаях — “Другие КМП” (код МКБ I42.8), еще в 1 случае — “Другие формы хронической ИБС” (код МКБ I25.8).

Обсуждение

Ранее при анализе структуры ВСС в Брянской области по данным регистра ГЕРМИНА [13], мы уже обращали внимание на чрезвычайно высокий процент т.н. “других” форм ИБС, как хронических, так и острых, а также “других” кардиомиопатий, что, видимо, объясняется отсутствием достаточного количества доказательств в пользу конкретного заболевания. Тем не менее, в 7% случаев ВСС среди лиц трудоспособного возраста верифицировалась алкогольная КМП — диагноз, требующий помимо объективного подтверждения кардиомегалии и/или признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), прижизненных доказательств злоупотребления алкоголем, а именно, употребления в течение не менее 5 лет 80 граммов этанола и более.

Практикующим врачам хорошо известно, как непросто, и в первую очередь, с социальной точки зрения, установить диагноз “алкоголизм” или “алкогольная КМП”. Не исключено, что т.н. “другие КМП”, доля которых в структуре ВСС составила 8%, на самом деле также имели алкогольную природу.

Указание на злоупотребление алкоголем в медицинской документации нами обнаружено почти у каждого пятого умершего. Однако следует учесть, что при жизни обращались за медицинской помощью, т.е. имели оформленные в медицинских учреждениях официальные документы, чуть меньше половины человек. Следовательно, по отношению к ним доля лиц, злоупотребляющих алкоголем, составила 36%, т.е. чаще, чем в каждом третьем случае. При этом следует отдавать себе отчет, что в клинической практике частота фиксации подобных записей в картах явно ниже реальных цифр. Правда, практически во всех картах фиксировался только факт “злоупотребления алкоголем” без детализации его критериев по частоте и объему употребления спиртных напитков.

Предложенные экспертами ВОЗ количественные критерии злоупотребления алкоголем [2] были положены в основу вопросов формализованной анкеты для опроса родственников погибших. Нам удалось установить контакт только с родственниками 26 умерших, которые ответили на телефонные звонки и пожелали ответить на вопросы анкеты. Из данной выборки 11 человек (42% от опрошенных!) указали, что употребление спиртных напитков их родственниками при жизни соответствовало уровню “злоупотребление алкоголем” или опасному/рискованному для здоровья уровню употребления алкоголя.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об очень высокой частоте злоупотребления алкоголем среди внезапно умерших лиц трудоспособного возраста, что подтверждалось как регистрацией данных фактов в официальной медицинской документации, так и родственниками погибших. Избыточные дозы алкоголя, по-видимому, во многих подобных случаях стали этиологическим фактором в развитии не только алкогольной КМП, но и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) и ИБС, структурных и функциональных изменений сердца, создающих основу для формирования желудочковых нарушений ритма. Ассоциация между избыточным потреблением алкоголя и ишемической болезнью сердца, а также АГ, была продемонстрирована в других исследованиях [3, 4]. Bigger JT (1984) убедительно продемонстрировал, что в развитии ВСС значимость органической патологии сердца (перенесенный ИМ, низкая фракция выброса левого желудочка) выше, чем наличие прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий [14].

Весьма частой морфологической находкой при секции у внезапно умерших лиц с алкогольной болезнью сердца являются асинхронно сокращенные кардиомиоциты, что принято считать проявлением фибрилляции желудочков [15]. Помимо непосредственного токсического поражения, появления и прогрессирования структурно-функционального поражения всех слоев сердца, алкоголь приводит к увеличению активности симпатической нервной системы и как следствие повышению концентрации катехоламинов в крови и тканях, что повышает электрическую возбудимость последних. При сопутствующем электролитном дисбалансе (дефиците калия и магния), часто сопутствующем злоупотреблению алкоголем, эти изменения создают условия для формирования эктопических очагов и в последующем — желудочковых аритмий.

Интересными представляются результаты исследования трупной крови на этанол, который был обнаружен в 15 из 56 образцов. Эти данные свидетельствовали об употреблении алкоголя незадолго до смерти, причем практически в половине случаев его концентрация соответствовала опьянению более чем средней степени тяжести, что указывает на возможную роль избыточного потребления алкоголя как триггера для возникновения желудочковых аритмий сердца. Интересно отметить, что алкоголь был обнаружен не только у лиц с алкогольной КМП, но и у умерших по причине острой или хронической ИБС, что позволяет рассматривать его в качестве универсального пускового фактора для возникновения фатальных аритмий. При этом удлинение интервала QT, часто фиксирующееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, является основой для возникновения жизнеугрожающей тахикардии типа *torsade de pointes* — основного механизма смерти в подобных случаях [9].

По данным других авторов [15], алкогольная интоксикация является чрезвычайно часто выявляемым фактом при вскрытии внезапно умерших лиц, что зачастую делает оправданным вопрос о том, явилась ли она непосредственной причиной смерти либо же — провоцирующим фактором. Считается, что при концентрации этанола в крови менее 3‰ алкогольная интоксикация признается триггером, в случае превышения этого порога — непосредственной причиной смерти. Однако это весьма условное деление.

Роль алкоголя в качестве провоцирующего фактора для развития ВСС, особенно, страдающих ИБС, АГ, ХСН, показана и в других работах [11]. У больных ИБС алкоголь, приводящий к вазодилатации не пораженных атеросклерозом коронарных артерий и артериол, способен вызвать феномен “обкрадывания”, что формирует очаг ишемии и субстрат для петли “Re-Entry”. Кроме того, показано влияние алкоголя на снижение порога фибрилляции желудочков, что также способствует возникновению желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [15].

Литература

- Zaridze D. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *Lancet*. 2014; 9927 (383): 1465-73.
- Nemtsov AV. Alcohol History of Russia: Modern Period. М.: Book House “LIBROKOM”, 2009, p. 320. Russian (Немцов А. В. Алкогольная история России: Новейший период. М.: Книжный дом “LIBROKOM”, 2009, 320 с.).
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (13): 1339-47.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281-357.
- Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2016; 40(6): 1166-81.
- Praud D, Rota M, Rehm J, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2016; 138(6): 1380-7.
- Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Weijnenberg MP, et al. Risk indicators for out-of-hospital cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 601-7.
- Wu SI, Tsai SY, Huang MC, et al. Risk Factors for Sudden Cardiac Death Among Patients with Alcohol Dependence: A Nested Case-Control Study. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2015; 39(9): 1797-804.
- Moulin SR, Mill JG, Rosa WC, et al. QT interval prolongation associated with low magnesium in chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 155: 195-201.
- Shlyakhto EB Arutyunov GP, Belenkov YN, et al. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. М.: PH “Medpraktika-M”, 2013, p. 152. Russian (Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: ИД “Медпрактика-М”, 2013, с 152).
- Mostofsky E, Van der Bom JG, Mukamal KG, et al. Risk of Myocardial Infarction Immediately After Alcohol Consumption. *Epidemiology*. 2015; 26(2): 143-50.
- Prozorovsky VI, Carandaev IS, Rubtsov AF The organization of the examination of intoxication. *Forensic-medical expertise*. 1967; 1: 3-8. Russian (Прозоровский В. И., Карандаев И. С., Рубцов А. Ф. Вопросы организации экспертизы алкогольного опьянения. Судебно-медицинская экспертиза. 1967; 1: 3-8).
- Linchak RM, Nedbaykin AM Sementsova EV, et al. The frequency and pattern of sudden cardiac death rate of able-bodied population of the Bryansk region. *Hermine data register (register of sudden cardiac deaths to workers Bryansk region). Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12 (1): 45-50. Russian (Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Семенцова Е. В. и др. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской облАсти). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(1): 45-50).
- Bigger J. T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1984; 54 (14): 3D-8D.
- Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sud. Med. Ekspert*. 2016; 59(1): 3-6.

Заключение

Алкоголь может играть существенную роль в развитии ВСС у лиц трудоспособного возраста. Его участие в этом процессе, видимо, реализуется по двум путям. Злоупотребление спиртными напитками, весьма часто выявлявшееся нами, как в медицинской документации, так и при опросе родственников умерших, способно привести к развитию и прогрессированию структурных и функциональных изменений во всех слоях сердца, создавая основу для формирования фатальных желудочковых аритмий. Эти процессы развиваются как в исходно интактных тканях сердца, так и при уже имеющихся заболеваниях органа, способствуя их ускоренному прогрессированию. Помимо этого, обнаружение алкоголя в крови у значительной части умерших лиц, как имевших алкогольный анамнез, так и не имевших такового, в достаточно высоких концентрациях подтверждает его роль как триггерного фактора для жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ В РОССИЙСКОМ РЕГИОНЕ И РЕГИОНАХ КЫРГЫЗСТАНА И КАЗАХСТАНА

Концевая А. В.¹, Мырзаматова А. О.¹, Полупанов А. Г.², Алиханова К. А.³, Каширин А. К.⁴, Халматов А. Н.², Алтымышева А. Т.², Исаков Е. Б.³, Баланова Ю. А.¹, Джумагулова А. С.²

Цель. Изучение распространенности основных сердечно-сосудистых ФР среди жителей сельской местности трех стран: Россия, Кыргызстан, Казахстан, с анализом этнических особенностей (по данным исследования Интерэпид).

Материал и методы. Данное исследование было проведено в рамках международного проекта "Интерэпид". В анализ включены результаты обследования репрезентативных выборок сельского населения Волжского района Самарской области РФ (n=1050), Чуйской области Кыргызской Республики (n=1341) и Карагандинской области Республики Казахстан (n=1807) в возрасте 25-64 года. В рамках исследования "Интерэпид" обследование включало опрос по специальной карте, объективные данные и лабораторные анализы. Курение: данный ФР признавался в случае выкуривания в течение суток хотя бы одной сигареты. АД определяли по критериям повышенного АД или при нормальном уровне АД на фоне приема антигипертензивных препаратов. Критериями ожирения явились: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 . ИМТ рассчитывался как отношение веса тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Результаты. Среди трех анализируемых стран наибольшая частота курения русских была в Казахстане, а наименьшая в России. Русские мужчины чаще курили по сравнению с коренными жителями, и в Казахстане, и Кыргызстане. При оценке распространённости АГ в пяти анализируемых группах, наибольшая распространённость АГ отмечалась среди русской популяции в Кыргызстане. В Кыргызстане и Казахстане среди мужчин средние показатели САД были достоверно выше в русской популяции. Ожирение имело самую высокую распространённость среди сельских жителей Кыргызстана, среди мужчин и женщин кыргызской национальности, пик данного показателя приходился на 50-59 лет, а к 60 и более годам частота ожирения снижалась.

Заключение. На постсоветском пространстве сохраняется высокая распространенность факторов риска ССЗ. Полученные данные показывают этнические различия основных ФР ССЗ внутри государств. Выявлено, что на популяционном уровне русские, проживающие в сельской местности стран средней Азии имеют больше факторов риска по сравнению с русскими, проживающих на территории России (Самарская область).

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 113–121
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-113-121>

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, сельское население, этнические различия.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ²Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М.М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ³Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан; ⁴Самарский областной клинический госпиталь ветеранов войн, Самара, Россия.

Концевая А. В.* — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Мырзаматова А. О. — соискатель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Полупанов А. Г. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, Алиханова К. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики № 3, сестринского дела с курсом нейрохирургии, Каширин А. К. — к.м.н., заместитель начальника госпиталя по организационно-методической работе, Халматов А. Н. — к.м.н., старший научный сотрудник клинко-диагностического отделения Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М.М. Миррахимова. Бишкек, Кыргызская Республика., Алтымышева А. Т. — к.м.н., с.н.с. отделения профилактической медицины, Исаков Е. Б. — магистр "Медицины", PhD докторант кафедры общей врачебной практики № 3, сестринского дела с курсом нейрохирургии, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): azaliya89@list.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ВОЗ STEPS — поэтапный подход Всемирной организации здравоохранения к эпиднадзору факторов риска неинфекционных заболеваний, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, NHIS — National Health Interview Survey.

Рукопись получена 03.02.2017

Рецензия получена 16.02.2017

Принята к публикации 23.02.2017

ETHNIC SPECIFICS OF THE MAIN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS PREVALENCE AMONG RURAL INHABITANTS OF A RUSSIAN REGION AND REGIONS OF KYRGYZSTAN AND KAZAKHSTAN

Kontsevaya A. V.¹, Myrzamatova A. O.¹, Polupanov A. G.², Alikhanova K. A.³, Kashirin A. K.⁴, Khalmatov A. N.², Altymysheva A. T.², Isakov E. B.³, Balanova Yu. A.¹, Dzhumagulova A. S.²

Aim. To investigate on the prevalence of the main cardiovascular RF among inhabitants of rural regions in three countries: Russia, Kyrgyzstan, Kazakhstan, with the analysis of ethnic specifics (by the data from Interepid study).

Material and methods. The study has been conducted under the framework of international project "Interepid". Into analysis, the representative selections included, of rural inhabitants from Volga district of Samara Region of Russia (n=1050), from Chuy Region of Kyrgyzstan Republic (n=1341) and Karaganda Region of Kazakhstan Republic (n=1807), age 25-64 y.o. Under the framework of "Interepid", the investigation included questionnaires by special chart, objective data and laboratory tests. Smoking was set if at least one cigarette per day. Arterial

hypertension was set by criteria of increased BP and in normal BP if on treatment. Obesity criteria: body mass index ≥ 30 kg/m² as body mass in kilograms divided by height in meters squared.

Results. Among the three analyzed countries, smoking was most prevalent in the Russians in Kazakhstan, and the lowest — in Russia. Russian men smoked more commonly comparing to native inhabitants in Kazakhstan, as in Kyrgyzstan. Arterial hypertension prevalence in the five analyzed groups showed the most prevalence among Russian population in Kyrgyzstan. In Kazakhstan and Kyrgyzstan, among men the mean SBP values were significantly higher in Russians. Obesity was the most prevalent among rural inhabitants of Kyrgyzstan, among men and women of

Kyrgyz nationality, and the peak of this parameter was at 50-59 y.o.; obesity prevalence declined after 60 y.o.

Conclusion. There remains high prevalence of CVD risk factors on the postsoviet area. The data obtained, points on ethnic differences of the main CVD risk factors inside the countries. It was shown that at populational level the Russians, living in rural areas of Middle Asia countries have more risk factors comparing to the Russians living in Russia (Samarskaya Region).

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 113–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-113-121>

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. Одни из самых высоких показателей смертности от ССЗ во всем мире наблюдаются в странах СНГ. В Российской Федерации (РФ) смертность от ССЗ занимает первое место в структуре общей смертности, составив в 2013г 698,1 случаев на 100 тыс. населения [2]. В Кыргызской республике (КР) и Казахстане ССЗ являются также ведущей причиной смертности [2].

Помимо генетических и традиционных факторов риска (ФР) [3], риск развития ССЗ тесно связан с рядом других показателей, таких как социально-экономические параметры, уровень образования, тип поселения и этнические особенности. Проживание в сельской местности ассоциировано с повышением риска развития ССЗ и неблагоприятных исходов [4]. Так, в России, например, по данным официальной статистики смертность от ССЗ выше в сельской местности [5].

В свою очередь доказано, что распространенность ФР ССЗ характеризуется существенными расовыми/этническими различиями, даже при проживании представителей разных рас/этнических групп в одной стране в сходных условиях [6]. Так, например, в США в разных этнических группах, такие ФР как курение и артериальная гипертензия (АГ) имеют более высокую распространенность среди коренных жителей (американских индейцев) в сравнении с белыми жителями, а наименьшая распространенность наблюдается среди представителей азиатской национальности [7-9].

Открытым остается вопрос, в какой именно степени это обусловлено генетическими различиями, а в какой особенностями образа жизни, ассоциированными с разной этнической принадлежностью.

В связи с тем, что многие страны постсоветского пространства являются мультиэтническими по составу, и в странах СНГ имеются достаточно крупные популяции русской национальности, длительно проживающие в социально-культурных, природных и прочих условиях этих стран, то именно этот регион представляет возможности для изучения роли этнических различий и процесса трансформации ФР в заболевания и неблагоприятные исходы.

Key words: risk factors, cardiovascular diseases, rural inhabitants, ethnic differences.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²M. M. Mirrakhimov National Center for Cardiology, Bishkek, Kyrgyzstan Republic; ³Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan Republic; ⁴Samara Regional Clinical Military Veteran Hospital, Samara, Russia.

Цель — изучение распространенности основных сердечно-сосудистых ФР среди жителей сельской местности трех стран: Россия, Кыргызстан, Казахстан, — с анализом этнических особенностей (по данным исследования Интерэпид).

Материал и методы

Данное исследование было проведено в рамках международного проекта “Интерэпид”. Это одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их ФР среди жителей малых городов, и сельской местности нескольких стран (Россия, Кыргызстан, Казахстан).

В анализ включены результаты обследования репрезентативных выборок сельского населения Волжского района Самарской области РФ (n=1050), Чуйской области Кыргызской Республики (n=1341) и Карагандинской области Республики Казахстан (n=1807) в возрасте 25-64 года. Исследование в России и Кыргызстане проводилось по единому протоколу Интерэпид с использованием специально разработанных опросников в 2011-2012гг. Протокол исследования в Казахстане несколько отличался и базировался на методологии ВОЗ STEPS [10], но эта страна также являлась участником исследования Интерэпид. Опросник по факторам риска был менее детальным, но вопросы, касающиеся основных факторов риска, были сформулированы сходным образом, и методология измерения артериального давления (АД) и антропометрических показателей была сходная.

В рамках исследования Интерэпид обследование включало опрос по специальной карте, объективные данные и лабораторные анализы. “Карта профилактического обследования” и включала 9 блоков информации, в том числе паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию ФР и другие.

Помимо заполнения анкеты были проведены измерения антропометрических показателей, АД и ЧСС. АД измерялось на обеих руках по методу Короткова в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Критериями повышенного АД служили:

Таблица 1

Структура обследованных выборок

Показатель	Самарская область (n=1050)	Кыргызская республика (n=1341)		Республика Казахстан (n=1807)		p
	Русские	Русские	Кыргызы	Русские	Казахи	
N	1050	494	770	594	1102	
Мужчины, n	447	194	340	211	443	
Женщины, n	603	300	430	383	659	
Средний возраст	49,5±9,2	43,9±13,5	38,2±12,4	45,5±12,3	38±11,5	p<0,05
Образование (%)						
1. Высшее	22,2	37,4	31,7	17,4	22,3	** (1;2) н/з (1;3)
2. Среднее специальное	73,7	58,3	64,5	77,3	75,0	** (1;2) * (1;3)
3. Начальное или ниже	3,1	1,2	1,2	5,3	2,7	н/з
Рабочий статус (%)						
Работает	72,1	62,9	55,3	75,5	48,9	* (1;2) н/з (1;3)

Примечание: p (достоверность сравнения между респондентами русской национальности), 1 — русские (Самара), 2 — русские (Кыргызстан), 3 — русские (Казахстан), * — <0,05, ** — <0,01, н/з (незначимо) >0,05.

систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. При выявлении повышенного АД пациент осматривался повторно через 2-3 дня. АД определяли по критериям повышенного АД или при нормальном уровне АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Критерием ожирения явился индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Он рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Курение: данный ФР признавался в случае выкуривания в течение суток хотя бы одной сигареты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ SPSS 19.0 с использованием пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Z, критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь между показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену и однофакторного регрессионного анализа. Различия считались достоверными при p<0,05.

Данные стандартизованы по возрасту, согласно европейскому стандарту 2009 года [11]. В связи с тем, что в Самарской области количество обследованных в возрастной группе 20-29 лет было единичным, они были исключены из анализа.

Результаты

Структура обследованной выборки по национальности, полу, уровню образования и рабочему статусу представлена в таблице 1.

В Кыргызстане было обследовано 770 кыргызов (57,6%) и 494 русских (36,8%), представители других национальностей составили 77 человек (5,6%). В Казахстане в обследованной выборке 1102 (61%)

составили казахи, 594 (32,9%) русские, а на долю других национальностей пришлось 111 человек (6,1%). В распределении по полу в Самарской области женщины составили 57,4% (n=603) выборки, мужчины 42,6% (n=447), в Кыргызстане женщины — 57,2% (n=767), мужчины — 42,8% (n=574), в Казахстане 60,9% (n=1100) и 39,1% (n=707), соответственно.

Стандартизованные показатели свидетельствуют о более высоком уровне образования у жителей села русской национальности, проживающих в Кыргызстане (37,4%), нежели в России (22,2%) и Казахстане (17,4%) (p<0,01), а со средним специальным образованием больше лиц среди русских, проживающих в Казахстане (77,3%) (p<0,01). По рабочему статусу данные аналогичны: работающие русские в Казахстане составили 75,5%, в России 72,1%, в Кыргызстане 62,9% (p<0,05).

Распространенность курения

При оценке статуса курения (табл. 2) были получены следующие данные. Общая распространенность курения среди сельских жителей исследуемых выборок была сходной, в Самарской области она составила в среднем 20,1%, в Кыргызстане 22,3%, в Казахстане 21,1% (p>0,05). Однако достоверные различия наблюдались среди русских, проживающих в разных странах, в Кыргызстане русские курили чаще, чем в Самарской области и Казахстане (24,3%, 20,1% и 22,7%, p<0,05). Также были найдены этнические различия в Казахстане (русские курили достоверно чаще, чем казахи (22,7% и 17,4%, p<0,01), а в Кыргызстане этнических различий выявлено не было.

Среди мужчин пяти анализируемых этнических групп наибольшая распространенность курения была среди представителей русской национальности, проживающих в Казахстане, в то время как казахи-мужчины характеризовались наименьшей частотой куре-

Таблица 2

Гендерные и этнические особенности распространенности табакокурения в исследуемых выборках

Показатель	Самарская область (n=1050)	Кыргызская республика (n=1341)		Республика Казахстан (n=1807)		p
	Русские	Русские	Кыргызы	Русские	Казахи	
Курение, все	20,1	24,3	23,2	22,7	17,4*	$P_{1-2} < 0,05$
Курение, м	42,5	47,2	46,1	49,8	39,8*	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,01$
Курение, ж	4,9	11,7	4,1*	5,3	2,6	$P_{1-2} < 0,01$

Примечание: * — наличие достоверных межэтнических различий среди жителей одного региона, p — значение достоверных различий между респондентами русской популяции в разных регионах: 1 — русские (Самара), 2 — русские (Кыргызстан), 3 — русские (Казахстан).

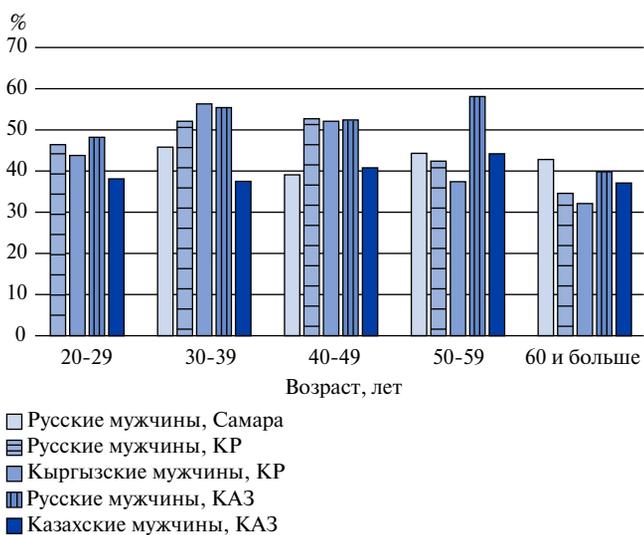


Рис. 1. Возрастная распространенность курения среди мужчин в исследуемых выборках.

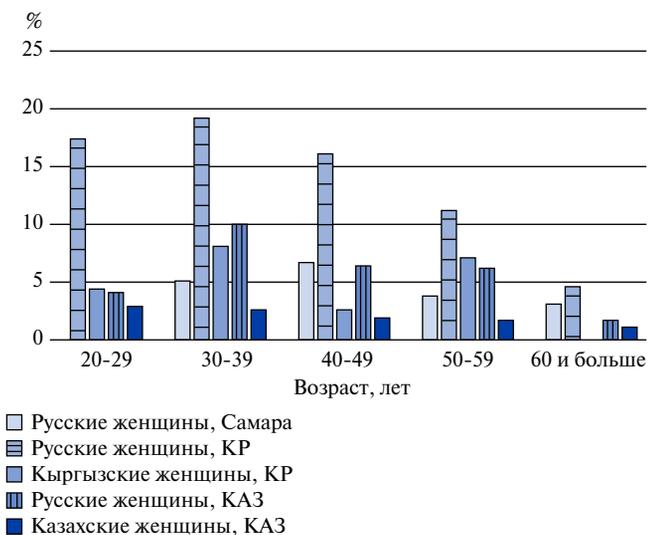


Рис. 2. Возрастная распространенность курения среди женщин в исследуемых выборках.

ния (49,8% и 39,8%, $p < 0,01$). В Кыргызстане этнических различий среди мужчин найдено не было. Русские мужчины, проживающие в Самарской области, курили меньше, чем русские, проживающие

в Кыргызстане и Казахстане (42,5%, 47,2% и 49,8%, $p < 0,01$).

Наибольшая распространенность курения среди женщин выявлена среди русских, проживающих в Кыргызстане (почти 12%, $p < 0,01$), по сравнению с русскими женщинами в Самарской области и в Казахстане (4,9% и 5,3%). Этнические различия были достоверны в Кыргызстане, русские женщины в Кыргызстане курили более чем в 2 раза чаще, нежели коренные жительницы (11,7% против 4,1%, $p < 0,01$). В Казахстане этнические различия курения среди женщин не выявлены.

При анализе половозрастных особенностей распространенности курения выявлено, что наибольшие показатели курения среди мужчин в Самарской области отмечались в возрастной группе 30-39 лет (45,8%), и самые низкие показатели в группе 40-49 лет (39,1%), ($p < 0,01$) (рис. 1). Среди женщин наименьший процент курящих в самой старшей возрастной группе 60 и более лет (3,1%), а самый высокий — 40-49 лет (6,7%) ($p < 0,05$).

В Кыргызстане мужчины русской национальности курили чаще в возрастных группах 30-39 лет (52,1%) и 40-49 лет (52,7%), а коренные мужчины — в возрасте 30-39 лет (56,3%) (рис. 1), к 60 и более годам частота курения снижалась в обеих группах. Женщины обеих национальностей в Кыргызстане так же как и мужчины чаще курили в 30-39 лет (кыргызские женщины 8,1%, русские женщины 19,2%) (рис. 2).

В Казахстане самая высокая частота курения среди мужчин русской и казахской национальностей наблюдалась в группе 50-59 лет (58,1%; 44,2%) (рис. 1). Среди женщин представительницы русской национальности чаще курили в группах 30-39 лет и 50-59 лет, казахской национальности в 20-29 и 30-39 лет (рис. 2).

Среди русских женщин в трех выборках выявить определенную закономерность в частоте курения по возрастным группам не удалось, так как данный показатель имеет весьма широкий разброс по возрастным группам (рис. 2). Наиболее часто курили среди русских женщин в Кыргызстане в 30-39 лет —

Таблица 3

Гендерные и этнические особенности распространенности АГ в исследуемых выборках

Показатель	Самарская область (n=1050)	Кыргызская республика (n=1341)		Республика Казахстан (n=1807)		p
	Русские	Русские	Кыргызы	Русские	Казахи	
Национальность	Русские	Русские	Кыргызы	Русские	Казахи	
Артериальная гипертензия, все (%)	40,1	43,3	33,4*	32,7	29,4	P ₁₋₃ <0,01
Артериальная гипертензия, м	37,1	38,3	29,1*	26,8	23,3	P ₁₋₃ <0,01
Артериальная гипертензия, ж	43,2	46,2	37,8*	37,1	31,6*	P ₁₋₃ <0,01

Примечание: * — наличие достоверных межэтнических различий среди жителей одного региона, p — значение p достоверных различий между респондентами русской популяции в разных регионах: 1 — русские (Самара), 2 — русские (Кыргызстан), 3 — русские (Казахстан).

19,2%, и русские в Казахстане в этой же возрастной группе 10%. У женщин в Кыргызстане и среди коренной и среди русской национальностей высокая частота курения в возрастной группе 30-39 (8,1% и 19,2, p<0,01).

Также нами была выявлена ожидаемая существенная ассоциация курения с уровнем образования. Как и ожидалось, выявлено больше курильщиков с начальным образованием, как в России (28,8%), так и в Кыргызстане (29,1%), и в Казахстане (29,3%), и наименьшая частота курения зафиксирована в группе с окончанным высшим образованием, 11,4% в России, 18% в Кыргызстане, 16,2% в Казахстане (p<0,05).

Распространенность АГ

В таблице 3 представлены данные распространенности АГ по половым и этническим признакам в трех выборках.

Стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ в Самарской области составил 40,1%, в Кыргызстане 37,1%, а в Казахстане 31,8%, что достоверно ниже, чем в первых двух странах (p<0,05). Во всех трех выборках данный показатель был достоверно выше у женщин, чем у мужчин, что согласуется с данными, опубликованными в рамках этого же проекта “Интерэпид” [12]. По данным российского эпидемиологического мониторинга АГ 2003-2010гг показатели распространенности АГ между мужчинами и женщинами были недостоверными, это различие составляло 2-3% (40,5% и 38%, соответственно, p>0,05), а по данным исследования ЭССЕ-РФ АГ в 2013 году данный показатель стал достоверно больше у мужчин (48,2 против 40,8%) [13].

Среднее систолическое АД (САД) среди жителей Самарской области составило 127,1±12,8, диастолическое АД (ДАД) 79,6±13,7 мм рт.ст., при этом гендерных различий не выявлено. Показатели САД и ДАД прогрессивно увеличивались с возрастом у обоих полов (рис. 3, 4).

В Кыргызстане среднее САД составило 129,2±26,2, среднее ДАД 81±12,1 у русских и САД 124,1±21,7, ДАД 78,8±12,4 мм рт.ст. у кыргызских жителей (p>0,05). Гендерные различия внутри популяций средних показателей САД и ДАД выявлены не были,

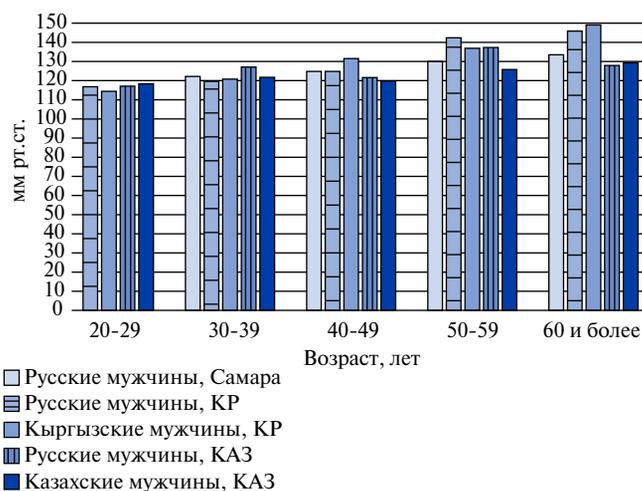


Рис. 3. Возрастные показатели среднего систолического АД среди мужчин в исследуемых выборках.

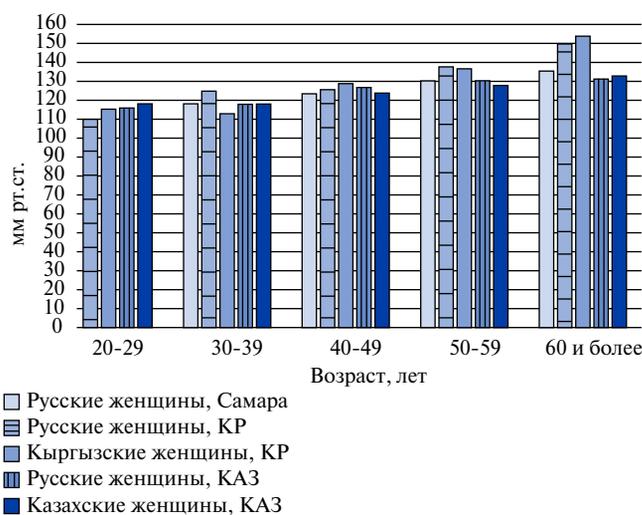


Рис. 4. Возрастные показатели среднего систолического АД среди женщин в исследуемых выборках.

но были достоверные различия показателей САД между русскими и кыргызскими женщинами в Кыргызстане (129,3 и 123,3, p<0,05).

Уровни САД и ДАД в Кыргызстане прогрессивно увеличивались с возрастом (рис. 3, 4), достигая максимальных значений в возрасте 60 и более лет.

Таблица 4

Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения в исследуемых выборках

Показатель	Самарская область (n=1050)	Кыргызская республика (n=1341)		Республика Казахстан (n=1807)		p
	Русские	Русские	Кыргызы	Русские	Казахи	
Ожирение, все (%)	20,9	31,2	27,4*	27,2	26,4	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₃ <0,05
Ожирение, м	13,3	24,7	17,2*	14,5	16,8	P ₁₋₂ <0,01
Ожирение, ж	26,4	39,1	32,7*	32,3	24*	P ₁₋₂ <0,01 P ₁₋₂ <0,05

Примечание: * — наличие достоверных межэтнических различий среди жителей одного региона, p — значение p достоверных различий между респондентами русской популяции в разных регионах: 1 — русские (Самара), 2 — русские (Кыргызстан), 3 — русские (Казахстан).



Рис. 5. Возрастная распространенность ожирения среди мужчин в исследуемых выборках.

В Казахстане показатели САД среди русской популяции составили 126,1±22,2 ДАД 79±9,2 мм рт.ст., САД 122,6±20,8 ДАД 78,9±11,1 мм рт.ст. у представителей казахской национальности. Гендерных различий внутри этнических групп выявлено не было. Однако достоверные различия САД наблюдались среди русских и казахских мужчин (127,7 против 122,2 мм рт.ст., p<0,05).

В возрастных группах 20-29 и 30-39 лет достоверных различий уровня давления нет, но начиная с 50 лет и более САД и ДАД достоверно выше у жителей Кыргызстана, как у коренных, так и у русских (p<0,05). В Казахстане этнические различия в возрастных группах были недостоверны (p>0,05).

Распространенность ожирения

В таблице 4 представлены данные распространенности ожирения в трех выборках.

Общая распространенность ожирения среди жителей села Самарской области составила 20,9%, в Кыргызстане 28,5%, в Казахстане 27,7% (p>0,05). Во всех

трех выборках ожирение встречалось чаще среди женщин (p<0,01) (табл. 4).

В Самарской области среди сельских жителей частота ожирения прогрессирует с возрастом, достигая максимальной распространенности в возрастной группе 60 и более лет как у женщин, так и у мужчин (40,5% женщин и 17,8% у мужчин).

В Кыргызстане распространенность ожирения выше среди русской популяции, в сравнении с коренными жителями (31,2% против 27,4%, p<0,05). Среди русских и коренных мужчин частота ожирения держится на одинаковом уровне в молодых возрастных группах 20-29 лет и 30-39 лет. В 40-49 лет происходит резкое возрастание данного показателя среди кыргызских мужчин (15,6% и 29,6%, p<0,01), а в группе 50-59 лет частота ожирения, наоборот, достоверно превалирует среди русских мужчин, достигая максимальных значений (45,2% и 36,8%, p<0,01). К 60-69 годам как среди русских, так и среди кыргызских мужчин частота ожирения снижается (p<0,05) (рис. 5).

Среди женщин в Кыргызстане частота ожирения была достоверно выше у русских в сравнении с коренными жительницами (39,1 против 32,7, p<0,05), однако, в самой молодой группе 20-29 лет, ожирением страдают чаще кыргызские жительницы (14,5% против 4,4%, p<0,01) (рис. 6). Далее в 30-39 лет этот показатель среди женщин обеих национальностей выравнивается (25,4% у русских женщин, 26,4% у коренных). Максимальная частота ожирения среди русских женщин приходится на 60 и более лет (58,4%), а среди кыргызских женщин на 50-59 лет (62,6%), к 60 годам и более данный показатель среди коренных жительниц снижается почти на 10% (53,1%). Стоит отметить, что как среди мужчин, так и среди женщин кыргызской национальности пик возрастной распространенности ожирения приходится на 50-59 лет, а снижение к 60 и более годам (рис. 5, 6). Это может быть обусловлено этническими особенностями углеводного и жирового обмена веществ.

В Казахстане этнических различий общей распространенности ожирения и среди мужчин найдено

не было (табл. 4). Этнические различия наблюдались среди женщин, русские женщины страдали ожирением чаще коренных (32,3% и 24%, $p < 0,01$).

Частота ожирения среди мужчин двух национальностей была достоверно различна в возрастных группах 20-29 лет и 30-39 лет, преобладая почти в 4 раза среди казахских мужчин ($p < 0,01$). Далее с 40 лет и во всех старших возрастных группах данный показатель среди русских мужчин выравнивается и увеличивается, так же как и среди мужчин коренной национальности (рис. 5).

Среди женщин в Казахстане наоборот, в молодых возрастных группах 20-29 и 30-39 лет частота ожирения среди женщин обеих национальностей держится на одном уровне, а с 40 лет и более разница распространенности ожирения составляет почти 10% в пользу русских женщин ($p < 0,01$) (рис. 6).

Самая высокая распространенность ожирения наблюдалась среди русской популяции в Кыргызстане, как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,01$), а самые низкие показатели — среди сельских жителей Самарской области (табл. 4).

Обсуждение

Проведено эпидемиологическое исследование жителей нескольких стран СНГ (Россия, Кыргызстан, Казахстан) с анализом этнических различий распространенности факторов риска ССЗ. В связи с тем, что во многих странах СНГ имеются крупные популяции русской национальности, проживающие достаточно длительный период времени в местных социально-культурных, природных условиях, все это представляет возможность изучить этнические особенности распространенности факторов риска и их ассоциаций в рамках одномоментных исследований и вклад различных факторов риска в формирование ССЗ в рамках проспективных исследований.

Курение представляет с собой значимый фактор риска ССЗ в странах СНГ [14], а среди трех анализируемых стран наибольшая частота курения русских была в Казахстане, а наименьшая в России. Русские мужчины чаще курили по сравнению с коренными национальностями в Казахстане, а в Кыргызстане этнических различий среди мужчин не было. Среди представительниц женского пола, самая высокая распространенность курения наблюдалась у русских женщин в Кыргызстане, а наименьшая среди казахских женщин.

Этнические различия распространенности курения были ранее описаны для Кыргызстана [15]. В странах с мультиэтническим составом популяции исследования свидетельствуют об этнических различиях распространенности табакокурения [16], одним из самых масштабных является исследование National Health Interview Survey (NHIS) [8]. По его данным, самая высокая распространенность табакокурения

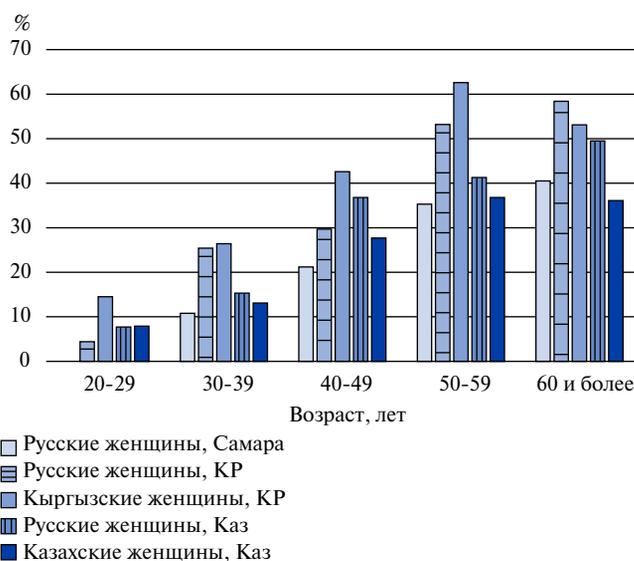


Рис. 6. Возрастная распространенность ожирения среди женщин в исследуемых выборках.

наблюдается среди американских индейцев/коренных жителей Аляски (26,1%), а самые низкие показатели — среди азиатских американцев [8]. С этой позиции, интересны результаты данного исследования, согласно которым в Кыргызстане у мужчин разных этнических групп наблюдается сходная частота курения, а в Казахстане — нет. Сложный комплекс социально-экономических, культурных и других факторов, определяющих формирование ФР, в данном случае — курения, в анализируемых странах был разным, и результаты в отношении этнических отличий также различны.

Тренды возрастной распространенности курения среди мужчин русской национальности в трех странах разнонаправленны (рис. 1). В Самарской области частота курения среди русских мужчин максимальная в возрасте 30-39 лет и снижается с возрастом, достигая минимальных значений в возрасте 60 и более лет. В Кыргызстане ситуация аналогичная, здесь русские мужчины чаще курят в возрастных группах 30-39 лет и 40-49 лет затем этот показатель постепенно снижается, и распространенность курения достигает минимальных значений в возрасте 60 лет и более. В Казахстане показатель распространенности курения примерно на одинаковом высоком уровне практически во всех возрастных группах, достигая максимального значения в 50-59 лет. У этнических кыргызов распространенность курения по возрастным группам была сходной с русскими, проживающими в Кыргызстане, с превалированием курения среди мужчин от 30-49 лет.

Доказано, что распространенность АГ характеризуется существенными этническими/расовыми различиями в одной и той же стране [7, 17], к тому же,

имеются данные, что этническая принадлежность является независимым предиктором наличия АГ [6].

Во всех исследуемых выборках артериальной гипертензией страдали чаще женщины. При оценке распространенности АГ в пяти группах населения, наибольшая распространенность АГ отмечалась среди русской популяции в Кыргызстане. С возрастом в исследуемых выборках уровни САД и ДАД прогрессировали. Этнические различия были выявлены по средним показателям САД. В Кыргызстане и Казахстане среди мужчин средние показатели САД были достоверно выше в русской популяции в сравнении с коренными жителями.

В выборках Самарской области и Кыргызстана наблюдалось достаточно плавное прогрессирование с возрастом уровней САД и ДАД, в выборке Казахстана такой плавной динамики увеличения показателей выявить не удалось (рис. 3-6), и наибольшие показатели САД и ДАД среди русских мужчин наблюдались в возрасте 50-59 лет.

Распространенность АГ среди сельских жителей русской национальности, как общая, так и среди мужчин и женщин, оказалась выше в Кыргызстане.

Причины большей распространенности АГ среди русской популяции, проживающей в Кыргызстане и Казахстане по сравнению с коренными национальностями скорее всего являются сложными и многокомпонентными. Обращает на себя внимание и то, что разрыв показателей распространенности АГ среди жителей Кыргызстана разных национальностей был более значительным по сравнению с аналогичным разрывом в Казахстане. Вероятно, особенности образа жизни этих стран, перенимаемые русскими (прежде всего питание с большим количеством соли) является одним из факторов, определяющих такой разрыв, так как генетически русские, живущие в этих странах на протяжении 1-2 поколений, менее приспособлены к подобным особенностям, а степень принятия образа жизни может варьировать от страны к стране.

Показатели ожирения во всех трех выборках и 5 группах населения прогрессировали с возрастом. Ожирение так же встречалось чаще у женщин во всех выборках. Стоит отметить, что как и АГ, ожирение имело самую высокую распространенность среди сельских жителей Кыргызстана. Самые низкие показатели наблюдались среди жителей Самарской области. Были выявлены этнические особенности возрастного изменения частоты ожирения, среди мужчин и женщин кыргызской национальности, пик данного показателя приходился на 50-59 лет, а к 60 и более годам частота ожирения снижалась.

По данным метаанализа, включающего обзор публикаций с 1990 по 2006гг, распространенность ожирения в США возросла с 13% до 32% в период между 1960 и 2004 годами [18]. При этом, за последние годы с 2011-2012, наблюдались выраженные этнические различия среди населения, общий показатель распространенности ожирения был выше среди афроамериканцев (47,8%), гендерные различия так же были выявлены, ожирение чаще встречалось среди латиноамериканских мужчин (40,1%) и среди афроамериканских женщин (56,6%), самые низкие показатели были у белых жителей [18].

Ограничениями исследования являлись отличия протокола исследования, выполненного в Казахстане, что может затруднять сравнение некоторых показателей между странами, но позволяет оценивать этнические различия внутри страны.

Заключение

На постсоветском пространстве сохраняется высокая распространенность ФР ССЗ. В рамках данного исследования нам удалось выявить различия распространенности основных ФР развития ССЗ среди разных этнических групп в нескольких странах. Этнический компонент представляет собой значимый элемент в определении ФР ССЗ на уровне таких факторов, как социально-экономический статус, уровень образования, привычки питания, невоспалительные биомаркеры, а также низкая осведомленность и неадекватная терапия [6].

Полученные данные демонстрируют этнические различия основных ФР ССЗ внутри государств. Также нами выявлено, что на популяционном уровне русские, проживающие в сельской местности стран средней Азии, имеют больше ФР по сравнению с русскими, проживающими на территории России (Самарская область). Можно ли это характеризовать влиянием на формирование ФР ССЗ таких параметров, как климато-географические показатели, социальное положение, "культура образа жизни, в том числе питания" в странах средней Азии? Это сложный вопрос и одномоментное исследование не позволяет получить ответ. Однако в настоящее время проходит проспективный этап данного исследования в котором будет оценен вклад факторов риска и их различий в формирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Полученные результаты могут быть использованы для планирования профилактических программ в соответствующих популяциях, в том числе, с учетом этнических особенностей распространенности основных ФР ССЗ.

Литература

1. Global Health Observatory data repository. Mortality and global health estimates 2012: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>.
2. WHO: Mortality Database, WHO, 2014: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/#. [Accessed: 02-Nov-2016].
3. Meng XJ, Dong GH, Wang D, et al. Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors associated with hypertension in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study. *J Hypertens*, 2011, 29 (7): 1303-10.
4. Shan M, Jump Z, Lancet E. Urban and Rural Disparities in Tobacco Use. National Conference on Health Statistics. 2012.
5. Son IM, Aleksandrova GA, Hahalina EV, et al. Medico-demographic characteristics of the Russian Federation in 2013. *Statistical materials*. М., 2014. Russian (Сон И.М., Александрова Г.А., Хахалина Е.В., и др. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2013 год. Статистические материалы. М., 2014).
6. Holmes L, Hossain J, Ward D, Opara F. Racial/Ethnic Variability in Hypertension Prevalence and Risk Factors in National Health Interview Survey. *Hypertension*, 2013: 8.
7. Hicken MT, Lee H, Morenoff J, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence: reconsidering the role of chronic stress. *Am. J. Public Health*, Jan. 2014, 104 (1): 117-23.
8. Israel TA, King BA, Dube SR. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2005-2012, *US Weekly*, January 17, 2014, 63 (02): 29-34.
9. Mowery PD, Dube SR, Thorne SL, et al. Disparities in Smoking-Related Mortality Among American Indians/Alaska Natives. *Am. J. Prev. Med.*, Nov. 2015, 49 (5): 738-44.
10. STEPS WHO. Phased monitoring of risk factors for chronic diseases, developed by the WHO: <http://www.who.int/chp/steps/instrument/ru/> Russian ("STEPS ВОЗ. Поэтапный мониторинг факторов риска хронических болезней, разработанный ВОЗ: <http://www.who.int/chp/steps/instrument/ru/>).
11. Princeton University, ECO 572. 2009-2016: <http://data.princeton.edu/eco572>.
12. Polupanov AG, Koncevaja AV, Halmatov AN, et al. The prevalence of hypertension among residents of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic: ethnic features (according to the international "Interepid" study) *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, 12 (6): 4-8. Russian (Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н., и др. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики: этнические особенности (по данным международного исследования "Интерэпид") *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2015, 12 (6): 4-8)
13. Sha'nova SA, Deev AD, Balanova JuA, et al. The dynamics of arterial hypertension in Russia: Is there any progress in the appointment of antihypertensive therapy? (Research results 1993-2013 gg.) *The Heart: journal for practitioners*, 2015, 14 (6): 392. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993–2013 гг.) *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2015, 14 (6): 392).
14. WHO: Tobacco control country profiles. WHO, 2015: http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/en/
15. Polupanov AG, Koncevaja AV, Mahmudov MT, et al. Epidemiology of smoking among residents of Kyrgyzstan: ethnic characteristics and the need for preventive counseling on smoking cessation. *Preventive Medicine*, М. 2014, 4: 66-71 Russian (Полупанов А.Г., Концевая А.В., Махмудов М.Т. и др. Эпидемиология курения среди жителей Кыргызстана: этнические особенности и потребность в профилактическом консультировании по отказу от курения. *Профилактическая медицина*, М. 2014, 4: 66-71).
16. Karlsen S, Millward D, Sandford A. Investigating ethnic differences in current cigarette smoking over time using the health surveys for England. *Eur. J. Public Health*, 2012, 22 (2): 254-6.
17. Carson AP, Howard G, Burke GL, et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*, 2011, 57 (6): 1101-7.
18. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States-gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol. Rev.*, 2007, 29: 6-28.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА “РЕКОРД-3”)

Барбараш О. Л.^{2,3}, Кашталап В. В.^{2,3}, Быкова И. С.², Эрлих А. Д.¹, Грацианский Н. А.¹ от имени участников регистра РЕКОРД-3[#]

Цель. Оценка гендерных различий течения заболевания и лечения на госпитальном этапе ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) по данным Российского регистра острых коронарных синдромов “РЕКОРД-3”.

Материал и методы. Исследование осуществлялось на основании данных российского регистра ОКС “РЕКОРД-3”, который проводился в 47 стационарах 37 городов России. В регистр включались все последовательно поступавшие пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары-участники регистра в марте-апреле 2015г, всего — 2370 больных с ОКС. Из общей группы больных были выделены пациенты с диагнозом при поступлении острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (n=864). Средний возраст пациентов с ОКСпST составил 62,6±12,4 лет. Из общего количества пациентов с ОКСпST 712 (82,4%) больных были первично госпитализированы в инвазивные центры, остальные (n=152, 17,6%) — в неинвазивные. Проводился анализ данных госпитального этапа ведения больных, включая назначение реперфузионных методик и объем медикаментозной терапии.

Результаты. Больше половины (68%) пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСпST были мужского пола, при этом госпитализированные женщины были более чем на 10 лет старше мужчин. Пациенты с ОКС женского пола характеризовались большей исходной клинической тяжестью по частоте артериальной гипертензии (АГ), стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД) 2 типа и фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе. Выявлена большая частота острой сердечной недостаточности (СН) (Killip II-IV) у пациентов с ОКС женского пола. Не найдено гендерных различий по времени от начала болевого синдрома до госпитализации пациентов обоего пола в стационар, так и по времени от поступления пациентов до проведения эндоваскулярного вмешательства. Однако коронароангиография (КАГ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), тромболитическая терапия (ТЛТ) проводились достоверно реже (p=0,0001) у пациентов женского пола, чем у мужчин. Определена более высокая частота летальности при ОКСпST в группе пациентов женского пола, по сравнению с пациентами-мужчинами (17,5% vs. 6,3%, p=0,0001). Однофакторный анализ выявил факторы, связанные с ненаправлением пациентов на экстренную коронарографию: пожилой возраст (старше 60 лет), женский пол, кардиоваскулярная коморбидность и острая сердечная недостаточность при поступлении.

Заключение. По результатам анализа данных российского регистра ОКС “РЕКОРД-3” выявлены особенности пациентов с ОКСпST женского пола: средний возраст таких пациентов на 10 лет старше возраста пациентов мужского пола; они характеризуются большей, чем мужчины кардиоваскулярной комор-

бидностью и более тяжелым течением ОКС; больным с ОКС женского пола значимо реже проводятся реперфузионные методы лечения, в том числе на амбулаторном этапе до развития ОКС, что сопровождается достоверно худшим прогнозом этих больных.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 122–131
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-122-131

Ключевые слова: острый коронарный синдром, гендерные различия, женский пол, коронарография, прогноз.

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России, лаборатория клинической кардиологии, Москва; ²ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В.* — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И. С. — к.м.н., лаборант лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, Эрлих А. Д. — д.м.н., с.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Грацианский Н. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической кардиологии.

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

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.08.2016

Рецензия получена 16.09.2016

Принята к публикации 23.09.2016

GENDER SPECIFICS OF CLINICAL COURSE AND IN-PATIENT STAGE OF MANAGEMENT IN ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS (BY THE RUSSIAN REGISTRY OF ACUTE CORONARY SYNDROME “RECORD-3”)

Barbarash O. L.^{2,3}, Kashtalap V. V.^{2,3}, Bykova I. S.², Erlich A. D.¹, Gratsiansky N. A.¹ on behalf of the workgroup of RECORD-3[#]

Aim. To evaluate gender differences in the disease course and in treatment at in-patient stage of management of ST elevation acute coronary syndrome (STEACS) patients by the data from the Russian Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”.

Material and methods. The study was conducted based on the data from Russian registry “RECORD-3”, in 47 institutions of 37 cities of Russia. The Registry included all consecutive patients with ACS, hospitalized in the participated institutions during march-april 2015, totally 2370 ACS patients. From the general group, patients were selected with the admission diagnosis STEACS (n=864). Mean age of STEACS patients was 62,6±12,4 y. Among them, 712 (82,4%) were primarily hospitalized into centers with invasive methods available, others (n=152, 17,6%) to non-invasive. The

analysis was conducted, of the in-patient stage of patients, including reperfusion methods, and analysis of medication therapy.

Results. More than a half of patients (68%) with STEACS were males, and hospitalized women were 10 years older. Females with ACS were at baseline clinically more complicated with arterial hypertension (AH), angina, chronic heart failure (CHF), diabetes 2 type, and atrial fibrillation in anamnesis. Higher number of acute heart failure was found (HF) (Killip II-IV) in females with ACS. There were no gender differences by the time of onset of pain to admittance and of door-balloon time. However coronary and ventriculography (CVG), percutaneous interventions (PCI), thrombolysis were done significantly (p=0,0001) rarer in females than in males. Higher mortality was found in females with STEACS

comparing to males. There was higher rate of mortality in STEACS of females comparing to males (17,5% vs. 6,3%, $p=0,0001$). Monofactorial analysis revealed factors related to non-direction of patients to coronary arteriography: older age (more than 60 y.o.), female gender, cardiovascular comorbidity, acute heart failure at admittance.

Conclusion. By the results of data analysis of "RECORD-3", there were special characteristics of STEACS patients revealed for females: mean age is 10 years older than males; higher rate of cardiovascular comorbidity; reperfusion performed more rare, including outpatient stage of management. All these lead to significantly worse outcomes.

Острые коронарные синдромы (ОКС) продолжают оставаться одной из основных причин инвалидизации и смертности в индустриально развитых странах [1]. Принципы ведения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), показавшие свою эффективность в отношении снижения риска развития неблагоприятных исходов заболевания, закреплены в действующих клинических руководствах и подразумевают максимально раннюю реперфузию миокарда любым доступным способом, оптимально — с помощью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Актуальные клинические рекомендации демонстрируют отказ от половой и возрастной дискриминации и декларируют принцип равной доступности высокотехнологичной медицинской помощи всем пациентам с ОКС [2].

Результаты реальной клинической практики показывают, однако, что ряд пациентов с ОКС оказываются дискриминированными в отношении проведения специализированного лечения основного заболевания. В частности, речь идет о пациентах пожилого и старческого возраста [3], а также женщинах [4].

Объективных причин для возрастной дискриминации приводится довольно много, в частности, указывается на большую коморбидность пожилого пациента и высокий риск геморрагических осложнений, что может ограничивать агрессивную тактику ведения. Отмечается большая атипичность и стертость клинической симптоматики у пожилых пациентов с ОКС, что приводит к их поздней госпитализации и ограничениям для применения реперфузионной терапии при поступлении [5].

Тем не менее, это не объясняет факта меньшего процента назначения эффективной коронароактивной терапии пожилым больным с ОКС, что встречается достаточно часто в реальной клинической практике [6]. Еще меньше понимания находят факты гендерной дискриминации больных с ОКС в отношении лиц женского пола, что было отмечено рядом исследователей в 90-х годах XX столетия [7]. Дискриминация касалась выбора реперфузионных методов лечения и назначения терапии, улучшающей прогноз больных с ОКС [8]. Известно, что средний возраст пациенток с ОКС женского пола больше возраста пациентов-мужчин более чем на 10 лет, что может

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 122–131

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-122-131>

Key words: acute coronary syndrome, gender differences, female sex, coronary arteriography, prognosis.

¹Federal Scientific-Clinical Center of Physical and Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

частично объяснять феномен гендерной дискриминации за счет возрастного аспекта [9]. Изучаются и другие особенности больных ОКС женского пола, включая клиничко-анамнестические характеристики и течение основного заболевания. Следует отметить, что Европейское кардиологическое общество (ESC) приложило определенные усилия в виде налаживания образовательной деятельности среди практикующих врачей для преодоления этого нелицеприятного феномена. Эти усилия принесли свои результаты, и в 2015г группа ведущих европейских кардиологов в своей статье продекларировала "устранение этого недостатка" в Европе [10]. Однако, как обстоят дела в настоящее время в вопросе гендерных различий ведения пациентов с ОКС в нашей стране, достоверно не известно.

Целью настоящего исследования явилась оценка гендерных различий течения заболевания и лечения на госпитальном этапе ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острых коронарных синдромов "РЕКОРД-3".

Материал и методы

Исследование осуществлялось на основании данных российского регистра ОКС "РЕКОРД-3", который проводился в 47 стационарах 37 городов России. В регистр включались все последовательно поступавшие пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары-участники регистра в марте-апреле 2015г, всего — 2370 больных с ОКС. Критерии включения и невключения, а также основные принципы организации и проведения регистра изложены в предыдущих публикациях [11].

Из общей группы больных были выделены пациенты с диагнозом при поступлении острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ($n=864$), который выставлялся по решению врача согласно протоколу регистра. В своих диагностических решениях врачи могли опираться на критерии, обозначенные в российских рекомендациях по ведению пациентов с ОКСпST [12]. Средний возраст пациентов с ОКСпST составил $62,6 \pm 12,4$ лет. Из общего количества пациентов с ОКСпST 712 (82,4%) больных были первично госпитализированы в инвазивные центры,

Таблица 1

Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ОКСпСТ в зависимости от пола

Клинико-anamнестические характеристики	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	p
Средний возраст, Me±SD	58,9±11,3	70,5±10,6	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	152 (25,8)	63 (23,0)	0,13
Стенокардия, n (%)	225 (38,1)	158 (57,7)	0,0001
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	170 (28,8)	120 (43,8)	0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	443 (75,1)	246 (89,8)	0,0001
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	20 (3,4)	10 (3,6)	0,1
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	33 (5,6)	24 (8,8)	0,13
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	49 (8,3)	9 (3,3)	0,013
Фибрилляция предсердий, n (%)	44 (7,5)	48 (17,5)	0,0001
Гиперхолестеринемия, n (%)	97 (16,4)	62 (22,6)	0,029
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	70 (11,9)	79 (28,8)	0,0001
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	117 (19,8)	48 (17,5)	0,068
Курение, n (%)	291 (49,3)	22 (8,0)	0,0001

остальные (n=152, 17,6%) — в неинвазивные. Проводился анализ данных госпитального этапа ведения больных, включая назначение реперфузионных методик и объем медикаментозной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Результаты описательной статистики представлены как целые числа и проценты (%), в виде медианы (Me) и стандартного отклонения (SD), либо в виде медианы (Me) и первого-третьего квартилей. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

С целью выявления самостоятельного влияния женского пола на проведение коронарографии у пациентов с ОКСпСТ выполнен однофакторный анализ и логистическая регрессия с анализом двух возрастных групп (до 60 лет и старше). Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для выявления факторов, влияющих на исход заболевания в госпитальный период лечения пациентов с ОКСпСТ выполнен регрессионный анализ по Коксу. Данные представлены в виде значений статистики Вальда, p, относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Проведен анализ различий клинико-anamнестических характеристик у пациентов с ОКСпСТ в зави-

симости от пола. Выявлено, что больше половины (68%) пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСпСТ, были мужского пола, при этом госпитализированные женщины были более чем на 10 лет старше мужчин. Пациентки с ОКС женского пола характеризовались большей исходной клинической тяжестью по частоте артериальной гипертензии (АГ), стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД) 2 типа и фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе. При этом, реваскуляризирующие процедуры в анамнезе у них проводились лишь в единичных случаях, по сравнению с пациентами мужского пола. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОКСпСТ представлена в таблице 1.

Оценивая особенности клинического течения основного заболевания у мужчин и женщин, следует отметить достоверно более высокую частоту проявлений сердечной недостаточности (СН) при ОКС у женщин (одышка, слабость) по сравнению с мужчинами. Это может быть обусловлено большей частотой острой СН (Killip II-IV) у пациентов с ОКС женского пола. Не было выявлено гендерных различий по времени от начала болевого синдрома до госпитализации пациентов обоего пола, так и по времени от поступления пациентов до проведения эндоваскулярного вмешательства (табл. 2).

Большинство пациентов, вне зависимости от пола, были госпитализированы в блок интенсивной терапии (более 70%) или непосредственно после поступления направлены в рентгеноперационную (20%). Анализируя частоту проведения реперфузионных методов лечения ОКСпСТ следует констатировать факт сохраняющейся “дискриминации” пациентов с ОКС женского пола в отношении этих вмешательств. Так, применение в госпитальном периоде ведения ОКС коронарографии (КАГ), ЧКВ, тромбо-

Таблица 2

Характеристики основного заболевания при поступлении пациентов с ОКСпST в зависимости от пола

Симптомы при поступлении в стационар	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	p
Боль в грудной клетке, n (%)	542 (91,9)	255 (93,1)	0,54
Одышка, n (%)	183 (31,0)	122 (44,5)	0,0001
Слабость, n (%)	319 (54,1)	179 (65,3)	0,002
Бессимптомное течение, n (%)	4 (0,7)	0	0,17
Диспепсические явления, n (%)	41 (6,9)	34 (12,4)	0,008
Синкопе, n (%)	16 (2,7)	11 (4,0)	0,3
Время от начала симптомов до первого обращения, ч (Me [95% ДИ])	2,2 (0,6-8,3)	2,5 (0,9-11,3)	p=0,25
Время от первого обращения до поступления, ч (Me [95% ДИ])	1,7 (1,0-4,8)	1,5 (1,0-3,1)	p=0,052
Время от начала симптомов до поступления, ч (Me [95% ДИ])	6,0 (2,8-16,9)	6,1 (2,6-15,9)	p=0,87
Время "дверь-баллон" (для пациентов с ЧКВ), ч (Me [95% ДИ])	1,2 (0,7-1,9)	1,0 (0,7-1,8)	p=0,18
Тяжесть острой сердечной недостаточности	Мужчины (n=585)	Женщины (n=273)	p
Killip I, n (%)	428 (73,2)	174 (63,7)	0,048
Killip II, n (%)	52 (8,9)	34 (12,5)	
Killip III, n (%)	25 (4,3)	20 (7,3)	
Killip IV, n (%)	32 (5,5)	21 (7,7)	
Не указано, n (%)	48 (8,2)	24 (8,8)	
Фракция выброса левого желудочка при поступлении, %	50,4±9,9	49,9±11,1	0,66
Реакция кардиомаркеров	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	p
Повышение МВ-фракции креатинкиназы, n (%)	366 (62,0)	155 (56,6)	0,3
Повышение тропонинов, n (%)	379 (64,2)	176 (64,2)	0,8

Таблица 3

Характеристики реперфузионного лечения у пациентов с ОКСпST в зависимости от пола

Инвазивные вмешательства	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	p
Коронарография, n (%)	438 (74,2)	158 (57,7)	0,0001
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	346 (58,7)	122 (44,5)	0,0001
Коронарное шунтирование, n (%)	3 (0,9)	0	0,3
Тромболитическая терапия, n (%)	214 (36,3)	64 (23,4)	0,0001

литической терапии (ТЛТ) осуществлялось достоверно реже ($p=0,0001$) у пациентов женского пола, чем у мужчин. Даже в отношении коронарного шунтирования выявлены различия (трое пациентов мужчин в остром периоде инфаркта миокарда подверглись такому инвазивному лечению, среди женщин оно не применялось) (табл. 3).

При этом, в случае выполнения инвазивной реваскуляризации миокарда, не было гендерных различий по продолжительности времени до такого вмешательства. Так, доля пациентов, которым первичное ЧКВ было проведено в первые 60 минут от поступления в инвазивный стационар среди мужчин составила 43,2%, среди женщин — 50,0% ($p=0,30$). Доля пациентов, которым первичное ЧКВ было проведено в первые 90 минут от поступления, среди мужчин составила 64,0%, среди женщин — 65,7% ($p=0,86$).

Следует отметить, что значимых отличий по тяжести поражений коронарного русла у пациентов с ОКС в зависимости от пола также выявлено не было. Так, среднее число пораженных коронарных артерий (сте-

ноз более 70%) у мужчин составило $0,84\pm 0,63$, у женщин — $0,85\pm 0,64$ ($p=0,96$). Не различалось и среднее число применяемых стентов при проведении ЧКВ. У мужчин — $1,24\pm 0,65$, у женщин — $1,12\pm 0,63$ ($p=0,7$).

В отношении принимаемой терапии пациентами до госпитализации и в течение стационарного этапа лечения выявлены следующие различия. На амбулаторном этапе лечения до развития ОКС пациенты женского пола достоверно чаще принимали все группы препаратов, по сравнению с мужчинами. Это объясняется их большей анамнестической отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако второй компонент двойной дезагрегантной терапии в виде клопидогрела или тикагрелора пациенты мужского пола принимали значительно чаще, поскольку у них эндоваскулярная реваскуляризация (плановая и экстренная) в анамнезе применялась чаще, чем у женщин (табл. 4).

Терапия на госпитальном этапе лечения больных с ОКСпST характеризовалась практически полным соблюдением существующих руководств, за исклю-

Таблица 4

Применяемая терапия у пациентов с ОКСпST на амбулаторном этапе до развития ОКС в зависимости от пола

Медикаментозные препараты	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	P
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	142 (24,1)	94 (34,3)	0,0001
Клопидогрель, n (%)	28 (4,7)	6 (2,2)	0,001
Тикагрелор, n (%)	2 (0,3)	0	0,1
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	134 (22,7)	92 (33,6)	0,0001
Бета-блокаторы, n (%)	115 (19,5)	72 (26,3)	0,0001
Верапамил, n (%)	3 (0,5)	4 (1,5)	0,001
Диуретики, n (%)	4 (0,7)	14 (5,1)	0,0001
Нитраты пероральные, n (%)	51 (8,6)	43 (15,7)	0,0001
Статины, n (%)	58 (9,8)	37 (13,5)	0,0001

Таблица 5

Применяемая терапия у пациентов с ОКСпST на стационарном этапе в зависимости от пола

Медикаментозные препараты	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	P
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	526 (89,2)	234 (85,4)	0,28
Клопидогрель, n (%)	440 (76,4)	189 (59,0)	0,23
Тикагрелор, n (%)	90 (15,3)	46 (16,8)	0,85
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	457 (77,5)	212 (77,4)	0,98
Бета-блокаторы, n (%)	495 (83,9)	214 (78,1)	0,058
Верапамил, n (%)	5 (0,8)	2 (0,7)	0,63
Диуретики, n (%)	95 (16,1)	70 (25,5)	0,003
Нитраты, n (%)	129 (21,9)	85 (31,0)	0,012
Статины, n (%)	518 (87,8)	231 (84,3)	0,15
Инотропные препараты внутривенно, n (%)	22 (3,7)	20 (7,3)	0,6
Нефракционированный гепарин внутривенно, n (%)	57 (9,7)	38 (13,9)	0,17
Нефракционированный гепарин подкожно, n (%)	211 (35,8)	85 (31,0)	0,38
Эноксапарин подкожно, n (%)	88 (14,9)	32 (1,7)	0,44
Фондапаринукс подкожно, n (%)	56 (7,8)	29 (10,6)	0,4
Бивалирудин внутривенно, n (%)	1 (0,2)	1 (0,4)	0,85

чением назначения нефракционированного гепарина подкожно более чем у 30% пациентов обоего пола. Пациентам женского пола чаще назначались диуретики и нитраты. Что, возможно, являлось отражением их большей клинической тяжести (табл. 5).

Вполне ожидаемым результатом большей клинической тяжести пациентов с ОКС женского пола и меньшей активностью в назначении им реваскуляризирующих процедур стала оценка исходов госпитального этапа основного заболевания в зависимости от пола. Так, у женщин с ОКСпST выявлена тенденция к большей частоте развития рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) в течение стационарного этапа лечения, у них почти в два раза чаще, чем у мужчин, в течение госпитального периода лечения развивалась тяжелая СН в виде отека легких и кардиогенного шока, более чем в 2 раза чаще, чем у мужчин, развивалась остановка кровообращения. Это закономерно сопровождалось более высокой частотой летальности при ОКСпST в группе пациентов женского пола,

по сравнению с пациентами-мужчинами (17,5% vs. 6,3%, p=0,0001) (табл. 6).

При таком неблагоприятном течении ОКС средний срок пребывания в стационаре у женщин был достоверно меньше, чем у мужчин с ОКСпST (10,0±5,6 vs 11,1±5,1 койко-дней, p=0,04). В большинстве случаев и у мужчин, и у женщин с ОКС диагноз при выписке был ИМ (почти 92% всех случаев), на этап реабилитации направлено достоверно меньшее число пациентов с ОКС женского пола, чем мужчин (25 (12,3%) женщин и 132 (26,4) мужчин, p=0,0001).

Далее проведен однофакторный анализ связи различных клинико-anamнестических факторов с направлением пациентов с ОКСпST на экстренную КВГ. В анализ включены все факторы, которые могли учитываться при поступлении пациента в инвазивный центр и потенциально повлиять на ненаправление больного с ОКСпST на КВГ. Из множества учетных признаков к таковым отнесены: пожилой возраст (старше 60 лет), женский пол, кардиоваскулярная коморбидность и острая СН при поступлении.

Таблица 6

Исходы госпитального этапа лечения пациентов с ОКСпST в зависимости от пола

События за время пребывания в стационаре	Мужчины (n=590)	Женщины (n=274)	p
Рецидив сердечной недостаточности, n (%)	61 (10,3)	40 (14,6)	0,13
Отек легких, n (%)	33 (5,6)	29 (10,6)	0,027
Кардиогенный шок, n (%)	46 (7,8)	42 (15,3)	0,003
Тромбоземболия легочной артерии, n (%)	8 (1,4)	4 (1,5)	0,92
Фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия, n (%)	18 (3,1)	9 (3,3)	0,97
Остановка кровообращения, n (%)	36 (6,1)	41 (15,0)	0,0001
Механические повреждения (разрывы, перфорации), n (%)	5 (0,8)	9 (3,3)	0,004
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	17 (2,9)	13 (4,7)	0,16
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	5 (0,8)	0	0,3
Внутреннее кровотечение, n (%)	10 (1,7)	7 (2,6)	0,4
Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (4,4)	12 (4,4)	0,99
Смерть, n (%)	37 (6,3)	48 (17,5)	0,0001

Таблица 7

Факторы, связанные с проведением коронарографии у пациентов, поступивших в инвазивные центры (n=712)

Учетный признак	Без КАГ (n=121)	с КАГ (n=591)	p	ОШ ± 95% ДИ
Возраст 60 и более лет	89 (73,6)	330 (55,8)	0,0001	0,46 (0,29; 0,7)
Женский пол	56 (46,3)	157 (26,6)	0,0001	0,42 (0,28; 0,63)
Инфаркт миокарда в анамнезе	39 (32,2)	134 (22,7)	0,026	0,62 (0,4; 0,95)
Стенокардия в анамнезе	63 (52,1)	247 (41,9)	0,039	0,66 (0,45; 0,98)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	43 (35,5)	185 (31,3)	0,36	0,83 (0,55; 1,25)
Хроническая почечная недостаточность в анамнезе	10 (8,3)	19 (3,2)	0,01	0,37 (0,17; 0,81)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	15 (12,4)	27 (4,6)	0,001	0,34 (0,17; 0,66)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	4 (3,3)	47 (8,0)	0,071	2,53 (0,89; 7,15)
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе	28 (23,1)	93 (15,8)	0,049	0,62 (0,39; 1,0)
Отягощенная по ССЗ наследственность	17 (14,0)	124 (21,0)	0,08	1,63 (0,94; 2,82)
Острая сердечная недостаточность при поступлении Killip II-IV	38 (31,4)	86 (14,6)	0,0001	0,37 (0,24; 0,58)
Фракция выброса левого желудочка <40%	27 (28,1)	55 (10,0)	0,0001	0,28 (0,17; 0,48)

Таблица 8

Данные логистической регрессии по факторам, определяющим направление пациентов с ОКСпST на коронарографию при поступлении в стационар (пациенты разделены по возрасту на группы до 60 лет и старше)

Учетные признаки	p	ОШ ± 95% ДИ
Женский пол	0,013	0,52 (0,31; 0,87)
Хроническая почечная недостаточность в анамнезе	0,03	0,36 (0,14; 0,91)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0,039	0,42 (0,19; 0,96)
Острая сердечная недостаточность при поступлении Killip II-IV	0,0065	0,48 (0,28; 0,82)
Фракция выброса левого желудочка <40%	0,0002	0,35 (0,20; 0,61)

Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 7.

Таким образом, статистический анализ показал связь женского пола с выбором практикующими врачами инвазивной тактики лечения у пациентов с ОКСпST, т.е. проведение КВГ.

Для уточнения факторов, ассоциированных с непроведением экстренной коронарографии у пациентов с ОКСпST, проведена логистическая регрессия. При выполнении логистической регрессии

с разделением пациентов по выделенному в результатах однофакторного анализа учетному признаку возраста на группы до 60 лет и старше, определены факторы, оказывающие предпочтительное влияние на выбор врачом инвазивной тактики ведения при поступлении пациента: женский пол, сердечно-сосудистая коморбидность и острая СН при поступлении (табл. 8).

Таким образом, у пациентов старше 60 лет, женского пола, имеющих в анамнезе миокардиальную,

Таблица 9

Факторы риска госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ, госпитализированных в инвазивные центры (n=712)

Учетные критерии	Статистика Вальда	Значение p	ОР	95,0% ДИ для ОР	
				Нижняя	Верхняя
Инфаркт миокарда в анамнезе	5,492	0,019	0,305	0,113	0,823
Стенокардия в анамнезе	17,252	0,0001	5,378	2,431	11,894
ФВ <40%	8,961	0,003	3,486	1,539	7,898
Невыполнение чрескожного коронарного вмешательства	4,301	0,038	0,426	0,191	0,954

Таблица 10

Факторы риска госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ, независимо от вида стационара (n=864)

Учетные критерии	Статистика Вальда	Значение p	ОР	95,0% ДИ для ОР	
				Нижняя	Верхняя
Инфаркт миокарда в анамнезе	5,309	0,021	0,314	0,117	0,841
Стенокардия в анамнезе	7,936	0,005	3,308	1,439	7,604
ФВ <40%	8,399	0,004	3,074	1,438	6,569
Возраст	17,12	0,0001	4,6	2,23	9,49

почечную и неврологическую дисфункции, а также острую СН при поступлении, вероятность направления на КВГ ниже, чем у пациентов мужского пола. При этом, ненаправление пациентов с ОКСпСТ на экстренную коронарографию закономерно повышает риск развития летального исхода, что подтверждается регрессионным анализом, результаты которого представлены в таблице 9. Данный анализ включал пациентов, поступивших только в инвазивные стационары.

Риск развития летального исхода заболевания у пациентов, поступивших в инвазивный стационар, ассоциирован с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний и фактом невыполнения ЧКВ. Если говорить о пациентах с ОКСпСТ, независимо от возможности выполнения КВГ в стационаре, то факторы, влияющие на госпитальный прогноз в общей группе больных с ОКСпСТ представлены в таблице 10.

В этом случае, максимальное влияние на риск госпитальной летальности имеет возраст пациента и сердечно-сосудистая коморбидность, а не гендерные различия.

Данный анализ не показал значимого влияния женского пола на риск летального исхода у пациента с ОКСпСТ. Однако в связи с тем, что пациенты с ОКС женского пола принадлежат к более возрастной группе больных, с высокими исходными показателями сердечно-сосудистого риска и коморбидности, можно предполагать, что женский пол при поступлении пациента в стационар может расцениваться в целом в качестве фактора, ограничивающего активность врача в назначении инвазивного лечения и тем самым влияющего на риск неблагоприятного прогноза заболевания.

Обсуждение

В большинстве российских и зарубежных исследований, посвященных различным аспектам ОКС, отмечено, что у женщин ИМ развивается реже и обычно позже, чем у мужчин. По данным американских авторов, в любом возрасте ИМ у женщин развивается реже: разница между “возрастом” ИМ у мужчин и женщин составляет 9-10 лет [13]. Результаты настоящего исследования подтверждают вышеуказанные результаты, действительно, женщины с ОКСпСТ были на 10 лет старше пациентов-мужчин с ОКС.

Ранее в исследовании INTERHEART была выявлена большая частота “специфичных” для женского пола факторов сердечно-сосудистого риска. К таковым отнесены метаболический синдром, СД 2 типа и АГ [14]. Настоящее исследование, основывающееся на результатах российского регистра острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”, также отмечает большую коморбидность пациентов с ОКС женского пола в отношении АГ, СД 2 типа, стенокардии, ХСН и ФП. Можно говорить о большей тяжести кардиоваскулярной патологии у женщин с ОКС, что обусловлено возрастом и набором “женских” факторов сердечно-сосудистого риска.

В настоящем исследовании выявлена большая клиническая тяжесть пациентов с ОКСпСТ женского пола по сравнению с мужчинами при поступлении за счет острой СН. Долгое время считалось, что женский пол ассоциируется с большей частотой атипичных вариантов начала ОКС (астматический, абдоминальный, церебральный варианты). Так, в исследовании Stahlh BE, et al. показано, что пациентки с ОКС женского пола чаще, чем мужчины, имеют “неспецифическую симптоматику” ОКС при поступлении в стационар, что часто затрудняет своевременность

диагностики острого коронарного события; в силу длительного времени до поступления в стационар, им реже проводится КВГ. Авторы, однако, отмечают, что в стационаре все пациенты получали терапию согласно современным руководствам, без гендерных различий [15], то есть ограничения при проведении КВГ женщинам с ОКС носят объективный характер, обусловленный более длительным временем до госпитализации. Такие результаты были отмечены и в других исследованиях [16]. В исследовании Allana S, et al. также отмечается большее (в 2 раза) суммарное время задержки от начала ОКС до госпитализации пациентов женского пола в стационар, по сравнению с мужчинами. Объяснением этому является, по мнению авторов, частая стертость клинической симптоматики, большая социальная озабоченность женщин делами семьи, а не состоянием собственного здоровья, а также более низкая их осведомленность о симптомах ОКС, по сравнению с мужчинами [17]. Вышеназванные причины также приводили к большей частоте непроведения КВГ при поступлении у больных с ОКС женского пола.

Результаты настоящего исследования не подтверждают данные об “особом” клиническом портрете манифестации ОКС у женщин. Пациентки с ОКС так же часто, как и мужчины, отмечали ангинозную боль при поступлении в стационар. Однако женщины чаще при поступлении отмечали одышку, слабость, что связано с большей частотой острой СН у этих пациентов. Других значимых отличий клинической картины ОКС между мужчинами и женщинами по результатам настоящего исследования не отмечено.

В отношении гендерных различий при направлении пациентов с ОКС для проведения КВГ имеются различные точки зрения. Так, в исследовании Neer E. и соавторов, по результатам анализа более одного миллиона пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и разными типами ОКС с 2004 по 2009гг, определено отсутствие гендерных предпочтений при определении показаний к ЧКВ в Германии [18]. В исследовании Ghadri JR, et al. определено, что ЧКВ проводились одинаково часто у пациентов обоих полов (более 90%). Комбинированная конечная точка встречалась в течение 30 дней наблюдения одинаково часто у мужчин и женщин (до 10%). Именно эти результаты позволили заявить авторам об “устранении недостатка” в виде гендерной дискриминации пациенток с ОКС в Европе [10].

Однако, результаты другого многоцентрового регистрового исследования, выполненного во Франции, которое включало 64 932 пациента с предполагаемым диагнозом ОКС, не подтверждают таких оптимистичных заявлений. Наряду с выявлением возрастных различий мужчин и женщин с ОКС и большего кардиоваскулярного риска в женской популяции, даже после уравнивания по возрасту, сердечно-сосуди-

стому риску и длительности анамнеза заболевания, сохранялись достоверные различия между мужчинами и женщинами с ОКС по частоте применения хирургических методик реперфузии. Так, у пациентов женского пола ЧКВ и коронарное шунтирование применялись реже, а частота досуточной летальности была выше, чем у пациентов-мужчин [19].

Представленные нами результаты согласуются с ранее указанными данными французских авторов. По результатам анализа регистра ОКС “РЕКОРД-3” сохраняется “дискриминация” женщин в отношении проведения КВГ, ЧКВ, коронарного шунтирования и ТЛТ. При этом, такой факт лишь частично можно связать с пожилым возрастом большинства пациентов с ОКС. Ведь и до развития ОКС суммарная частота проведения плановых и экстренных процедур реваскуляризации была в 2 раза меньше у женщин, по сравнению с пациентами мужского пола.

Актуальным представляется вопрос о том, влияет ли самостоятельно женский пол на риск развития неблагоприятного исхода ОКС, либо это следствие недостаточного назначения современных методов лечения этой категории пациентов?

На сегодняшний день существуют разноречивые мнения о прогностической роли пола больных ИМ в отношении влияния на внутрибольничную смертность, краткосрочный и отдаленный прогноз при ОКС у женщин [20]. В некоторых исследованиях показано, что отдаленный прогноз для женщин с различными формами ИБС хуже, чем у мужчин [21]. Авторы другого исследования отмечают, что при равных условиях инвазивного и медикаментозного лечения пациентов с ОКС обоего пола, менее благоприятный отдаленный прогноз заболевания чаще встречается у женщин [22]. При этом, авторы связывают этот факт с высоким уровнем мочевой кислоты как одним из проявлений метаболического синдрома и специфичным фактором риска, связанным с женским полом. Однако, другие популяционные данные не подтверждают худший госпитальный и отдаленные исходы ИМ у женщин. Более того, отмечается, что именно у мужчин чаще, чем у женщин, развивается остановка кровообращения к первому и 24 часу от начала ОКС [23]. В другом исследовании авторы также не выявили гендерных различий в выживаемости пациентов после ЧКВ по поводу ОКС в течение 5 лет наблюдения [24]. Тем не менее, отмечен более высокий исходный кардиоваскулярный риск у пациенток с ОКС, который авторы преимущественно связывают с пожилым возрастом женщин, по сравнению с пациентами-мужчинами. В регистровом исследовании Vasiljevic-Pokrajacic Z, et al. [25], выявлены различия по уровню госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ в зависимости от пола. Этот показатель был закономерно выше в группе пациентов с ОКСпСТ женского пола до 65 лет, по сравнению с мужчи-

нами такого же возраста. В группе пожилых пациентов с ОКС гендерные различия показателя госпитальной летальности отсутствовали.

Таким образом, данные регистровых исследований в отношении влияния фактора женского пола на ближайший и отдаленный прогноз пациентов с ОКС носят противоречивый характер. Все исследователи сходятся в оценке пациента с ОКС женского пола как более возрастного, по сравнению с пациентом-мужчиной, с более высоким исходным кардиоваскулярным риском, характеризующегося большей клинической тяжестью заболевания. При этом, в случае выполнения практикующими врачами всех позиций клинических руководств в отношении назначения реперфузионного лечения и медикаментозной терапии, имеющийся риск неблагоприятного течения заболевания у женщин можно успешно оптимизировать, так же как и у мужчин.

В настоящем исследовании определены значимые различия частоты госпитальной летальности у мужчин и женщин с ОКСпСТ (6,3% у мужчин и 17,5% у женщин, $p=0,0001$). Такие результаты могут объясняться как исходно более высоким сердечно-сосудистым риском у женщин, связанным с возрастом, большей клинической тяжестью больных женского пола при поступлении, так и недостаточным применением реперфузионных методов лечения ОКС. Последний факт в большей степени объясняется коморбидностью и пожилым возрастом женщин с ОКС, а вовсе не сознательной “гендерной дискриминацией”. Тем не менее, по результатам однофакторного анализа и логистической регрессии по оценке факторов, влияющих на выбор инвазивного метода лечения пациентов с ОКС, нельзя полностью исключить гендерные предпочтения практикующего врача при направлении пациентов на КВГ. Так, при прочих равных условиях, женщина с ОКСпСТ с коморбидной патологией, старше 60 лет, скорее не попадет на экстренную КВГ, по сравнению с таким же пациентом мужского пола. Сознательный выбор у пациентов с ОКСпСТ женского пола менее агрессивной стратегии лечения обусловлен, вероятно, пожилым возрастом этой группы больных, а не гендерной дискриминацией. Однако полностью исключить наличие у практикующих врачей готовности к сознательному ограничению доступности реперфузионных методов лечения для женщин с ОКСпСТ старше 60 лет по результатам настоящего исследования не представляется возможным.

Организаторы ранее проведенного регистра ОКС “РЕКОРД” проводили подобный анализ гендерных различий пациентов с ОКС, госпитализированных в 2007-2008гг [26]. По результатам этого исследования авторами отмечался больший сердечно-сосудистый риск пациентов с ОКС женского пола за счет возраста и коморбидности, а также меньшая доступность инвазивных методов лечения для женщин

и более высокие показатели госпитальной летальности при ОКСпСТ (25,7% у женщин и 10,3% у мужчин). Значимое снижение в динамике (с 2007-2008гг и в 2015г) показателей госпитальной летальности в обеих возрастных группах связано с улучшением соблюдения клинических руководств в реальной клинической практике в отношении доступности инвазивной стратегии и медикаментозной терапии для всех пациентов с ОКС, что можно считать позитивным фактом. С другой стороны, выявленные в настоящем исследовании различия длительности пребывания пациентов в стационаре (значимо меньше число койко-дней у женщин с ОКСпСТ, несмотря на их большую клиническую тяжесть и худшие результаты лечения), кроме как гендерной и возрастной дискриминацией не объяснить. Такие факты лечения пациентов с ОКС подлежат анализу с дальнейшей оптимизацией организационных подходов.

Таким образом, пациенты с ОКСпСТ женского пола имеют особенности клинического статуса и течения основного заболевания, что может влиять на ранний и отдаленный прогноз, в том числе за счет ограничения (в том числе сознательного) доступности терапии.

Заключение

По результатам анализа данных российского регистра ОКС “РЕКОРД-3” выявлены особенности пациентов с ОКСпСТ женского пола: средний возраст таких пациентов на 10 лет старше возраста пациентов мужского пола; они характеризуются большей, чем мужчины, кардиоваскулярной коморбидностью и более тяжелым течением ОКС; больным с ОКС женского пола значимо реже проводятся реперфузионные методы лечения, в том числе на амбулаторном этапе до развития ОКС, что сопровождается достоверно худшим прогнозом этих больных.

Ограничения исследования. Результаты многоцентрового регистрового исследования описывают реальную клиническую практику ведения больных с ОКСпСТ в стационарах Российской Федерации и не могут быть экстраполированы на другие страны.

***Участники регистра “РЕКОРД-3”:** Барнаул: Рудкова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачёва К., Гатальский К., Максакова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитоновна Я., Вялова И., Лисоченко А., **Владимир:** Панин А., Наумчик А., Фомин Ю., Саверова Ю., **Воронеж:** Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Дмитренко С., Испирьян А., Бородинова И., Ермилова М., Подрезова М., **Динская:** Сергачёва И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П., **Ейск:** Костюковец Р, Семенюта Е,

Мурашко Е, Щеглова Т, Савенко Д., **Казань:** Гальявич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л., **Калининград:** Медведев А., Данилов В., Шарохина Т., **Канаевская:** Жукова А., Рокотянская Е., Белов А., **Кемерово:** Барбараш О., Кашталап В., Тавлуева Е., Печёрина Т., Фёдорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андросянова А., **Краснодар:** Космачёва Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С., **Крымск:** Матевосян А., Яготинова Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л., **Кущёвка:** Гиниятова М., Терновая С., Москаленко Л., **Лабинск:** Исаева Н., Шербинина Е., Русов А., **Люберцы:** Гинзбург М., Мешкова Е., **Москва:** Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д., Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А., Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачёва Е., **Нижний Новгород:** Починка И., Ботова С., Гвоздулина М., **Одинцово:** Харченко М., Шарафутдинова Д., **Омск:** Ситников Г., Корсаков М., Пивень С., **Оренбург:** Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д., **Павловская:** Маркосян М., Захарченко М., Дронова А., Борисов И., **Пермь:** Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О., Акулова М., Чижова А., **Починки:** Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н., **Псков:** Калашников С., Кудрявцева О., Шапошников А., Семёнова О., Романова Н., **Самара:** Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е., Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е., Рубаненко О., Андреева С., **Санкт-Петербург:** Костенко В., Скородумова Е., Фёдоров А., Сиверина А., **Сочи:** Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И., Селиванова Н., Мартиросян Е., **Сызрань:** Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я., Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н., **Тальменка:** Наренкова С., Ковалёва О., **Выселки:** Святенко О., Солоп И., **Таруса:** Охотин А., Осипов М., Осипов В., **Тверь:** Алексеев Д., Разыграев Р., Шехап Л., Яковлева М., **Тихорецк:** Свиштунов М., Циганет Л., Гончаров В., **Тольятти:** Пухова А., Карбузов М., **Томск:** Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н., **Туапсе:** Киселёв А., Поправко А., **Улан-Удэ:** Донирова О., Сульгинова И., Новокрещенных О., **Усть-Лабинск:** Туник Е., **Чита:** Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С., Маришкина К., Абрамова Л.

Литература

- Go AS, Mozaffarian D, Roger V.L. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: E6-E245.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-619.
- Kashtalav W, Kochergina AM, Makarov SA, et al. Limitations on primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the clinical practice. *Eurasian Heart Journal*. 2016; 1: 40-6. Russian. Кашталап В.В., Кочергина А.М., Макаров С.А. и др. Ограничения для выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 1: 40-6.
- Hvelplund A, Galatius S, Madsen M. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J*. 2010; 31: 684-90.
- Tavluева EV, Lebedeva NB, Barbarash OL. Prevalence and expressions multifocal atherosclerosis in women and men with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Problems of women's health*. 2013; 8(1): 23-9. Russian. Тавлуева Е.В., Лебедева Н.Б., Барбараш О.Л. Частота выявления и выраженность мультифокального атеросклероза у женщин и мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Проблемы женского здоровья*. 2013; 8(1): 23-9.
- Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-95.
- Vaccarino V, Krumholz HM., Berkman LF, et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1861-71.
- Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang JM. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1177-81.
- Berger JS, Elliott L, Gallup D. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc*. 2009; 302: 874-82.
- Ghadri JR, Sarcon A, Jaguszewski M, et al. Gender disparities in acute coronary syndrome: a closing gap in the short-term outcome. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015; 16 (5): 355-62.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of participants RECORD-3 REGISTERS Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*, 2016; 56(4): 16-24. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016; 56(4): 16-24).
- Diagnostics and treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (part 1). *Urgent Cardiology*. 2014; 1: 42-64. Russian (Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). *Неотложная кардиология*. 2014; 1: 42-64).
- Rosengren A, Wallentin L, Gitt KA. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2004; 25: 663-7.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
- Stahl BE., Gebhard C, Yonekawa K, et al. Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. *Cardiology* 2015; 132: 189-98.
- Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation*. 2004; 109: 565-7.
- Allana S, Khowaja K, Ali TS, et al. Gender Differences in Factors Associated With Prehospital Delay Among Acute Coronary Syndrome Patients in Pakistan. *Journal of Transcultural Nursing*. 2014; 1-11; DOI: 10.1177/1043659614524787.
- Heer T, Hochadel M, Schmidt K, et al. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clin Res Cardiol*. 2014. DOI 10.1007/s00392-015-0815-6.
- Isorni MA, Blanchard D, Teixeira N, et al. Impact of Gender on Use of Revascularization in Acute Coronary Syndromes: The National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization (ONACI). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015; 86: E58-E65.
- Biondi-Zoccai GG, Baldi A, Biasucci LM, et al. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardiocyte apoptosis? *Ital Heart J* 2004; 5: 498-504.
- Panico S, Mattiello A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20: 379-85.
- Kawabe M, Sato A, Hoshi T, et al. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.009>.
- Ghadri JR, Jaguszewski M, Sarcon A. Current outcome of acute coronary syndromes: data from the Zurich-Acute Coronary Syndrome (ZACS) Registry. *Cardiovasc Med*. 2013; 16: 115-22.
- Naito R, Miyauchi K, Konishi H, et al. Gender difference in long-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention during 1984 — 2008, Atherosclerosis. 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.088.
- Vasiljevic-Pokrajac Z, Mickovski N, Davidovic G, et al. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.217>.
- Erlikh AD, Shevchenko II, Alekseev DV, Gratsiansky NA on behalf of RECORD Registry participants. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(8): 45-51. Russian. Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистра "РЕКОРД". Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра "РЕКОРД"). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10(8): 45-51.

ИНТЕГРИРОВАННЫЙ БИОМАРКЕР: ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Метельская В. А.¹, Гаврилова Н. Е.¹, Яровая Е. А.¹, Бойцов С. А.²

Цель. С помощью мультимаркерного подхода разработать и предложить интегрированный биомаркер для неинвазивной оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Материал и методы. В исследование последовательно включено 205 пациентов в возрасте старше 18 лет (средний возраст 62,8±9,0 года), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011-2013гг, которым были выполнены диагностическая коронароангиография (КАГ) и дуплексное сканирование сонных артерий. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini (GS).

Результаты. Анализ проводили в 3-х группах: без коронарного атеросклероза (GS =0), с коронарным атеросклерозом любой тяжести (GS >0) и с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (GS ≥35). На основании предварительного анализа математических моделей, включающих визуальные и биохимические маркеры и их сочетания, были выбраны наиболее значимые показатели, составившие интегрированный биомаркер.

Значение i-BIO >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с коронарным атеросклерозом, тогда как i-BIO >9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить лиц без признаков атеросклероза коронарных артерий.

Заключение. Предложенный комплексный показатель i-BIO можно рассматривать как новый интегрированный биомаркер риска коронарного атеросклероза и степени его тяжести.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, шкала Gensini, биомаркер интегрированный, визуальные показатели, биохимические показатели.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская В. А.* — д.б.н., профессор, ученый секретарь, Гаврилова Н. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Яровая Е. А. — д.физ-мат.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. генерального директора.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, Апо — аполипопротеин, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, GS — Gensini Scale, i-BIO — интегрированный биомаркер, ROC — Receiver Operator Characteristic.

Рукопись получена 29.05.2017

Рецензия получена 31.05.2017

Принята к публикации 07.06.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 132–138

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-132-138>

AN INTEGRATIVE BIOMARKER: OPPORTUNITIES FOR NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Metelskaya V. A.¹, Gavrilova N. E.¹, Yarovaya E. A.¹, Boytsov S. A.²

Aim. With the multimarker approach, to investigate and implement an integrative biomarker for non-invasive risk assessment of the presence and severity of coronary atherosclerosis.

Material and methods. Totally, 205 consecutive patients included, age 18 and older, mean age 62,8±9,0 y., admitted and investigated in-patient at National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health in 2011-2013, underwent diagnostic coronary arteriography (CG) and duplex carotid scanning. Localization and grade of coronary atherosclerosis were assessed with the score Gensini (GS).

Results. The analysis was done in 3 groups: no coronary atherosclerosis (GS =0), with coronary atherosclerosis of any grade (GS >0), and severe (GS ≥35). Based in the preliminary analysis of mathematical models that included visual and biochemical markers, the most significant were selected that have been included into the integrated biomarker.

Value of i-BIO >4 points with sensitivity 87,9% makes it to reveal coronary atherosclerosis patients, when i-BIO >9, with specificity 79,8%, makes it to rule out the persons with no coronary atherosclerosis.

Conclusion. The invented complex parameter i-BIO might be regarded as a novel integrative biomarker of coronary atherosclerosis and its severity grade.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 132–138

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-132-138>

Key words: coronary atherosclerosis, Gensini score, integrative biomarker, visual parameters, biochemistry.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующее место среди причин смерти населения всех стран мира, включая Россию, и составляют 53,5% в структуре общей смертности [1, 2]. Высокая распространенность ССЗ обусловлена наследственными факторами, метаболическими нарушениями, а также особенностями образа жизни (куре-

ние, нерациональное питание, гиподинамия, злоупотребление алкоголем), которые приводят к развитию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и ожирения, способствующих развитию и прогрессированию основных ССЗ [1].

В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессим-

птомно и к моменту проявления клинической симптоматики, как правило, достаточно выражен. Более чем в 50% случаев внезапная сердечная смерть или острый инфаркт миокарда являются первыми симптомами коронарной болезни сердца (КБС), т.е. происходят на субклинической стадии атеросклероза. Также около 20% всех сосудистых событий происходит в отсутствие традиционных факторов риска, а половина из них — у лиц без выраженного нарушения липидного спектра [1, 3, 4].

Традиционно понимается, что для больных КБС прогностическим фактором развития осложнений ССЗ является тяжесть коронарного поражения, что подтверждается результатами клинических исследований и длительными проспективными наблюдениями.

Оценка сердечно-сосудистого риска, которая базируется на выявлении традиционных факторов риска, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но в плане предсказания индивидуального риска оказывается малоинформативна [5]. Таким образом, определение новых параметров, которые возможно использовать в дополнение к традиционным факторам риска, может улучшить стратификацию риска для пациентов [6].

В последние годы появился целый ряд так называемых новых биологических маркеров (биохимических, структурных, функциональных, генетических), но до сих пор нет единого мнения относительно их применения в клинико-диагностической практике, их прогностическая значимость не до конца установлена [7-11]. Применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, которые участвуют в атерогенезе, в настоящее время может привести лишь к незначительному улучшению прогнозирования риска [8]. В литературе имеются данные, свидетельствующие об улучшении прогнозирования риска развития и выраженности коронарного атеросклероза при помощи двух различных подходов: это либо применение дополнительных биохимических маркеров, либо использование неинвазивных методов визуализации субклинических атеросклеротических изменений сосудов [12].

Методики неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза занимают особое место в стратификации риска развития КБС у пациентов в отсутствие симптомов. Относительно умеренный результат применения каждого биомаркера отдельно для прогнозирования риска свидетельствует об актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода.

В литературе представлены результаты нескольких исследований, объединивших визуальные и циркулирующие биомаркеры или включающих использование циркулирующих, генетических и/или визуаль-

ных маркеров (Framingham Heart Study, Malmo Diet and Cancer Study, MORGAN, Cardiovascular Health Study) [13-15]. Однако даже в сочетании большинство биомаркеров показали минимальные улучшения в выявлении заболевания [16].

Таким образом, проведенный нами анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов по использованию индивидуальных клинико-инструментальных и биохимических маркеров в оценке риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза продемонстрировал их умеренную эффективность, что свидетельствует об актуальности поиска неинвазивных интегрированных биомаркеров атеросклеротического поражения коронарных артерий и оценки его выраженности.

Цель исследования: с помощью мультимаркерного подхода разработать и предложить интегрированный биомаркер для неинвазивной оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№ 07/05-12). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование последовательно включено 502 пациента в возрасте старше 18 лет (средний возраст $61,2 \pm 9,4$ года), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с 12.05.2011 по 03.06.2013гг, которым была выполнена процедура диагностической коронароангиографии (КАГ).

Критерии включения: последовательное включение всех пациентов старше 18 лет, которые поступили в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России для проведения диагностической КАГ.

Критерии исключения: перенесенное менее 6 месяцев назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 11\%$ или уровень глюкозы в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л); фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали необходимые лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием.

Всем пациентам была проведена КАГ по методике Judkins (1967г) с использованием, как правило, транс-

фemorального доступа в условиях рентгеноперационной с использованием ангиографической установки “Philips Integrus Allura” и “General Electric Innova 4100. КАГ проводили, учитывая наличие хотя бы одной из причин: стенокардия напряжения, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца [17]. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini (Gensini Scale, GS) [18]; обоснование выбора нами именно этой шкалы описано ранее [19].

Наличие атеросклероза каротидных артерий диагностировали при помощи метода дуплексного сканирования каротидных артерий в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 3-9 МГц ультразвуковой системы “PHILIPS iU22” в положении пациента лежа на спине с измерением толщины интимомедиа (ТИМ) и определением наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в каротидных артериях. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов в 2007г, выбраны значения ТИМ <0,9 мм. За увеличение ТИМ приняты значения от 0,9 до <1,3 мм, а критерием АСБ обозначена ТИМ >1,3 мм или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [20, 21].

Определение биохимических параметров проводили в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания перед проведением КАГ. Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических параметров проводили в соответствии с требованиями “Федеральной системы внешней оценки качества”.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (после осаждения липопротеинов низкой плотности (ЛНП) фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) определяли ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы “Human” (Германия) на автоанализаторе “Konelab 20i” (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Повышенным считали уровень ОХС >4,0 и >5,0 ммоль/л, ХС ЛНП >2,5 и >1,8 ммоль/л, ТГ ≥1,7 и >2,0 ммоль/л (Российские рекомендации, V пересмотр, 2012).

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидантным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” с помощью диагностических наборов “DiaSys”; повышенным считали уровень глюкозы ≥7,0 ммоль/л.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли высокочувствительным

иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе “Sapphire-400” (Япония); повышенным считали уровни вчСРБ ≥1,0 и ≥3,0 мг/л (Национальные рекомендации, 2011).

Уровень фибриногена в плазме крови определяли методом Клауса. Измерения проводили на автоматическом коагулометре ACL Elite (США) с реактивами фирмы “Hemosil” (США). Повышенным уровнем считали верхнюю квартиль для обследованной когорты >4,0 г/л.

Уровни адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (BioVendor, Чехия). Сниженным считали уровень адипонектина <8,0 мкг/мл (медиана).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов (ОШ) в однофакторных и многофакторных моделях. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% доверительного интервала (ДИ) и точечной оценки ОШ применяли модель бинарной логистической регрессии. Статистическую значимость моделей оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В течение 2011–2013гг было обследовано 502 пациента, из которых 70,7% составили мужчины (355 человек) и 29,3% женщины (147 человек). Средний возраст обследованных — 61,2±9,4 года.

Для изучения возможности использования совокупности визуальных и биохимических параметров для оценки риска и выраженности коронарного атеросклероза использовали два методологических подхода: 1) метод логистической регрессии с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях; 2) кумулятивный подход к формированию биомаркеров для определения состояния коронарного русла.

На первом этапе был проведен анализ математических моделей, включающих визуальные и биохимические маркеры и их сочетания [22], что позволило отобрать наиболее значимые показатели, которые включались в состав комплексного маркера. С целью формирования такого комплекса был проведен анализ комбинаций комплементарных диагностических инструментов, позволивший разработать новый показатель, названный интегрированным биомарке-

ром (i-BIO), который предназначен для оценки суммарного вклада изучаемых параметров в определение отсутствия коронарного атеросклероза или наличия поражения коронарных артерий любой степени выраженности.

Проведено детальное шкалирование показателей с формированием шкалы, выраженной в баллах. Данная шкала позволяет оценить вклад каждой из рассматриваемых комбинаций. Баллы присваиваются от минимального (отсутствие изменений) в порядке возрастания до максимального (наличие выраженных изменений). В ходе работы были предложены различные комбинации параметров с последовательным включением в анализ значимых переменных.

Каждый параметр, включенный в i-BIO, представлен в баллах в зависимости от отрезных точек, представляющих собой отклонения от нормальных значений. Таким образом, из визуальных параметров, включенных в i-BIO, представлены ТИМ, количество АСБ и степень поражения каротидных артерий. Из метаболических параметров включены уровень ТГ, глюкозы, фибриногена, вчСРБ и адипонектина (табл. 1). Индивидуальное значение i-BIO составляет сумма баллов, рассчитанная для каждого пациента.

По данным i-BIO пациенты в зависимости от поражения коронарных артерий достоверно различались между собой. Наименьшее значение i-BIO отмечено в группе с непораженными коронарными артериями (i-BIO = 5,0 (4,0-7,0)) по сравнению с группой с субклиническим (i-BIO = 7,0 (6,0-9,0), $p=0,004$) и выраженным (i-BIO = 9,0 (7,0-12,0), $p<0,00001$) коронарным поражением. Также различия выявлены между группой с умеренным и выраженным коронарным атеросклерозом ($p=0,012$).

С целью оценки дискриминационной силы i-BIO мы использовали ROC-анализ с построением кривых

и оценкой площади под кривой (AUC) для определения чувствительности и специфичности i-BIO и определения отрезных точек.

Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза были предложены две отрезные точки i-BIO. Поскольку для оценки риска наличия коронарного атеросклероза (GS >0) ложноположительные результаты более значимы, чем ложноотрицательные, была выбрана отрезная точка с высокой чувствительностью (4 балла). В таком случае i-BIO

Таблица 1

Интегрированный биомаркер (i-BIO)

Параметр	Баллы
Пол	0 — женский 1 — мужской
Визуальная шкала: ТИМ, мм АСБ, п Степень стеноза, %	0 — ТИМ $\leq 0,9$, АСБ < 3 , степень стеноза ≤ 45 1 — ТИМ $> 0,9$, АСБ < 3 , степень стеноза ≤ 45 2 — ТИМ $\leq 0,9$, АСБ ≥ 3 , степень стеноза ≤ 45 3 — ТИМ $> 0,9$, АСБ ≥ 3 , степень стеноза ≤ 45 4 — ТИМ $\leq 0,9$, АСБ < 3 , степень стеноза > 45 5 — ТИМ $> 0,9$, АСБ < 3 , степень стеноза > 45 6 — ТИМ $\leq 0,9$, АСБ ≥ 3 , степень стеноза > 45 7 — ТИМ $> 0,9$, АСБ ≥ 3 , степень стеноза > 45
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	0 — ТГ $< 1,7$ 1 — $1,7 \leq \text{ТГ} < 2,0$ 2 — ТГ $\geq 2,0$
Глюкоза, ммоль/л	0 — Глюкоза $\leq 5,5$ 1 — $5,5 < \text{Глюкоза} \leq 6,0$ 2 — $6,0 < \text{Глюкоза} < 7,0$ 3 — Глюкоза $\geq 7,0$
Фибриноген, г/л	0 — Фибриноген $\leq 4,0$ 1 — Фибриноген $> 4,0$
вчСРБ, мг/л	0 — вчСРБ $< 1,0$ 1 — $1,0 \leq \text{вчСРБ} < 3,0$ 2 — вчСРБ $\geq 3,0$
Адипонектин, мкг/мл	0 — Адипонектин $\geq 8,0$ 1 — Адипонектин $< 8,0$

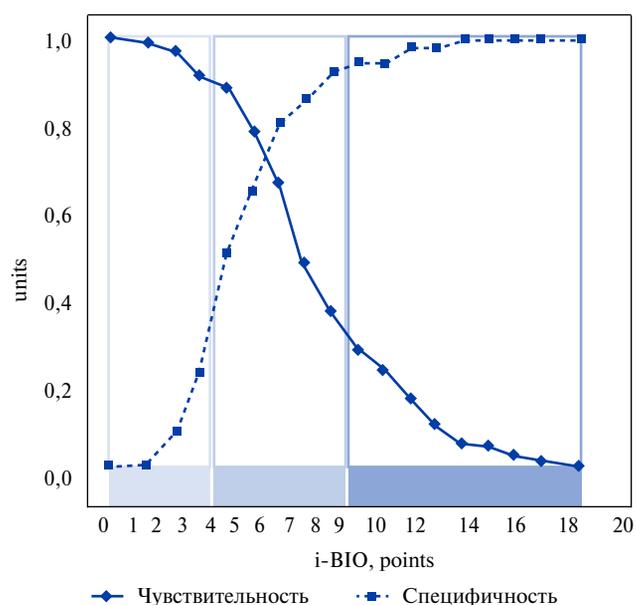
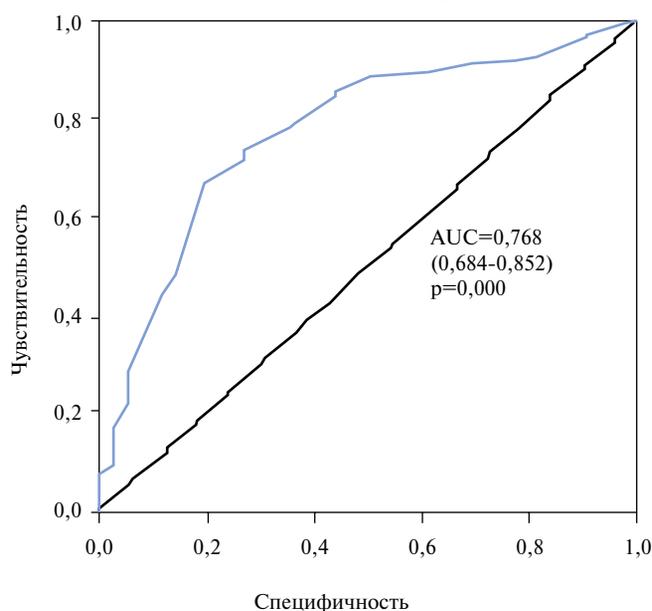


Рис. 1. ROC-анализ для прогнозирования коронарного атеросклероза (GS>0) при помощи i-BIO.

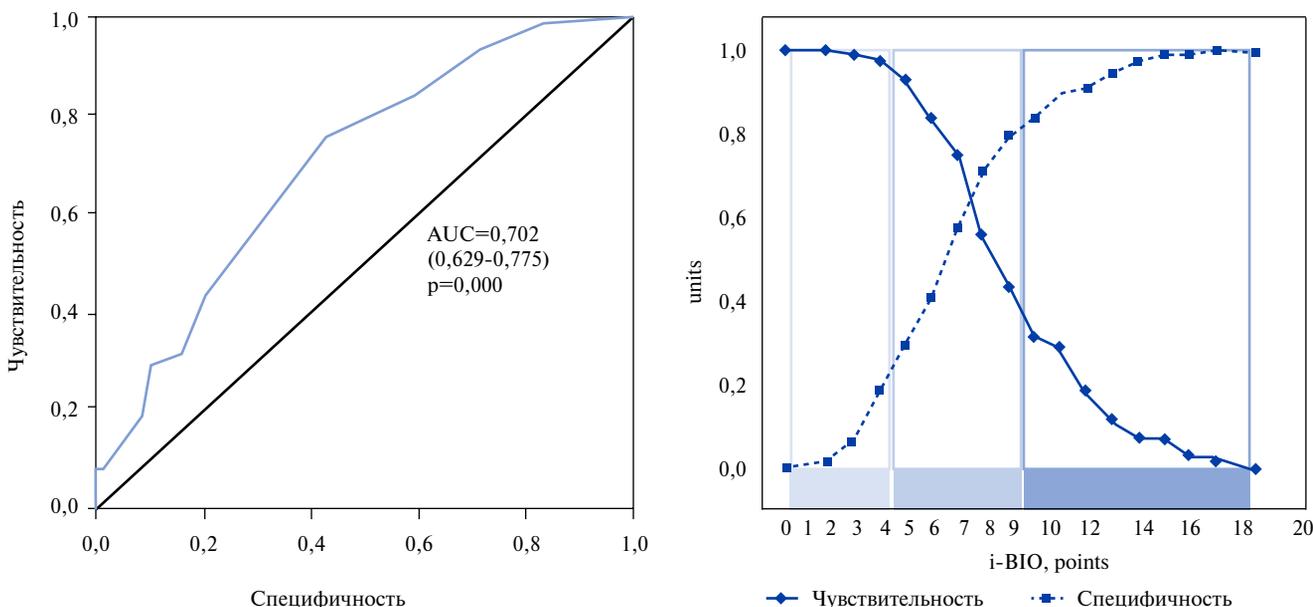


Рис. 2. ROC-анализ для прогнозирования выраженного коронарного атеросклероза (GS>35) при помощи i-BIO.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от поражения коронарных артерий в соответствии с баллами по i-BIO

i-BIO, баллы	GS, баллы (p=0,000002, Chi-квадрат=31,48)		
	0	>0	
		1-34	≥35
i-BIO=0-4	83,8%		16,2%
	48,7%	35,1%	
i-BIO=5-8	16,7%	83,3%	
		37,5%	45,8%
i-BIO=9-17	5,0%	95,0%	
		30,0%	65,0%

Примечание: * — i-BIO — интегрированный биомаркер.

при превышении порогового значения 4 балла с чувствительностью 87,8% и специфичностью 48,6% позволяет выявлять пациентов с коронарным атеросклерозом (GS >0) (рис. 1). При этом риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO >4 баллов в 7,3 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =7,3; 95% ДИ 3,2-16,4, p<0,001). Риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO ≥9 баллов в 18 раз выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =18; 95% ДИ 4,7-69,1, p=0,00002), а риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO =5-8 баллов в 5,1 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =5,1; 95% ДИ 2,2-12,0, p=0,002).

При оценке риска выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) исключение ложноотрицательных результатов более значимо, поэтому была

выбрана отрезная точка с высокой специфичностью (9 баллов), с помощью которой со специфичностью 79,8% и относительно низкой специфичностью 43,8% можно исключить пациентов, не имеющих выраженного коронарного атеросклероза (GS <35) (рис. 2). При этом, риск выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) при значении i-BIO ≥9 баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO <9 баллов (ОШ =3,1; 95% ДИ 1,6-5,8, p=0,001), а риск выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) при значении i-BIO =5-8 баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с i-BIO ≤4 баллов (ОШ =4,4; 95% ДИ 1,7-11,5, p=0,003).

Для выявления пациентов с риском развития субклинического поражения коронарных артерий в соответствии со значением i-BIO, все пациенты были разделены на три группы: 0-4 балла, 5-8 баллов, 9-17 баллов. В группе пациентов с i-BIO =0-4 балла 83,8% имели непораженные коронарные артерии или субклиническое поражение (GS <35) и около 50% не имели никаких признаков заболевания; 16,2% пациентов имели ложноотрицательные результаты, поскольку они относились к группе с выраженным поражением (GS ≥35). В группе пациентов с i-BIO =5-8 баллов, 83,3% имели любую степень поражения коронарных артерий (GS >0). Среди пациентов с i-BIO ≥9 баллов, 65% имели выраженное поражение коронарных артерий (GS ≥35) и только 5% из них имели непораженные коронарные артерии (ложноположительный результат) (табл. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование было предпринято с целью изучения потенциальных возможностей

использования совокупности биохимических маркеров, интегрированных с данными неинвазивных инструментальных исследований, позволяющих визуализировать атеросклеротические повреждения артерий и степень их тяжести, для оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Прогнозирование сердечно-сосудистого риска основывается на хорошо изученных традиционных факторах, включающих такие параметры, как возраст, пол, уровень артериального давления, липидный профиль, статус курения и т.д. Модели, построенные с использованием этих параметров, хорошо работают на популяционном уровне, однако мало значимы для прогнозирования индивидуального риска [5]. Кроме того, несмотря на ценность традиционных факторов риска, почти половина пациентов с наличием КБС имеет один или не имеет совсем данных факторов риска [7, 23].

В последние десятилетия вопрос об использовании биомаркеров для улучшения прогнозирования сердечно-сосудистого риска привлекает значительное внимание исследователей [7, 8, 24]. Вместе с тем, вопрос о возможности объединения нескольких биомаркеров для улучшения эффективности прогнозирования риска заболевания остается нерешенным [25].

В настоящее время, все более широкое применение находит так называемый мультимаркерный подход, особенно, при использовании циркулирующих биомаркеров. В литературе представлено лишь несколько исследований, объединивших визуальные и циркулирующие биомаркеры [26–29], или включающих использование циркулирующих, генетических и/или визуальных маркеров [16, 30, 31]. Таким образом, есть веские основания полагать, что поиск и включение в алгоритмы оценки риска новых параметров можно использовать в дополнение к традиционным факторам для улучшения стратификации риска для пациентов [6, 10, 13, 14, 26].

В результате одномоментного исследования, проведенного в ФГБУ “ГНИЦПМ” в 2011–2013 гг с при-

менением мультимаркерного подхода, позволившего выполнить анализ широкого спектра визуальных и биохимических показателей и их совокупности, были выявлены биомаркеры, определяющие риск наличия и выраженности коронарного атеросклероза при неинвазивной диагностике. Согласно полученным результатам, одни факторы риска коронарного атеросклероза в большей степени ассоциируются с его наличием, а другие — с его выраженностью. Сочетание инструментальных методов визуализации поражений с биохимическими характеристиками предоставляет возможность идентифицировать степень атеросклеротического поражения коронарного русла для более точного прогнозирования риска развития осложнений ИБС у каждого пациента.

Разработанный с помощью кумулятивного подхода интегрированный биомаркер i-BIO, который включает пол, уровень ТГ, глюкозы, фибриногена, вчСРБ, адипонектина, значения ТИМ, количество АСБ в каротидных артериях и степень поражения каротидных артерий, при величине >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с наличием коронарного атеросклероза ($GS > 0$), а при величине ≥ 9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить пациентов, не имеющих выраженного поражения коронарных артерий ($GS < 35$).

Предложенный интегрированный биомаркер может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в наиболее ранней, доклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одного или нескольких магистральных сосудов, и позволит выбрать адекватную тактику ведения и лечения пациента. Маркер доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза, а также выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учетом возможности применения инвазивной стратегии, направляя на проведение КАГ и реваскуляризации пациентов высокого риска.

Литература

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *JACC* July 2017; 1 (70) DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 1 (11): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваск терапия и профилактика 2012; 1 (11): 5-10).
- Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovascular Diabetol* 2014; 13: 26-43.
- Wong ND, Chuang K, Wong K, et al. Residual dyslipidemia among United States adults treated with lipid modifying therapy (data from National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010). *Am J Cardiol* 2013; 3 (112): 373-9.
- Lloyd-Jones DM, Leip E, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-8.
- Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (6): 497-504.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-62.
- Schiendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med* 2009; 48: 115-6.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010; 21: 128-38.
- Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. *Clin Chem Lab Med* 2012; 7 (50): 1169-81.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.

14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302: 49-57.
15. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; 121: 2388-97.
16. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2011; 123: 551-65.
17. Mergulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Media Medika 2011; 100p. Russian (Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика, 2011; 100 с).
18. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The choice of method of quantitative evaluation of coronary artery disease based on comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol* 2014; 6 (110): 24-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал 2014; 6 (110): 24-9).
20. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Yarovaya EB, Boytsov SA. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. *Russ J Cardiol* 2014; 4 (108): 108-12. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности. Российский кардиологический журнал 2014; 4 (108): 108-12).
21. Gavrilova N, Metelskaya V, Yarovaya E, Boytsov S. Intima-media thickness and the degree of coronary atherosclerosis. *Vrach* 2014; 10: 56-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. Толщина комплекса интима-медиа и выраженность коронарного атеросклероза. *Врач* 2014; 10: 56-9).
22. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary Arteries. *Kardiologia* 2016; 7 (56): 47-53. Russian (Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология* 2016; 7 (56): 47-53).
23. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-7.
24. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (10): 711-7.
25. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 116 (1): 32-8.
26. Marcovina SM, Crea F, Davignon J, et al. Biochemical and biomaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med* 2007; 261: 214-34.
27. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr D'Agostino RB, Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157-72.
28. Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010; 242: 117-23.
29. Hofer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36 (39): 2635-42.
30. Kathiresan S, Melander O, Anefski D, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1240-49.
31. Stakhanova EA, Shevchenko AO. Multimarker analysis in heart transplant recipients and patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2014; 16: 197-8. Russian (Стаханова Е. А., Шевченко А. О. Мультимаркерный анализ у реципиентов сердца и больных острым коронарным синдромом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014; 16: 197-8).

ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: ОЦЕНКА, РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА

Самородская И. В.¹, Бойцов С. А.²

В статье рассматриваются причины отсутствия точных данных и проблемы, связанные с оценкой популяционной заболеваемости/распространенности повторных инфарктов миокарда (ре-ИМ). Значимыми факторами риска развития ре-ИМ являются возраст старше 60 лет, коморбидная патология, проводимое лечение. На оценку и значимость факторов риска развития ре-ИМ влияют особенности формирования баз данных/регистров, выбор анализируемых показателей. Обоснованы причины, по которым проводится вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, но не повторного инфаркта миокарда изолированно. Кратко представлены подходы к вторичной профилактике.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 139–145

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>

Ключевые слова: повторный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, сердечно-сосудистые события, заболеваемость, профилактика.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. генерального директора.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): samor2000@yandex.ru

ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, ОКС — острый коронарный синдром, ре-ИМ — повторный инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, РФ — Российская Федерация.

Рукопись получена 20.02.2017

Рецензия получена 11.03.2017

Принята к публикации 20.03.2017

SUBSEQUENT MYOCARDIAL INFARCTION: RISK ASSESSMENT AND PREVENTION

Boytsov S. A.¹, Samorodskaya I. V.²

The article is focused on the reasons for lack of a precise data and issues related to population assessment of morbidity/mortality in subsequent myocardial infarctions (re-MI). Significant factors for re-MI development are age older than 60 y., comorbidities, treatments. The evaluation and significance of re-MI risk factors do influence the specifics of database formulation, parameters selection for analysis. The reasons underscored, that lead to secondary prevention of cardiovascular events, but not second infarction itself. Briefly the approaches to secondary prevention listed.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 139–145

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>

Популяционная распространенность и частота повторного инфаркта миокарда

Сегодня не только в России, но и в других странах мира нет точных данных о популяционной распространенности повторных инфарктов миокарда (ре-ИМ). Отсутствие такой информации связано с множеством причин. Среди них:

1) Различия в трактовке профессиональными сообществами самого термина “повторный инфаркт миокарда”. Согласно “Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра” (МКБ-10), повторным считается инфаркт миокарда (ИМ), который развился в течение 4-х недель от момента развития текущего острого ИМ. (“Subsequent myocardial infarction” — “...infarction of any myocardial site, occurring within 4 weeks (28 days) from onset of a previous infarction”) [1]. Все другие случаи острого ИМ включены в рубрики I21.0-0, то есть вне зависимости от того, является ли

Key words: subsequent myocardial infarction, acute coronary syndrome, cardiovascular events, morbidity, prevention.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

ИМ первым, вторым или третьим по счету, такой случай классифицируется как острый ИМ. Таким образом, в статистике, основанной на принципах МКБ-10, нет деления случаев острого ИМ на “первый”, “второй” и так далее.

В России термин “повторный ИМ” имеет свои особенности. Согласно устоявшейся клинической практике, выделяют рецидивирующий ИМ (до 4 недель от момента развития острого ИМ) и повторный (острый ИМ, развившийся через 4 недели после острого ИМ). В зарубежных клинических и популяционных исследованиях при регистрации случаев второго, третьего и последующих острых ИМ используют принципы оценки, отличающиеся от указанных в МКБ-10 и существующие только в рамках проводимого исследования [2-6]. В таких исследованиях термин “повторный” ИМ также не является эквивалентом второго ИМ; “повторным” может считаться и второй, и третий, и последующие ИМ. Возможно,

наиболее удачными терминами следует признать “последующий” и/или “ре-ИМ” после перенесенного первого острого ИМ.

2) Различия в организационно-методических подходах и сроках оценки частоты повторных ИМ в выборочных исследованиях (клинические и популяционные). Частота последующих ИМ значительно варьирует в зависимости от этих подходов, ряда клинических и демографических особенностей пациентов. Так, в исследование OACS включили 7870 пациентов, выписанных из 25 клиник Японии после перенесенного острого ИМ (первичного и повторного). Частота последующего ИМ составила 2,65% в первый год наблюдения и 0,91-1,42% в течение последующих 5 лет [3]. По данным Корейского регистра, включавшего 13000 пациентов, выживших после острого ИМ (48% STEMI, 87,4% стентирование) частота повторного ИМ составила 4,5% через 2 года наблюдения [4]. В США исследование выполнено среди 53900 пациентов старше 65 лет, застрахованных в системе Medicare/Medicaid, и частота “повторного” ИМ (второго, третьего) оценивалась в течение 1 года после включения в исследование (то есть в течение второго года после предшествующего ИМ). В данной популяции частота “повторного” ИМ составила 3,8%; среди пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST 2,45%, без подъема сегмента ST 4,44% ($p < 0,001$); в течение третьего года — 2,63%, 1,97% и 3%, соответственно [2]. По данным Датского национального регистра (Danish National Patient Registry с включением 89703 пациентов, перенесших ИМ, у которых до ИМ не было фибрилляции предсердий), частота фатальных ре-ИМ среди пациентов с фибрилляцией предсердий составила 29,0 на 1000 пациенто-лет, нефатальных — 60,7; среди пациентов без фибрилляции предсердий 14,2 пациенто-лет фатальных ИМ и 37,9 нефатальных, соответственно [5]. По данным регистра, созданного в г. Кемерово, частота госпитализаций с повторным ИМ среди 423 пациентов через год после предшествующей госпитализации с ИМ и подъемом сегмента ST, составила 9,3% (всем было выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии на момент включения в регистр и 24,3% уже имели в анамнезе ИМ) [7]. Таким образом, полученные в исследованиях результаты не являются достаточным основанием для оценки заболеваемости или распространенности повторных ИМ среди населения страны или региона, поскольку они не представляют репрезентативную по демографическим параметрам выборку населения.

3) Различия в методах, используемых для диагностики острого ИМ. В большинстве исследований с многолетним наблюдением не оценивался уровень тропонинов в качестве критерия диагностики ИМ. В то же время, использование тропонинов, особенно “высокочувствительных”, существенным образом

влияет на частоту регистрации случаев ИМ (как первичных, так и последующих) [8-10]. До 30% случаев, которые без использования высокочувствительных тропонинов классифицированы как нестабильная стенокардия, при их применении оцениваются как ИМ. Следует также отметить, что многие исследования последних лет основаны на регистре больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Основное отличие регистров ОКС от регистров с ИМ заключается в критериях диагностики. В регистры ОКС включают пациентов, у которых на момент госпитализации могут быть, а может и не быть явных признаков ИМ, но при выписке пациенты с нестабильной стенокардией и так называемым “прерванным” ИМ все равно остаются в регистре. Доля пациентов с нестабильной стенокардией в таких регистрах значительно варьирует в зависимости от применения в качестве метода диагностики “обычных” или “высокочувствительных” тропонинов, сроков госпитализации, наличия сопутствующей патологии. Все эти факторы также влияют на частоту последующих ИМ. Так, по данным Cheng-Chun Wei среди 3183 пациентов, госпитализированных с ОКС в клинику Тайваня, через 1 год частота ИМ составила 5,3% среди больных с сахарным диабетом (СД) и 3,85% среди пациентов без диабета. В другом исследовании, включавшем 2000 пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST, которым выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии, частота последующих ИМ (после госпитализации с ОКС и включения в регистр) оценивалась только в течение 5 лет и составила 11,9% [11]. В ряде исследований частота повторных ИМ после ОКС оценивалась при сравнении двух стратегий реваскуляризации: выполнение стентирования в качестве рутинной процедуры, вне зависимости от риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в последующем (стратегия 1) или по показаниям (стратегия 2). Следует отметить, что показания к выполнению реваскуляризации при ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) варьируют от исследования к исследованию; в рекомендациях профессиональных сообществ разных стран имеются некоторые различия в показаниях к срокам выполнения, объему и видам реваскуляризации.

В таблице 1 представлена частота ИМ в срок от 6 мес. до 1 года после перенесенного ОКС без подъема ST среди мужчин и женщин по данным мета-анализа [12].

4) В большинстве исследований “повторный” ИМ не выделяют в качестве самостоятельной “конечной точки” (чаще используются комбинированные показатели, например, смерть от сердечно-сосудистых причин + ИМ или смерть от всех причин + ИМ). Так, в крупномасштабном исследовании ARIC (США) оценивали в качестве комбинированной конечной точки частоту повторного ИМ или смерти

Таблица 1

Частота повторных ИМ после ОКС без подъема ST по данным мета-анализа

Исследование	Число больных	Пол	Частота последующего ИМ (с летальным или без летального исхода) при использовании стратегии 1 или стратегии 2
FRISC-II	872/879	мужчины	9,6%/15,8%
	344/398	женщины	10,5%/8,3%
Italian Elderly ACS (все старше 75 лет)	76/81	мужчины	65,7%/80,2%
	78/78	женщины	48,7%/56,4%
RITA-3	545/583	мужчины	7%/10,1%
	350/332	женщины	4,9%/9%
TACTICS-TIMI 18	719/744	мужчины	7,6%/9,4%
	395/362	женщины	6,6%/9,6%

от ишемической болезни сердца (ИБС) в последующие 5 лет. “Конечная точка” развивалась у 15% (14% среди белых и 22% среди черных) мужчин, перенесших первый ИМ в возрасте 45-64 лет. Среди женщин этот показатель был равен 22% (18% и 28%, соответственно). В возрасте старше 65 лет в последующие 5 лет развивается повторный ИМ или смерть от ИБС у 21% белых мужчин и женщин, у 33% черных мужчин и 26% черных женщин [13].

В последние годы в отдельных регионах России созданы регистры ИМ, которые учитывают смертность или комбинированные конечные точки, включающие смерть от ССС/смерть от любой причины в сочетании со случаями развития ИМ или ОКС в течение определенного периода времени. В то же время, публикации пока не содержат информации о популяционной заболеваемости/распространенности повторного ИМ.

Таким образом, результаты исследований о частоте ре-ИМ основаны на данных о пациентах с разными демографическими характеристиками и разными особенностями клинического течения, с использованием разных методов лечения и оценки. Отдаленные исходы в исследованиях прослеживают в течение разных промежутков времени, что соответственно влияет на оценку частоты ре-ИМ.

В некоторых случаях, результаты выборочных исследований могут лечь в основу приблизительной оценки распространенности и заболеваемости повторным (последующим, ре-ИМ) ИМ. Так, например, по данным Гафарова В. В., ежегодная заболеваемость повторным ИМ в регионах Сибири составляет 46,1 на 100000 населения [14]. Эти данные основаны на исследованиях “Регистр острого инфаркта миокарда” и “Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих (MONICA)”, организованных ВОЗ в 80-х годах прошлого века. В США, согласно аппроксимации полученных в исследовании ARIC данных, ежегодно почти 525000 (162 на 100 тыс.) американцев переносят острый ИМ впервые и 210000 повторно (64,8 на 100 тыс. населения) [13]. Сопоставлять данные

о частоте повторных ИМ в США и РФ некорректно, поскольку данная информация не отражает демографические особенности популяций, в исследованиях использовались разные критерии и методы диагностики. Следует отметить, что на основании анализа 20 исследований, которые, в свою очередь, были основаны на административных базах данных, сформированных на основании медицинских свидетельствах о смерти, McCormick N, et al. (2016) пришли к выводу, что использование таких баз данных для оценки уровня и динамики смертности от ИМ является неоптимальным из-за их низкой точности и прогностической ценности [15].

Факторы риска развития повторного ИМ

Все вышеперечисленные особенности формирования баз данных/регистров оказывают влияние и на оценку и значимость факторов риска развития последующего ИМ. На значимость факторов риска влияет также выбор анализируемых в последующем показателей. Прогностически значимыми факторами последующего ИМ по данным исследования OACIS (Япония) были СД (отношение риска (ОР) 2,079, $p < 0,001$), наличие ИМ в прошлом, до включения пациента в исследование (ОР 1,767, $p = 0,001$) и возраст (ОР 1,021, $p = 0,001$) [3]. В исследовании не выявлено статистически значимой взаимосвязи развития последующего ИМ с наличием или отсутствием таких факторов, как артериальная гипертензия, мужской пол, многососудистое поражение коронарных артерий, имплантация стента, почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 40%, назначение и прием пациентом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторов. Статистически значимых различий по видам медикаментозного и эндоваскулярного лечения между группами пациентов, перенесших или не переносивших ИМ в последующем, не выявлено, но в группе пациентов, у которых последующим развился ИМ, частота применения базовой медикаментозной терапии (бета-блокаторы, иАПФ, антиагреганты) была ниже [3]. В другом исследовании (США)

выявлено, что факторами риска развития “повторного” (последующего) ИМ среди пациентов старше 65 лет и проживших после ИМ 1 год без госпитализации, связанной с последующим острым ИМ, были наличие в анамнезе более одного ИМ (ОР 1,57, 95% ДИ 1,46-1,68), СД (ОР 1,53, 95% ДИ 1,45-1,62), поражения периферических артерий (ОР 1,42, 95% ДИ 1,31-1,54), сердечной (ОР 1,45, 95% ДИ 1,36-1,54) и почечной недостаточности (ОР 1,31, 95% ДИ 1,21-1,42) (все $p < 0,001$) [2].

Следует еще раз отметить, что подавляющее большинство публикаций содержат данные только о комбинированных конечных точках (прогнозировании и факторах риска именно комбинированных ССС). Так, например, по данным Кемеровского регистра наиболее значимыми факторами риска развития комбинированной точки “смерть от ИМ и/или нефатальный ИМ” являлись мультифокальный атеросклероз, фактор некроза опухолей, интерлейкин 12 [7]. В Шведском исследовании HELICON (в регистр включено 97254 пациента, выживших после ИМ, медиана возраста 74 года) первичная конечная точка включала ИМ, инсульт и смерть в результате ССЗ; общая продолжительность наблюдения составила 277118 пациенто-лет. Независимыми факторами риска развития комбинированной конечной точки в течение первого года являлись: возраст старше 60 лет (по сравнению с возрастом < 60 , в возрасте 60-69 — ОР 1,37, 95% ДИ 1,30-1,44, 70-79 лет — ОР 2,18, 95% ДИ 2,08-2,29, 80 и старше — по ОР 4,59, 95% ДИ 4,38-4,81), предыдущий ИМ в анамнезе (ОР 1,46, 95% ДИ 1,42-1,50), инсульт (ОР 1,59; 95% ДИ 1,55-1,63), СД (ОР 1,36, 95% ДИ 1,33-1,39) и сердечная недостаточность (СН) (ОР 1,67, 95% ДИ 1,63-1,71). Частота комбинированного исхода в течение первого года составила 18,3%, в течение второго года — 11,3% [16].

По данным Kikkert WJ, et al. факторами риска развития последующего ИМ (в период от 31 дня до 1 года от момента ОКС) были инсулиннезависимый СД (ОР 2,47, 95% ДИ 1,32-4,61 $p=0,005$), инсулинзависимый СД (ОР 3,63, 95% ДИ 1,64-8,0 $p=0,001$), поражение периферических артерий (ОР 3,83, 95% ДИ 1,94-7,58, $p=0,001$), остиальное поражение коронарных артерий (ОР 2,68, 95% ДИ 1,53-7,1, $p=0,001$), ИМ в анамнезе (до поступления с ОКС) (ОР 2,2, 95% ДИ 1,2-4,0, $p=0,011$) [6]. Через 1 год от момента госпитализации с ОКС факторами риска развития ИМ были инсулиннезависимый СД (ОР 1,92, 95% ДИ 1,49-2,47, $p=0,009$), инсулинзависимый СД (ОР 1,49, 95% ДИ 0,94-2,37, $p=0,05$), ИМ в анамнезе (до поступления с ОКС) (ОР 1,7, 95% ДИ 1,3-2,18, $p=0,003$), кальцификация пораженной коронарной артерии (ОР 1,53, 95% ДИ 1,25-1,89, $p=0,039$), длина стента (ОР 1,02 на каждый 1 мм 95% ДИ 1,02-1,03, $p=0,001$). Факторами риска развития последующего ИМ вне зависимости от момента госпитализации с ОКС были инсу-

линнезависимый СД (ОР 1,69, 95% ДИ 1,18-2,47, $p=0,004$), инсулинзависимый СД (ОР 2,29, 95% ДИ 1,38-3,81, $p=0,001$), кровотечение в анамнезе (ОР 1,89, 95% ДИ 1,09-3,27, $p=0,024$); поражение периферических артерий (ОР 1,89, 95% ДИ 1,2-2,29, $p=0,004$), прием ингибиторов GP IIb/IIIa (ОР 1,53, 95% ДИ 1,17-2,00, $p=0,002$), многососудистое поражение (ОР 1,52, 95% ДИ 1,12-2,06, $p=0,007$), ИМ в анамнезе (до поступления с ОКС) (ОР 1,47, 95% ДИ 1,03-2,1, $p=0,003$), кальцификация пораженной коронарной артерии (ОР 1,55, 95% ДИ 1,16-2,06, $p=0,003$) [6].

Вторичная профилактика ССС

Все рекомендации профессиональных сообществ по тактике ведения пациентов после перенесенного ИМ (ОКС) содержат информацию о вторичной профилактике ССС. Отдельных рекомендаций по профилактике последующего ИМ нет, поскольку кроме риска развития ИМ в последующем и смерти от него, существует риск госпитализации, ухудшения качества жизни и смерти от других ССС (ишемический инсульт, СН, нарушения ритма и т.д.); осложнений в результате лечения (например, тромбоз стента или кровотечение в результате применения антиагрегантов и антикоагулянтов). Так, например, в вышеуказанном мета-анализе было выявлено статистически значимое снижение риска последующего ИМ при использовании рутинной инвазивной стратегии реваскуляризации миокарда во время госпитализации с ОКС, но такая стратегия была связана с более высоким (почти в два раза) риском осложнений, связанных с проведением реваскуляризации [12]. Аналогичные результаты выявлены в другом мета-анализе: двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) длительностью более года после ИМ снижает риск серьезных ССС по сравнению с аспирином 0,7895% ДИ, 0,67-0,90, $p=0,001$), в том числе последующего ИМ (ОР 0,70, 95% ДИ 0,55-0,88, $p=0,003$), но увеличивает риск больших кровотечений (ОР 1,73, 95% ДИ 1,19-2,50, $p=0,004$) [17]. Практически все исследования показывают, что применение более “агрессивных” методов лечения обеспечивает снижение неблагоприятных событий в группах с высоким риском их развития, в то время как в группах пациентов с малым риском побочные (нежелательные) явления методов лечения причиняют больше вреда, чем пользы. Именно поэтому все мероприятия по вторичной профилактике направлены на снижение риска всех неблагоприятных событий с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, например, почти во всех современных клинических рекомендациях отмечается, что соответствующими показаниями для выбора той или иной стратегии ведения пациента является факт того, что потенциальная польза с точки зрения выживания и/или состояния здоровья (симптомы, функциональное состояние и/или качество жизни) должна превышать потенциальные негатив-

ные последствия от такого лечения. Таким образом, современная концепция вторичной профилактики исключает изолированную профилактику развития повторного ИМ и направлена на весь спектр возможных негативных сценариев развития болезни и осложнений.

Реабилитация, коррекция образа жизни

Всем пациентам (независимо от их возраста) должна быть рекомендована программа реабилитации, которая составляется в зависимости от клинических особенностей течения болезни и сопутствующей патологии. Особое внимание должно уделяться мотивации участия пациента в программе; обсуждению факторов, которые могут препятствовать выполнению реабилитационных мероприятий и завершению программы. Реабилитация должна начинаться в ранние сроки (до выписки из больницы) и продолжаться после выписки из стационара. Комплексные программы кардиологической реабилитации включают не только медикаментозную терапию, но и санитарное просвещение, индивидуально подобранную программу физической активности, компоненты управления стрессом. Программы реабилитации для пациентов, перенесших ИМ, реализуемые в домашних условиях, должны осуществляться под контролем врача и медицинской сестры, прошедших обучение принципам реабилитации (включая меры, направленные на возвращение трудоспособности).

Обязательным должно быть консультирование пациентов по вопросам:

1. Уровня и продолжительности регулярной физической активности. Подробно коррекция уровня физической активности описана в рекомендациях, разработанных на базе ГНИЦПМ [18].

2. Прекращения курения (для всех курящих пациентов).

3. Коррекции питания (необходимо обсудить рацион питания, в том числе привычек питания, существующих у пациента и членов семьи, возможность улучшения рациона питания с учетом особенностей питания, которые могут быть использованы всеми членами семьи).

4. Возможности и методы снижения веса (при наличии ожирения) [19].

В рекомендациях NICE по вторичной профилактике после ИМ указывается на нецелесообразность таких советов, как: а) увеличение потребления жирной рыбы, б) использование омега-3 жирных кислот в капсулах и продуктах питания, поскольку нет никаких доказательств такого эффекта. В то же время, отмечается, что нет и доказательств вреда такого потребления и, если люди хотят их использовать, то не следует этому препятствовать [20]. Но врачам следует настойчиво советовать пациентам не при-

нимать биодобавки, содержащие бета-каротин, антиоксидантные добавки (витамин Е и/или С) или фолиевую кислоту с целью снижения риска ССС. В этих же рекомендациях отмечается, что еженедельное потребление алкоголя не должно превышать 21 “дринк” для мужчин и 14 для женщин, следует также избегать опасной модели потребления алкоголя (более 3-х “дринков” в течение 1-2 часов).

Медикаментозная терапия включает следующие группы препаратов: антитромбоцитарная терапия, статины, бета-блокаторы, иАПФ.

Антитромбоцитарная терапия. Выбор препаратов, схемы и длительности применения зависят от индивидуальных особенностей пациента (соотношения рисков тромботических событий и жизнеугрожающих кровотечений), методов реваскуляризации миокарда в острый период. В качестве компонентов ДАТ после острого ИМ рекомендуется аспирин и клопидогрель/тикагрелор/prasugrель [21, 22]. При отсутствии противопоказаний предпочтение отдается тикагрелору и prasugrелю. Сочетанное применение аспирина и неспецифических противовоспалительных препаратов не рекомендуется из-за увеличения риска кровотечений. ДАТ рекомендуется в течение 12 мес., особенно после имплантации стентов, вне зависимости от их типа. Однако, в том случае, если у пациента существует высокий риск кровотечений, продолжительность ДАТ может быть сокращена (но не менее 6 мес.), в то время как при очень высоком риске ишемических и тромботических осложнений продолжительность ДАТ может быть увеличена до 30 мес.

Тройную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и антикоагулянт) целесообразно назначать пациентам, перенесшим эндоваскулярную реваскуляризацию в связи с ОКС и нуждающимся в антикоагулянтной терапии еще до развития ОКС и имеющим высокий риск тромботических осложнений (например, в анамнезе тромбоз стента у пациента, получающего адекватную антитромбоцитарную терапию; стентирование ствола левой коронарной артерии, множественное стентирование, диффузное многососудистое поражение, особенно у больных СД). В качестве второго компонента терапии рекомендуется клопидогрель, поскольку prasugrель и тикагрелор в качестве компонентов тройной терапии увеличивают риск кровотечений. “Тройная” терапия назначается только на минимально необходимый период времени, тщательно взвешивая индивидуальные клинические особенности “риск/польза”, затем назначается “двойная терапия” (антикоагулянт в сочетании с антиагрегантом).

Гиполипидемическая терапия. Согласно рекомендациям профессиональных сообществ кардиологов (Россия, США, страны Европы, Канада, Австралия), статины в качестве средства вторичной профилак-

тики, показаны всем пациентам вне зависимости от уровня липидов (при отсутствии противопоказаний). Целевым критерием снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является уровень $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или снижение по крайней мере на 50%, если исходный уровень составляет $>1,8$ -3,5 ммоль/л (>70 -135 мг/дл). Понятие целевого критерия в данном случае подразумевает оценку ответа пациента на терапию с решением вопроса о продолжении/изменении тактики ведения [23, 24]. В том случае, если на фоне терапии статинами не наблюдается ожидаемый терапевтический ответ или регистрируется непереносимость статинов, следует провести оценку приверженности лечению, исключить вторичные причины гиперлипидемии и затем использовать другие липидснижающие препараты. Эзетимиб (согласно рекомендациям от 2016г) является препаратом выбора при комбинированной терапии со статинами, но при наличии противопоказаний к эзетимибу в качестве комбинированной терапии со статинами могут быть использованы секвестранты желчных кислот.

Если на максимально переносимых дозах статина и эзетимиба цели терапии не были достигнуты или имеет место миопатия на фоне высоких доз статинов, показано назначение алирокумаба или эволокумаба [23, 24]. В том случае, если ИМ развился на фоне наследственной гиперхолестеринемии, то в качестве дополнительного метода возможно применение ломитапида и липафереза.

В тех случаях, когда имеет место тяжелая гипертриглицеридемия (триглицериды >500 мг/дл) с риском развития панкреатита, аномальная липидная триада, смешанная гиперлипидемия у пациентов с СД, семейная комбинированная гиперлипидемия, возможно применение фибратов в сочетании со статинами.

В то же время, следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств того, что комбинированная терапия обеспечивает дополнительную пользу (улучшение клинических исходов) по сравнению с монотерапией статинами. Комбинированную терапию следует назначать принимая во внимание и дополнительные затраты и сложность режима приема препаратов и риск развития побочных эффектов после обсуждения с пациентом соотношения “польза/риск/стоимость/качество жизни”; влияния на коморбидную патологию и возможность дополнительного снижения риска ССС, обусловленных атеросклерозом.

Бета-блокаторы. Основанием для назначения бета-блокаторов для вторичной профилактики ССС являются результаты исследований, проведенные более 25 лет назад, — применение бета-блокаторов у пациентов после перенесенного ИМ приводило к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и развития повторного ИМ. В рекомендациях

ESC отмечается, что большинство исследований по оценке результатов применения бета-блокаторов проведены до внедрения в практику таких препаратов, как статины и иАПФ, а проведенный ретроспективный анализ данных из регистра REACH не выявил снижения риска ССС на фоне применения бета-блокаторов у пациентов с перенесенным ИМ [25]. В 2016г опубликованы результаты французского многоцентрового проспективного исследования, в которое были включены 2679 больных с острым ИМ без СН или дисфункции левого желудочка. В исследовании показано, что назначение бета-блокаторов в ранние сроки от момента развития ИМ (по сравнению с их назначением при выписке из стационара) связано с более низкой смертностью в течение 30 дней (ОР 0,46) и через год после ИМ (ОР 0,77). Но через 5 лет показатели смертности значимо не различались среди тех, кто принимал бета-блокаторы в течение 1 года и тех, кто принимал более 1 года после ИМ [25]. Согласно текущим рекомендациям, бета-блокаторы после ИМ должны назначаться всем пациентам (при отсутствии противопоказаний). Доза, выбор препарата и режим приема бета-блокаторов зависят от клинических особенностей и подбираются индивидуально.

Ингибиторы АПФ. Препараты данной группы показаны всем пациентам, перенесшим ИМ. Цель назначения — уменьшение симптомов, снижение риска госпитализаций и увеличение выживаемости. Если пациент не переносит иАПФ, можно использовать ингибиторы рецепторов ангиотензина II. Не рекомендуется рутинное комбинированное применение иАПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина, если нет веских причин для использования этой комбинации.

Реваскуляризация миокарда. Реваскуляризация миокарда (стентирование или коронарное шунтирование) у больных, перенесших острый ИМ, с целью профилактики последующих ССС выполняется с учетом многофакторной оценки их риска: наличия и степени тяжести ишемии миокарда, обусловленной коронарными стенозами и выявленной с помощью визуализирующих стресс-тестов, анатомических особенностей поражения коронарного русла, гемодинамической значимости стеноза/ов и “технической” возможности реваскуляризации, наличия и степени тяжести сопутствующей патологии, индивидуальных предпочтений пациента с учетом полноценного информированного согласия. Риск и польза должны быть тщательно взвешены. Особого рассмотрения требуют случаи целесообразности выполнения реваскуляризации миокарда, если пациент после операции с высокой степенью вероятности не будет соблюдать режим назначенной терапии. Причина в том, что последующий риск осложнений в виде тромбоза стентов, шунтов

с высокой степенью вероятности превысит пользу от реваскуляризации.

Кроме медикаментозной терапии и реваскуляризации, направленных на профилактику ССС пациентам, перенесшим ИМ, назначаются методы лечения для устранения/облегчения симптомов стенокардии/ишемии миокарда на фоне атеросклероза коронарных артерий.

Важным является мониторинг артериального давления, уровня глюкозы крови (при наличии СД), контроль функции почек в зависимости от клинических особенностей коморбидной патологии (по крайней мере, раз в год), тестирование пациента на наличие депрессии и тревожных расстройств с их последующей коррекцией.

Литература

- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version 2016. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (5 January 2016).
- Yang E, Stokes M, Johansson S, et al. Clinical and economic outcomes among elderly myocardial infarction survivors in the United States. *Cardiovasc Ther.* 2016 Dec; 34(6): 450-9. doi: 10.1111/1755-5922.12222.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2013; 77(2): 439-46.
- Kim JH, Chae SC, Oh DJ, et al. Multicenter Cohort Study of Acute Myocardial Infarction in Korea- Interim Analysis of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health Registry. *Circ J.* 2016 May 25; 80(6): 1427-36. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0061.
- Bang CN, Gislason GH, Greve AM, et al. New-Onset Atrial Fibrillation is Associated With Cardiovascular Events Leading to Death in a First Time Myocardial Infarction Population of 89703 Patients With Long-Term Follow-Up: A Nationwide Study. *Journal of the American Heart Association.* 2014 Jan 21; 3(1): e000382. doi: 10.1161/JAHA.113.000382.
- Kikkert WJ, Hoebbers LP, Damman P, et al. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014 Jan 15; 113(2): 229-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.039.
- Barbarash OL, Sedykh DYu, Gorbunova EV. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal.* 2017; 16(1): 10-50. Russian Barbarash O.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2017; 16 (1): 10-50.
- Velkov VV. Highly sensitive troponin measurement: Value for emergency cardiology. *Medicinskij-alfavit* 2016; 3(1): 16-26. Russian Вельков В.В. Высокочувствительное измерение тропонинов: значение для неотложной кардиологии. *Медицинский алфавит* 2016, 3(1): 16-26.
- Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. *Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1655-64.
- Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med.* 2015; 128(5): 493-501.
- Wei ChCh, Shyu KG, Cheng JJ, et al. Diabetes and Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome — Data from Taiwan's Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Data Registry. *Zhonghua_Minguo_Xin_Zang_Xue_Hui_Za_Zhi.* 2016 Jan; 32(1): 31-8.
- Fanning JP, Nyong J, Scott IA, et al. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 26; (5): CD004815. doi: 10.1002/14651858.CD004815.pub4.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Jan 27; 131(4): e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
- Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. Trends in morbidity, death rate and mortality from acute myocardial infarction; efficiency of delivery of care for patients; forecasting of myocardial infarction outcomes; ratio of myocardial infarction and stroke; mortality from myocardial infarction and consumption of alcohol. Monitoring the cardiovascular morbidity, mortality and risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project). In two volumes (edited Nikitin YP). Novosibirsk Academic publishing house "Geo". 2016, Volume 2, s.176-244.) Russian (Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В. Гафарова А.В. Тенденции в заболеваемости, смертности и летальности от острого инфаркта миокарда, эффективности оказания помощи больным, прогнозирование исходов инфаркта миокарда; соотношение: инфаркта миокарда и мозгового инсульта; смертности от инфаркта миокарда и потребления алкоголя. Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). В двух томах (Под редакцией Никитина Ю.П.). Новосибирск, академическое издательство "Гео". 2016, т. 2, с.176-244).
- McCormick N, Lacaile D, Bhole V, Avina-Zubieta J. A Validity of Myocardial Infarction Diagnoses in Administrative Databases: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92286. doi: 10.1371/journal.pone.0092286/
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015 May 14; 36(19): 1163-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016 Jan 21; 37(4): 390-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- Bubnova MG, Aronov DM. Edited by S.A. Boytsov. Methodic recommendations. Maintaining physical activity of those with limitations in health. *CardioSomatics.* 2016; 7 (1): 5-50. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., под редакцией Бойцова С.А. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Методические рекомендации. *Кардиосоматика* 2016, 7 (1): 5-50).
- Samorodskaya IV. Obesity: assessment and management. SPb.: Izdatel'stvo "SpecLit". 2016. p. 103. Russian (Самородская И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения СПб "Издательство "СпецЛит". 2016. 103).
- MI — secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE National Clinical Guideline Centre Guidelines (Clinical guideline; no. 172). 2013. Nov. 40 p. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172>
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14; 37 (3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Nov; 152 (5): 1243-75. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.044.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Nov 22; 134(21): e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016 Oct; 253: 281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
- Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct; 34 (38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296
- Puymirat E, Riant E, Aissouli N, et al. Beta Blockers and Mortality After MI in Patients Without Heart Failure. *BMJ.* 2016 Sep 20; 354: i4801. doi: 10.1136/bmj.i4801.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ИХ ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)

Аскарлов Р. А.¹, Лакман И. А.², Аскарлова З. Ф.³, Агапитов А. А.²

Представлены данные, характеризующие особенности уровня, динамики и структуры смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Республике Башкортостан (РБ) в целом и трудоспособном возрасте и исследовано влияние ресурсов системы здравоохранения и среднедушевого показателя валового муниципального продукта на смертность от БСК с учетом их пространственного распределения. Использованы материалы Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РБ (таблица С-51, "Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти"). Рассматривались данные, представляющие собой объединение наблюдений по 54 муниципальным образованиям и 21 городу РБ, прослеженные в динамике с 2002 по 2015 гг. В качестве инструмента исследования использованы авторегрессионные панельные модели пространственного лага. В результате проведенного анализа установлено, что существует не прямое, а косвенное влияние на уровень смертности от БСК ресурсов системы здравоохранения с учетом их пространственного распределения, и при оценке изменения уровня смертности от болезней систем кровообращения следует обязательно учитывать пространственное межмуниципальное распределение факторов влияния.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 146–151

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-146-151>

Ключевые слова: смертность, болезни системы кровообращения, цереброваскулярные болезни, ишемическая болезнь сердца, модели пространственного лага.

¹ФГБОУ ВО Российский государственный геологоразведочный университет им. С. Орджоникидзе, Москва; ²ФГБОУ ВО Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа; ³ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Аскарлов Р. А. — к.м.н., доцент кафедры "Техносферная безопасность", Лакман И. А.* — к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, Аскарлова З. Ф. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Агапитов А. А. — магистрант направления "Математическое обеспечение и администрирование информационных систем".

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

БСК — болезни системы кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РБ — Республика Башкортостан, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, SLM — модель пространственного лага, SEM — модель пространственной ошибки, SDM — пространственная модель Дарбина.

Рукопись получена 19.04.2017

Рецензия получена 10.05.2017

Принята к публикации 17.05.2017

MEDICAL AND SOCIAL FACTORS SPATIAL INFLUENCE ON CARDIOVASCULAR MORTALITY (BY AN EXAMPLE OF BASHKORTOSTAN REPUBLIC)

Askarov R. A.¹, Lakman I. A.², Askarova Z. F.³, Agapitov A. A.²

The data provided, on the specifics of level, dynamics and mortality structure from cardiovascular diseases (CVD) in Bashkortostan Republic (BR) in general and in economically active inhabitants, and the influence studied of the healthcare resources and per capita gross municipal product on CVD mortality taken their spatial distribution. The materials used, from Territorial Body of Federal Statistics Service in BR (the chart S-51, "Distribution of the deceased, by sex, age and causes of death"). The data included, that is a combined observation in 54 municipal subjects and 21 cities of BR, followed in dynamics from 2002 to 2015 y. As an instrument for statistics, the autoregression panel models of spatial lag were applied. The analysis showed that there exists non-direct influence on CVD mortality of the healthcare system resources with their spatial influence, and it is necessary to consider spatial intermunicipality variation of the influencing factors.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 146–151

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-146-151>

Key words: mortality, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, coronary heart disease, spatial lag models.

¹S. Ordzhonikidze Russian State Geological Prospecting University, Moscow; ²Ufa State Aviation Technical University, Ufa; ³Bashkir State Medical University of the Ministry of Health, Ufa, Russia.

Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смертности в Российской Федерации (РФ), как и в большинстве стран мира. Однако в ряде высокоразвитых стран, например, во Франции (с 2004г), Японии (с 2000г), Дании, Израиле (с 2008г) лидирующие позиции занимают новообразования, а за 2016г по новым данным ВОЗ в 12 государствах Европы новообразования переместились на первое место [1]. В то же время в странах

Восточной Европы наблюдается высокая распространенность смертности от БСК, например, в Болгарии в структуре общей смертности БСК составляют 65,1% (2013г), Республике Молдова — 57,9%, Украине — 67,3%, Беларуси — 55,5%, Польше — 45,1%, а в РФ — 50,1% (2014г). Несмотря на снижение смертности от БСК, при сравнительной оценке смертности населения ряда стран и РФ было выявлено, что этот показатель оставался высоким. Так, по базе данных ВОЗ

показатель стандартизованных коэффициентов смертности населения некоторых развитых стран в 2014г составлял: в Израиле — 76,3, Японии — 74,5, США — 130, Франции — 74,1 (2013г), Англии — 104,6 (2013г), в РФ — 464,5 чел. (2011г) на 100 тыс. населения. В связи с этим, изучение влияния таких факторов, как ресурсы системы здравоохранения и среднедушевого показателя валового муниципального продукта на уровень смертности от болезней системы кровообращения, остается актуальным.

На сегодняшний день существует множество исследований, подтверждающих влияние медико-социальных факторов на показатели смертности от БСК, в частности, по данным экспертов ВОЗ имеется подтвержденная зависимость увеличения смертности от БСК от уменьшения среднедушевых доходов населения. Однако, в отечественных исследованиях отсутствуют статистически доказанные результаты влияния на смертность пространственного распределения медико-социальных факторов. Авторами настоящего исследования ранее на основании панельного моделирования была обоснована необходимость учета пространственного лага при определении зависимостей между смертностью и загрязнением атмосферного воздуха [2].

Целью исследования явилось изучение влияния ресурсов системы здравоохранения (обеспеченность населения врачами, средним медицинским персоналом и количеством койко-мест) и среднедушевого показателя валового муниципального продукта на уровень смертности от болезней системы кровообращения в Республике Башкортостан (РБ) с учетом их пространственного распределения.

Анализ существующих методологических и инструментальных подходов. В РФ существует достаточное количество исследований последних лет, посвященных выявлению влияния медико-социальных факторов на динамику смертности от БСК. Так, например, оценку влияния федеральных программ на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) населения в отдельных регионах РФ дают в своем исследовании Семенова В. Г., Евдокушкина Г. Н. [3]. В качестве инструмента измерения эффективности работы программ рассматривается простой темповый подход сравнения показателей смертности в 2009г с динамикой смертности 2005-2008гг, при этом, исследование проводилось в разрезах половозрастной структуры населения и показывало регистрируемое положительное влияние программ лишь для определенных половозрастных когорт населения. В работе [4] также отмечен общий вклад федеральных программ в общее снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) как в целом по России, так и в отдельных регионах Северного Кавказа. Бурькин И. М. и Хафизьянова Р. Х. в своей работе показали положительный

вклад бедности населения в рост общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внешних причин [5]. В качестве инструмента оценки влияния рассматривались регрессионные модели, построенные на динамических рядах данных за 1993-2013гг, где в качестве фактора, измеряющего бедность, учитывалась доля населения, имеющая доходы ниже прожиточного минимума. В работе [6] представлены результаты корреляционного анализа, проведенного в виде кросс-секционного соответствия между уровнем смертности от БСК и уровнем среднедушевого дохода в 12 регионах РФ, достоверно подтверждающие наличие отрицательной корреляционной связи независимо от пола. Авторы [7] в своем исследовании показали наличие существенного вклада роста финансирования профилактических программ и программ лечения ССЗ в изменение показателей смертности на данных РФ в динамике за 1992-2009гг. Значимость влияния наращивания материально-технической и кадровой обеспеченности в области профилактики ССЗ на смертность от БСК отмечают в своих исследованиях Щепин О. П., Голикова Д. В. [8]. Проблеме доступности медицинской помощи кардиологическим больным посвящено исследование, авторы которого отмечают, что одним из основных факторов, позволяющих снизить темпы роста смертности от БСК или вовсе развернуть тренд, является обеспеченность населения медицинскими кадрами и лечебно-профилактическими учреждениями [9]. Следует отметить, что несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных анализу влияния медико-социальных факторов на показатели смертности от БСК, практически все из них не учитывают пространственные зависимости, которые несомненно имеют место в решении подобных задач. Современным инструментом, позволяющим оценить подобное влияние, является пространственно-регрессионное моделирование, широко используемое в зарубежных исследованиях. Так, например, Ferrandiz JJ, et al. (2004г) используют модели пространственной регрессии для доказательства влияния качества воды на смертность от сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [10]. В качестве пространственного распределения авторы работы использовали данные, собранные по муниципалитетам Валенсии. Также на примере одной из областей Бразилии оценивался вклад экологических факторов в частоту госпитализаций, связанных с ССЗ с помощью моделей пространственного лага [11]. Наибольший интерес представляет работа китайских ученых, посвященная оценке пространственного влияния аспектов социально-демографической, экономической и региональной деятельности на младенческую смертность [12]. В качестве влияния на младенческую смертность рассматривались факторы медико-социологического характера: валовой

муниципальный продукт на душу населения, доля сельского населения, количество учреждений здравоохранения, общее количество медицинских работников. В качестве данных рассматривались панельные данные, прослеженные за период 2003-2013гг для 31 провинции Китая. В качестве пространственной весовой матрицы W рассматривалась дуальная матрица соседства. В качестве инструментов моделирования рассматривались модель пространственного лага (SLM), модель пространственной ошибки (SEM) и пространственная модель Дарбина (SDM). В настоящем исследовании использовалась методика, предложенная данными авторами, но существенно переработанная и дополненная.

Материал и методы

В исследовании использованы официальные статистические материалы Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РБ (таблица С 51 “Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти”) за 2002-2015гг, Росстата [13, 14]. Причины смерти даны в полном соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра. Были рассчитаны общие и стандартизованные показатели смертности на основе общепринятых методик с применением прямого метода стандартизации с использованием европейского стандарта возрастной структуры населения. Работа выполнена в Республике Башкортостан с численностью населения 4071064 человек (из них 38,2% сельчан) на начало 2016г, число жителей по сравнению с 2002г сократилось на 19537 человек (на 0,5%) за счет миграционной убыли. Численность населения трудоспособного возраста в период 2002-2015гг снизилась на 70576 человек, доля уменьшилась до 57,3% (против 58,8% в 2002г). Рассматривались данные, представляющие собой сбалансированную панель и состоящие из наблюдений по 54 муниципальным образованиям и 21 городам РБ, прослеженные в динамике за 14 лет с 2002 по 2015гг. В качестве самих измерителей данных рассматривались следующие показатели:

1) Общее количество умерших ($Mort_{it}$) и отдельно по полу ($Mort_{it}^M$ и $Mort_{it}^F$) на 100000 населения от БСК, в том числе от цереброваскулярной болезни (ЦВБ), ишемической болезни сердца (ИБС) для каждого муниципального образования i за каждый год исследования t .

2) Валовой муниципальный продукт GMP_{it} , приходящий на каждого проживающего в i -ом муниципалитете t -ый период, рассчитанный на доступной информации методом А согласно методологии Глобальной городской обсерватории, действующей в рамках Программы Организации Объединенных Наций по населенным пунктам [14].

3) Для оценки ресурсов системы здравоохранения (обеспеченность населения врачами, средним медицинским персоналом и количеством койко-мест) муниципальных образований рассматривались составной индекс I_{OMK} , рассчитанный для каждого i -ого муниципалитета и представляющий собой среднее геометрическое из показателей обеспеченности врачами I_B , средним медицинским персоналом $I_{СМП}$, количеством койко-мест I_{KM} на 10000 населения, включая общереспубликанские медицинские учреждения:

$$I_{OMK_i} = \sqrt[3]{I_{B_i} \cdot I_{СМП_i} \cdot I_{KM_i}}$$

4) В качестве весовой матрицы $W=(w_{ij})$ пространственного соизмерения, учитывающей уровень смертности от БСК в i -ом муниципалитете частично через смертность в соседнем j -ом муниципалитете, была выбрана таблица, имеющая 1 для граничащих между собой муниципалитетов и для связи со столицей Уфой, и 0 для муниципальных образований, не имеющих общей границы. Пространственное статистическое моделирование проводилось в среде статистической обработки данных R. Для учета пространственного влияния используется множество статистических моделей с различной спецификацией [15], однако в данном исследовании, исходя из лонгитюдной структуры исходных данных, использовали следующие модели в общем виде:

1) модели пространственного лага (SLM):

$$Mort_{it}^{(M/F)} = \delta W Mort_{it}^{(M/F)} + \beta_1 I_{OMK_{it}} + \beta_2 GMP_{it} + \alpha_i + \eta_t + u_{it}$$

где $Mort_{it}^{(M/F)}$ — уровень смертности от БСК, ИБС, ЦВБ как в целом, так для мужчин (индекс M) и женщин (индекс F) для i -ого муниципального образования в t -ый период времени; W — пространственная весовая матрица; δ — параметр пространственной авторегрессии; $I_{OMK_{it}}$ и GMP_{it} — индекс ресурсов системы здравоохранения и среднедушевой показатель валового муниципального продукта для i -ого муниципального образования в t -ый период времени, соответственно; β_1 и β_2 — коэффициенты, подлежащие оценке, α_i и η_t — фиксированные индивидуальные панельные эффекты по каждому i -ому муниципалитету и каждому t -ому периоду времени, отвечающие за индивидуальное влияние i -ого муниципалитета и t -ого периода времени, u_{it} — остатки модели.

2) модель пространственной ошибки (SEM):

$$Mort_{it}^{(M/F)} = \beta_1 I_{OMK_{it}} + \beta_2 GMP_{it} + \alpha_i + \eta_t + u_{it}, \text{ где } u_{it} = \lambda W u_{it} + \varepsilon_{it}$$

В данной спецификации модели пространственный эффект учитывается за счет пространственного моделирования ошибки u_{it} , где λ — пространственный коэффициент авторегрессии ошибки модели.

3) модель пространственной автокорреляции SAC:

$$Mort_{it}^{(M/F)} = \delta W Mort_{it}^{(M/F)} + \beta_1 I_{OMK_{it}} + \beta_2 GMP_{it} + \alpha_i + \eta_t + u_{it}$$

где $u_{it} = \lambda W u_{it} + \varepsilon_{it}$. Формально модель является как бы объединением модели пространственного лага (SLM) и модели пространственной ошибки (SEM). Здесь пространственный эффект учитывается как за счет пространственной автокорреляции в самой модели с коэффициентом δ , так и за счет пространственной авторегрессии в остатках с коэффициентом λ .

4) пространственная модель Дарбина (SDM):

$$Mort_{it}^{(M/F)} = \delta W Mort_{it}^{(M/F)} + \beta_1 I_{OMK_{it}} + \beta_2 GMP_{it} + \theta_1 WI_{OMK_{it}} + \theta_2 WGMP_{it} + \alpha_i + \eta_t + u_{it}.$$

В отличие от модели SLM, модель позволяет учесть не только влияние самих независимых факторов, но и их пространственное влияние за счет введения переменных $WI_{OMK_{it}}$ и $WGMP_{it}$, где θ_1 и θ_2 — параметры пространственного лага независимых факторов.

В качестве методов оценки параметров пространственных моделей использовался панельный аналог обобщенного метода моментов GMM.

Для оценки спецификации панельных эффектов на первом шаге построения моделей проводили селекцию между обобщенной моделью и моделью с фиксированными эффектами на основе LR-теста. На следующем шаге проводили выбор между моделью с фиксированными и моделью со случайными эффектами, как по объектам (муниципалитетам), так и по периодам с помощью теста Хаусмана. На последнем шаге проведения процедуры спецификации применяли тест Бреуша-Погана, при H_0 об отсутствии эффектов в модели и H_1 о наличии случайных панельных эффектов в модели.

В результате выбиралась модель такой спецификации, для которой параметры пространственной автокорреляции (как в самой модели, так и в остаточной компоненте) были статистически значимы при p -уровне 0,05. Отбор моделей среди полностью значимых уравнений с точки зрения пространственной автокорреляции производился исходя из минимума информационных критериев Акайке, Шварца и Ханена-Квина.

Результаты и обсуждение

В структуре общей смертности всего населения РБ болезни системы кровообращения, как и по РФ, занимают первое место. В результате проведенного анализа было установлено снижение как общих, так и стандартизованных показателей смертности от БСК населения РБ, что в целом соответствует общероссийским тенденциям. Выявлена негативная динамика смертности от БСК населения трудоспособного возраста. Были установлены статистически значимые различия в уровнях смертности от ишемической болезни сердца между РБ и среднероссийскими показателями.

В результате проведения процедур спецификации пространственных моделей влияния факторов на смертность от БСК с учетом панельной структуры данных, была отобрана пространственная модель Дарбина SDM с фиксированными панельными эффектами. Результаты оценивания пространственного влияния факторов на уровень смертности от болезней системы кровообращения, цереброваскулярных болезней, ишемической болезни сердца, как в целом, так и для мужчин и женщин, представлены в таблицах 1-3, где наглядно показано, что качество построенных моделей высокое, коэффициенты моделей, построенных с учетом пространственного лага, статистически значимы. Показатель R^2_{WITHIN} отражает “объясняющую” мощьность модели: чем ближе показатель к единице, тем больше доля объяснения изменения резульативного показателя от рассматриваемых факторов. Как видно из результатов моделирования, изменение индекса ресурсов системы здравоохранения (I_{OMK}) само по себе не оказывает влияния на уровень смертности ни от болезней системы кровообращения, ни от ишемической болезни сердца, ни от цереброваскулярной болезни, причем без различия для мужчин или для женщин. Однако, если его рассматривать с учетом пространственного лага, то фактор становится статистически значимым при $p < 0,05$ и оказывающим отрицатель-

Таблица 1

Результаты оценивания пространственного влияния факторов на уровень смертности от болезней системы кровообращения

Факторы модели	Коэффициенты модели		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Индекс ресурсов системы здравоохранения (I_{OMK})	0,9585	0,3942	1,17
Валовой муниципальный продукт на душу населения (GMP)	0,0015*	0,0013*	0,0018
Индекс ресурсов системы здравоохранения с учетом пространственного распределения (WI_{OMK})	-1,501***	-0,9793*	-2,15***
Валовой муниципальный продукт на душу населения с учетом пространственного распределения ($WGMP$)	-0,0043***	-0,0032***	-0,0065***
Пространственный коэффициент авторегрессии δ	0,5447***	0,4355***	0,5003***
Оценка остаточной дисперсии σ_{ε}^2	13926***	11784***	26048***
Показатель качества модели R^2_{WITHIN}	0,36	0,18	0,37

Примечание: *, *** — значимость коэффициентов на уровне 10%, 1%, соответственно.

Таблица 2

Результаты оценивания влияния факторов на уровень смертности от цереброваскулярной болезни

Факторы модели	Коэффициенты модели		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Индекс ресурсов системы здравоохранения (I_{OMK})	0,3238	-0,0872	0,4431
Валовой муниципальный продукт на душу населения (GMP)	-0,0008*	-0,0006*	-0,0008
Индекс ресурсов системы здравоохранения с учетом пространственного распределения (WI_{OMK})	-0,4212*	-0,3631	-0,4347**
Валовой муниципальный продукт на душу населения с учетом пространственного распределения ($WGMP$)	-0,0011***	-0,0009**	-0,0018***
Пространственный коэффициент авторегрессии δ	0,4593***	0,3603***	0,4164***
Оценка остаточной дисперсии σ_{ε}^2	3559***	2943***	5940***
Показатель качества модели R^2_{WITHIN}	0,29	0,21	0,28

Примечание: *, **, *** — значимость коэффициентов на уровне 10%, 5% и 1%, соответственно.

Таблица 3

Результаты оценивания влияния факторов на уровень смертности от ишемической болезни сердца

Факторы модели	Коэффициенты модели		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
Индекс ресурсов системы здравоохранения (I_{OMK})	0,2938	-0,0495	0,4813
Валовой муниципальный продукт на душу населения (GMP)	-0,0023***	-0,0021***	-0,0027***
Индекс ресурсов системы здравоохранения с учетом пространственного распределения (WI_{OMK})	-0,9468*	-0,436	-1,447**
Валовой муниципальный продукт на душу населения с учетом пространственного распределения ($WGMP$)	-0,0054***	-0,004***	-0,0072***
Пространственный коэффициент авторегрессии δ	0,4065***	0,3834***	0,3569***
Оценка остаточной дисперсии σ_{ε}^2	10297***	10492***	15340***
Показатель качества модели R^2_{WITHIN}	0,36	0,18	0,41

Примечание: *, **, *** — значимость коэффициентов на уровне 10%, 5% и 1%, соответственно.

ное влияние, но только на уровень смертности у женщин.

Это во многом объясняется тем, что доступность кардиологической помощи следует рассматривать не только в привязке к конкретному муниципалитету, но и с учетом возможности получения помощи в соседних районах или столице республики. Тот факт, что показатель оказывает значимое влияние, уменьшающее уровень смертности у женщин от ИБС на 12%, от ЦВБ на 6,5%, от БСК на 13,8% в среднем, объясняется тем, что женщины более внимательны к своему здоровью и склонны регулярно посещать врачей и тщательно придерживаться их рекомендаций.

В качестве фактора, отражающего благосостояние населения, рассматривался валовой муниципальный продукт на душу населения. Следует отметить, что прямое статистически значимое (при $p < 0,01$) отрицательное воздействие данный фактор оказывает только на уровень смертности от ИБС, независимо от пола. Однако, при росте данного фактора с учетом его пространственного распределения следует ожидать снижение смертности для лиц обоих полов от БСК. Статистическая значи-

мость пространственного авторегрессионного коэффициента δ (при $p < 0,01$) говорит о том, что существует пространственное влияние показателей смертности от БСК в соседних районах на смертность в рассматриваемом муниципалитете.

Заключение

В результате проведенного анализа с использованием средств статистического моделирования на данных Республики Башкортостан было доказано, что существует не прямое, а косвенное влияние на уровень смертности от БСК ресурсов системы здравоохранения с учетом их пространственного распределения. Причем рост ресурсов системы здравоохранения способен снизить только смертность у женщин от БСК. Следовательно, можно в качестве рекомендаций выдвинуть пожелания по увеличению мощности кардиологической службы в РБ, учитывающего ее межмуниципальное распределение. Также пространственное регрессионное моделирование показало, что рост благосостояния населения способствует снижению смертности для лиц обоих полов от БСК, но при этом следует обязательно учитывать его пространственное распределение.

Литература

1. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. red. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2012. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. ред. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012).
2. Askarov RA, Lakman IA, Sharanova AV. Assessment of the impact of pollutant emissions in the atmosphere on mortality from lung cancer in the regions of the Republic of Bashkortostan based on panel modeling. Electronic scientific and educational bulletin Health and education in the 21st century. 2016; 18, 8: 1-6. Russian (Аскаров Р.А., Лакман И.А., Шаранова А.В. Оценка влияния выбросов загрязняющих веществ в атмосферу на смертность от рака легких в районах республики Башкортостан на основе панельного моделирования. Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18, 8: 1-6).
3. Semenova VG, Evdokushkina GN. The first results of the program to reduce cardiovascular mortality: the pilot regions against the background of Russia. Social aspects of public health. 2011; 17, 1: 3. Russian (Семенова В.Г., Евдокушкина Г.Н. Первые результаты программы по снижению сердечно-сосудистой смертности: пилотные регионы на фоне России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 17, 1: 3).
4. Mamedov MN. Analysis of the dynamics of cardiovascular mortality in the republics of the North Caucasus. Kardiologiya 2016; 56, 5: 81-4. Russian. (Мамедов М.Н. Анализ динамики сердечно-сосудистой смертности в республиках Северного Кавказа. Кардиология, 2016; 56, 5: 81-4).
5. Burykin IM, Khafiz'yanova RKH. The influence of social factors on the mortality of the population. Fundamental'nye issledovaniya, 2015; 1: 704-11. Russian. (Бурькин И.М., Хафизьянова Р.Х. Влияние социальных факторов на смертность населения. Фундаментальные исследования, 2015; 1: 704-11).
6. Sha'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia." Russ J Cardiol 2012; 5 (97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал, 2012; 5 (97): 6-11).
7. Saygitov RT, Chulok AA. Cardiovascular diseases in the context of socioeconomic priorities of Russia's long-term development. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk, 2015; 70, 3: 286-99. Russian (Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. Вестник Российской академии медицинских наук, 2015; 70, 3: 286-99).
8. Shchepin OP, Golikova DV. Analysis of mortality and morbidity of the population from cardiovascular pathology. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko, 2014; 2: 161-4. Russian (Щепин О.П., Голикова Д.В. Анализ смертности и заболеваемости населения от сердечно-сосудистой патологии. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, 2014; 2: 161-4).
9. Lindenbraten AL, Golovina SM, Samoshin OA. Problems of quality and accessibility of medical care to cardiac patients. Menedzhment kachestva v sfere zdoravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya, 2012; 1: 54-8. Russian. (Линденбратен А.Л., Головина С.М., Самошин О.А. Проблемы качества и доступности медицинской помощи кардиологическим больным. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2012; 1: 54-8).
10. Ferrándiz, JJ, Abellán V, Gómez-Rubio, et al. Spatial Analysis of the Relationship between Mortality from Cardiovascular and Cerebrovascular Disease and Drinking Water Hardness. Environmental Health Perspectives, June 2004; 112, 9: 1037-44.
11. de Andrade L, Lynch C, Barbeito Eliane A, et al. Spatial Distribution of Ischemic Heart Disease Mortality in Rio Grande do Sul, Brazil. HealthGIS'13. Orlando, FL, USA, 2013: 5.
12. Xiang K, Song D. Spatial Analysis of China Province-level Perinatal Mortality Iran J Public Health, May 2016; 45, 5: 614-22.
13. Statistical compilation: Republic of Bashkortostan in figures: At 2:00 Bashkortostanstat Ufa, 2004. Russian (Статистический сборник, Республика Башкортостан в цифрах: В 2 ч. Башкортостанстат, Уфа, 2014).
14. Urban Indicators Guideline "Better Information, Better Cities": Monitoring the Habitat Agenda and the Millennium Development Goals- Slums Target, United Nations Human Settlements Programme, 2009, 47 pp.
15. LeSage JP, Pace RK. Introduction to spatial econometrics 2009, Boca Raton, FL: CRC Press.

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Администрация Главы Республики Дагестан
Министерство здравоохранения Республики Дагестан
Дагестанский государственный медицинский университет
Ассоциация кардиологов и терапевтов Кавказа
Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"
Дагестанское научное медицинское общество терапевтов
Дагестанское республиканское отделение РКО**

**VII НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА,
ПОСВЯЩЕННАЯ 85-ЛЕТИЮ ДАГЕСТАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

18-19 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Махачкала, улица Абдулы Алиева, дом 1 (биологический и морфологический корпуса Дагмедуниверситета) и в г. Дербент, ул. Буйнакского, дом 43 (ЦГБ Дербента).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

Республика Дагестан, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. Дагмедуниверситет. **Омарова Джамила Авадиевна, к.м.н., доцент, заместитель Председателя ДНМОТ.** Тел. 89882913519. E-mail: domarova@yandex.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 10 октября 2017г на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com**

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГЕСТИНОВ: ВЛИЯНИЕ ДРОСПИРЕНОНА НА МИОКАРД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лискова Ю. В.¹, Столбова М. В.¹, Стадников А. А.¹, Саликова С. П.²

Цель. Оценить влияние синтетического прогестерона — дроспиренона на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) овариоэктомизированных (ОЭ) крыс-самок в условиях экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН).

Материал и методы. Исследование проведено на 25 крысах-самках линии Wistar массой 260-300 г. 20 животным (через 2 мес. после билатеральной овариоэктомии) моделировали ЭСН путем подкожного введения в течение 14 сут. 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления. 4-х крыс вывели из эксперимента на 14 сут. ЭСН. 16 опытных животных с ЭСН были разделены на 3 группы: 10 крысам вводили в течение 14 сут. подкожно дроспиренон (Sigma-Aldrich, USA) в дозе 2 мг/кг (n=5) и 0,5 мг/кг (n=5), 6 животным подкожно вводили 0,2 мл 0,9% хлорида натрия ежедневно. На 28 сут. опыта животные были выведены из эксперимента. С помощью методов световой микроскопии, иммуноцитохимии, морфометрии исследовали миокард ЛЖ крыс.

Результаты. У ОЭ крыс на 14 сут. ЭСН выявлены отчетливо выраженный гетероморфизм сократительных кардиомиоцитов (КМЦ) с признаками гипертрофии и дистрофии; увеличение объемной плотности (ОП) стромы, реорганизация внеклеточного матрикса (ВМ), экспрессия металлопротеиназ-2,9 (ММП-2,9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), КМЦ с явлениями апоптоза. После моделирования ЭСН на 28 сут. в миокарде происходило дальнейшее нарастание количества КМЦ с существенно измененными морфологическими и тинкториальными свойствами, деградация компонентов ВМ миокарда. У крыс, получавших 14 сут. дроспиренон, независимо от дозы, отмечался регресс патологических изменений, происходило уменьшение степени гипертрофии КМЦ и их ядер, снижение числа КМЦ с признаками апоптоза, стабилизация компонентов ВМ миокарда.

Заключение. Обсуждаются кардиопротективные эффекты дроспиренона, способствующего даже в минимальных терапевтических концентрациях,

структурно-функциональной реабилитации миокарда в условиях дефицита половых гормонов и ЭСН.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 152–157
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-152-157>

Ключевые слова: прогестерон, миокард, сердечная недостаточность, внеклеточный матрикс, альдостерон, дроспиренон.

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; ²ФГБ ВОУ ВО "Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Лискова Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, Столбова М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, Стадников А. А. — з.д.н. РФ, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Саликова С. П. — д.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): liskovaj@bk.ru

ВМ — внеклеточный матрикс, ИКМЦ — иммунопозитивные кардиомиоциты, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, ОП — объемная плотность, ОЭ — овариоэктомизированные, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, ЭСН — экспериментальная сердечная недостаточность, Cas-3 — каспаза-3.

Рукопись получена 28.09.2016

Рецензия получена 18.10.2016

Принята к публикации 25.10.2016

CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF PROGESTINES: INFLUENCE OF DROSPIRENONE ON MYOCARD IN EXPERIMENTAL HEART FAILURE

Liskova Yu. V.¹, Stolbova M. V.¹, Stadnikov A. A.¹, Salikova S. P.²

Aim. To assess the influence of synthetic progesterone — drospirenone, on remodeling of the left ventricle myocardium (LV) in ovariectomized (OE) female rats under circumstances of experimental heart failure (EHF).

Material and methods. The study was done on 25 female Wistar rats, mass 260-300 g. Twenty animals (in 2 months after bilateral ovariectomy) underwent modeling of EHF by subcutaneous load of 0,1% mesaton solution for 14 days with following swimming to profound exhaustion. Four rats were removed on 14th day of EHF. Sixteen experimental animals with EHF were selected to 3 groups: 10 underwent 14 days subcutaneous load of drospirenone (Sigma-Aldrich, USA), dose 2 mg/kg (n=5) and 0,5 mg/kg (n=5), 6 were being loaded saline 0,2 mL daily. On 28th day the animals were removed from the experiment. With light microscopy method, immune cytochemistry, morphometry the LV myocardium was investigated.

Results. In OE rodents on the 14th day of EHF there was clear and significant heteromorphism of contractile cardiomyocytes (CMC) with the signs of hypertrophy and dystrophy; increase of the volume density (VD) of stroma, reorganized extracellular matrix (EM), expression of metalloproteinases-2,9 (MMP-2,9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), CMC with apoptosis. After remodeling of EHF at 28th day in myocardium there was further increase of

CMC number with significantly changed morphology and tinctorial properties, degradation of EM components. In rats receiving 14 days drospirenone, regardless of dosage, there was regression of pathological changes, decrease of CMC hypertrophy grade, as the nuclei, decrease of CMC with the signs of apoptosis, and stabilized EM components.

Conclusion. The cardioprotective properties of drospirenone are discussed, that even in minimal therapeutic concentrations facilitates structural and functional rehabilitation of myocardium under conditions of gonade hormones deficiency and EHF.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 152–157

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-152-157>

Key words: progesterone, myocardium, heart failure, extracellular matrix, aldosterone, drospirenone.

¹OrSMU of the Ministry of Health, Orenburg; ²S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence, Saint-Petersburg, Russia.

Известно, что менопауза способствует у женщин развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть связано с дефицитом женских половых гормонов [1], хотя эта гипотеза до настоящего времени — предмет дискуссий [2].

Клинические и экспериментальные работы, посвященные данной проблеме, были в основном направлены на определение роли гипоэстрогении в инициации сердечно-сосудистой патологии [3]. Значение прогестероновой недостаточности при этом остается малоизученным, несмотря на имеющиеся доказательства кардиопротективного влияния прогестерона [4].

В настоящее время имеются данные о том, что прогестерон снижает артериальное давление, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, имеет натрийуретический эффект и мощный сосудорасширяющий эффект за счет увеличения оксида азота [5]. Прогестерон оказывает воздействие на сердце и сосуды через “геномные” и “негеномные” механизмы [6]. Morrissy S, et al. показали, что прогестерон активирует антиоксидантные и антиапоптотические гены, ингибируя экспрессию каспазы-3 в кардиомиоцитах (КМЦ) [7]. Сердечные фибробласты, как и КМЦ экспрессируют прогестероновые рецепторы различных типов, что доказывает участие ПГ в ремоделировании также внеклеточного матрикса (ВМ) миокарда [6].

Многие клинические исследования с использованием различных синтетических прогестинов свидетельствуют об их неоднозначном воздействии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [4]. Было показано, что спектр фармакологической активности синтетических гестагенов определяется не только величиной собственного гестагенного влияния, но и наличием или отсутствием частичной андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [8]. В связи с этим, в последние годы активно изучается дроспиренон, являющийся производным 17 α -спиронолактона и обладающий фармакодинамическими свойствами натурального прогестерона [9].

В ряде экспериментальных работ исследовалось связывание дроспиренона с различными стероидными рецепторами [9]. Однако отдельные аспекты молекулярных механизмов реализации гормональной активности дроспиренона остаются недостаточно изученными. В частности, не до конца установлены геномные и негеномные механизмы действия дроспиренона на миокард.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния синтетического прогестерона — дроспиренона на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок в условиях экспериментальной сердечной недостаточности (ЭСН).

Материал и методы

Исследование проведено на 25 крысах-самках линии Wistar 6 мес. возраста массой 260-300 г. 20 животным (через 2 мес. после билатеральной овариоэктомии) моделировали ЭСН путем подкожного введения в течение 14 сут. 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления [10]. Четырех крыс вывели из эксперимента на 14 сут. ЭСН. Шестнадцать опытных животных с ЭСН были разделены на 3 группы: 10 крысам вводили в течение 14 сут. подкожно дроспиренон (Sigma-Aldrich, USA) в дозе 2 мг/кг (n=5) и 0,5 мг/кг (n=5) чистого вещества, разведенного в смеси: 0,2 мл 0,9% хлорида натрия в 98% этаноле (9:1 объем/объем), 6 животным подкожно вводили 0,2 мл 0,9% хлорида натрия ежедневно. На 28 сут. опыта животные были выведены из эксперимента. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали “Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденных приказами МЗ СССР № 1045 от 6.04.73г, № 1179 от 10.10.83г. Миокард ЛЖ экспериментальных крыс был подвергнут стандартной однотипной обработке и изучен с помощью методов световой микроскопии (на микроскопе ОПТИКА В-350 Digital Camera DCM 500), иммуноцитохимии (оценка экспрессии синтеза белков металлопротеиназы-2 (ММП-2), металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), Caspase-3 (Cas-3) с использованием моноклональных антител и набора реактивов “Spring Bioscience” и “BIOCARE MEDICAL”, USA), морфометрии. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции проводили полуколичественным методом +/-+++ в случайно выбранных 20 полях зрения (100%): (-) нет иммунопозитивных кардиомиоцитов (ИКМЦ); (+) легкая, один ИКМЦ; (++) умеренная, более 5 ИКМЦ; (+++) высокая иммунореактивность, почти все кардиомиоциты иммунопозитивны. Для идентификации клеток с признаками апоптоза определяли индекс апоптоза, как число окрашенных телец, деленное на 1000 клеток в случайно выбранных 20 полях зрения. Морфометрию осуществляли в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [11]. Цитологический анализ структурно-функциональной реорганизации мышечной и стромальной частей миокарда проводили в условных полях зрения микроскопа ОПТИКА В-350 (Италия), микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры ScopeTek DCM 500 (Италия) и программы ScopePhoto с указанной окулярной вставкой при исследовании 20 полей зрения гистологических срезов (об. 40, ок. 20). Для определения объемной плотности (ОП) КМЦ, их ядер и стромы миокарда нами применено наложение квадратной сетки (Pt=225) на микрофотографии гистологических срезов миокарда при стандартном увеличении. Статистическую обработку

Таблица 1

Морфометрические показатели КМЦ ЛЖ крыс в группах (M±m)

Показатель	Контроль	Экспериментальные группы				
		2 мес. после овариоэктомии	14 сут. ЭСН	14 сут. ЭСН + 14 сут. NaCl	14 сут. ЭСН + 14 сут. дроспиренон 2 мг/кг	14 сут. ЭСН + 14 сут. дроспиренон 0,5 мг/кг
d КМЦ, мкм	12,16±1,31	15,41±2,18	16,63±3,55*	17,83±2,15*	13,41±3,05	13,09±2,45
d ядра КМЦ, мкм	3,04±0,28	3,97±0,83	5,33±0,58	4,57±0,64	3,37±0,78	3,28±0,69
ОП КМЦ, об. %	85,3±4,2	70,47±5,3	64,6±4,13**	67,28±5,4**	79,1±4,74	80,6±5,63
ОП Стромы, об. %	14,7±2,8	31,5±3,82	38,7±3,15**	40,53±2,05**	22,16±3,21	19,84±2,32
МСО, у.е.	5,8±1,03	2,23±1,54^	1,66±1,09**	1,65±0,87**	3,56±1,53	4,06±1,05

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с контролем, ^ — p<0,05 при сравнении с группой дроспиренона 0,5 мг/кг.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МСО — мышечно-стромальное отношение, ОП КМЦ — объемная плотность КМЦ, ОП стромы — объемная плотность сосудов и соединительной ткани.

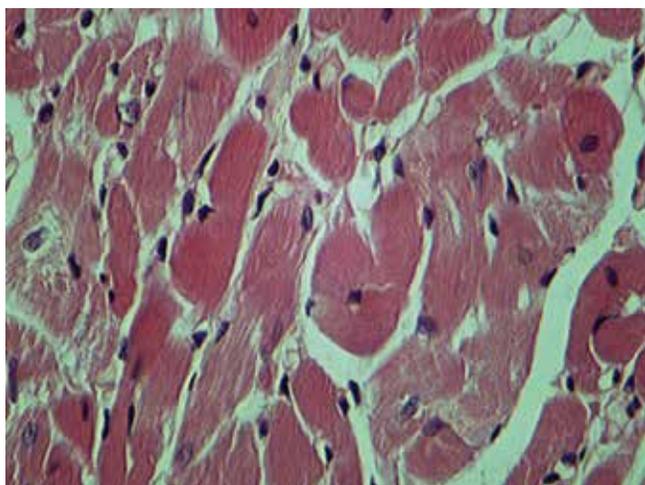


Рис. 1. Фрагмент миокарда ЛЖ крысы на 28 сут. моделирования ЭСН. Окраска: гематоксилин Майера и эозин. Ув. об. 40, ок. 10. КМЦ с разряженной саркоплазмой и околядерным опустошением.

скими и тинкториальными свойствами, гипертрофии эндотелия сосудов, значительных нарушениях микроциркуляторного русла, а также реактивных изменениях стромы (табл. 1).

Вышеописанные структурные нарушения сохранялись у экспериментальных животных и в последующем (через 14 сут. после окончания моделирования сердечной недостаточности, на фоне ежедневного введения изотонического раствора хлорида натрия) и характеризовались разной степенью выраженности литических и контрактурных повреждений саркоплазмы КМЦ с явлениями околядерного “опустошения” (эозинофилия мышечных сегментов) (рис. 1). Нарушения гемодинамики выражались полнокровием сосудов всех калибров, дилатацией венул, лимфостазом, сладжированием эритроцитов. В результате отека интерстициального пространства происходило разволокнение миокарда (рис. 2), встречались очаги кардиосклероза, представленные атрофирующимися и некробиотически измененными КМЦ, окруженными мононуклеарными клетками. Объемная плотность КМЦ данной группы животных уменьшилась на 20,7% по сравнению с контролем. Одновременно происходило увеличение стромального компонента миокарда, возрастал объем микроциркуляторного русла, фибробластоподобных клеток, коллагеновых волокон и основного аморфного вещества соединительной ткани. Соотношение КМЦ и стромальных компонентов составило 1,66 у.е., что практически в 3,5 раза меньше, чем у интактных животных (табл. 1).

В миокарде крыс с введением дроспиренона в суточной дозе 2 мг/кг и 0,5 мг/кг отмечалась модификация морфологической картины: преобладали КМЦ с сохраненной структурной организацией, имеющие умеренно окрашенные гематоксилином овально-вытянутые ядра на фоне эозинофильной цитоплазмы с хорошо видимой поперечной исчерченностью. Участки с неоднородным окрашиванием мышечных сегментов, гипертрофированные КМЦ встречались значительно реже, по сравнению с предыдущими экспериментальными группами. Наблю-

количественных данных производили на ПЭВМ Pentium IV с использованием пакета программ “Statistica 6,0 for Windows” и программного пакета “MS Excel 2007”. При статистическом анализе для оценки различий при нормальном распределении использовался Т-тест для связанной или независимой выборки. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, кроме этого, оценивалось равенство дисперсий. В случае, если характер распределения отличался от нормального, использовались непараметрические критерии: для независимых групп — критерий Манна-Уитни, для зависимых групп — критерий знаков. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

Результаты

В миокарде ЛЖ ОЭ крыс и крыс с развившейся на 14 сут. ЭСН наблюдались значительные структурно-функциональные изменения, уже ранее описанные нами [12], заключающиеся в преобладании КМЦ с существенно измененными морфологиче-

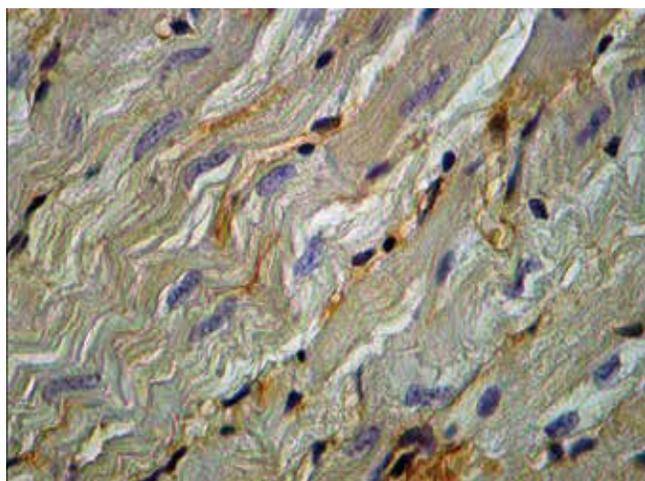


Рис. 2. Фрагмент миокарда ЛЖ крысы на 28 сут. после моделирования ЭСН. Окраска: иммуноцитохимическая пероксидазная реакция для выявления ТИМП-1. Ув. об. 40, ок. 10. Участки повреждения и пересокращения сердечных мышечных волокон.

Сокращение: ТИМП-1 — позитивные кардиомиоциты.

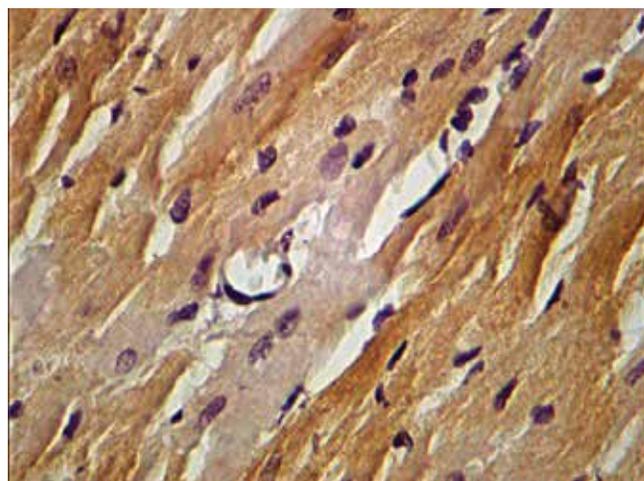


Рис. 3. Фрагмент миокарда ЛЖ крысы на 14 сут. после моделирования ЭСН. Окраска: иммуноцитохимическая пероксидазная реакция для выявления ММП-2. Ув. об. 40, ок. 10.

Сокращение: ММП-2 — позитивные кардиомиоциты.

Таблица 2

Экспрессия сигнальных белков (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и Caspase-3) в миокарде ЛЖ у intactных крыс и различных экспериментальных групп

Группы животных	ММП-2	ММП-9	ТИМП-1	ИА, % Caspase-3
Intactные животные (контроль)	+ / ++ (40/50%)	+ / ++ (60/40%)	+ / ++ (55/45%)	1 ± 0,3
2 мес. после овариоэктомии	+ / ++ (15/85%)	+ / ++ (50/50%)	+ / ++ (30/70%)	6 ± 0,8
14 сут. ЭСН	++ / +++ (40/60%)	++ / +++ (70/30%)	+ / ++ (80/20%)	9 ± 0,5*
14 сут. ЭСН + 14 сут. NaCl	+ / ++ (80/20%)	+ / ++ (40/60%)	++ / +++ (40/60%)	12 ± 1,2**
14 сут. ЭСН + 14 сут. дроспиренон 2 мг/кг	+ / ++ (40/60%)	+ / ++ (70/30%)	+ / ++ / +++ (60/30/10%)	3 ± 0,5
14 сут. ЭСН + 14 сут. дроспиренон 0,5 мг/кг	+ / ++ (60/40%)	+ / ++ (55/35%)	+ / ++ (50/50%)	2 ± 0,8

Примечание: ЭСН — экспериментальная сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1, ИА — индекс апоптоза (количество Cas-3-иммунопозитивных КМЦ).

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем, ^ — $p < 0,05$ при сравнении с группой дроспиренона 2 мг/кг и 0,5 мг/кг.

далось улучшение структурно-функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла: реже обнаруживались зоны периваскулярного отека, стаза форменных элементов крови в капиллярах. Интрамуральные артерии среднего и мелкого калибра были умеренно кровенаполнены. Выстилающий их эндотелий несколько уплощен, его цитоплазма слабо базофильна, ядра вытянутые. Артериолы извитые, с небольшим количеством эритроцитов; вены и венулы умеренно извитые, полнокровны. Строма органа содержала немногочисленные фибробласты, расположенные между мышечными волокнами. Оценка данных морфометрии миокарда в этой группе показала недостоверное уменьшение диаметра КМЦ и их ядер, ОП КМЦ достоверно не уменьшалась, отмечалось снижение ОП соединительной ткани по сравнению с группой животных, получавших 14 дней хлорид натрия (табл. 1).

При иммуногистохимическом исследовании миокарда ЛЖ у крыс всех групп были обнаружены КМЦ с различной степенью активности ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 (по критериям оценки экспрессии ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1). У животных контрольной группы больше встречалось КМЦ с легкой и умеренной степенью активности ММП-2, легкой степенью экспрессии ММП-9, легкой и умеренной степенью экспрессии ТИМП-1. В миокарде на 14 сут. ЭСН в равном количестве преобладали поля с умеренной и высокой степенью экспрессии ММП-2 (рис. 3) и умеренной степенью экспрессии ММП-9. Более значимое снижение активности ММП-2 и ММП-9 до умеренной и легкой степени наблюдалось в миокарде подопытных групп с введением дроспиренона в суточной дозе 2 мг/кг и 0,5 мг/кг (табл. 2). Значимое увеличение ТИМП-1-позитивных КМЦ отмечалось в опытной группе животных с введением хлорида

натрия по сравнению с контролем и опытными группами. Преобладание умеренной степени экспрессии ТИМП-1 наблюдалось в группах с введением дроспиренона (табл. 2).

При иммуногистохимическом исследовании миокарда ЛЖ крыс всех групп регистрировались КМЦ с явлениями апоптоза (по критериям оценки экспрессии Cas-3). В миокарде ЛЖ контрольной группы встречались единичные иммунопозитивные миоциты. Наблюдалось достоверное увеличение количества Cas-3-позитивных КМЦ в миокарде ОЭ крыс на 14 сут. моделирования ЭСН, как по отношению к контролю, так и при сравнении с другими опытными группами (табл. 2). В миокарде ЛЖ опытных групп с введением дроспиренона в суточной дозе 2 мг/кг и 0,5 мг/кг отмечалось снижение КМЦ с признаками апоптоза.

Обсуждение

В настоящее время ведущей парадигмой развития хронической сердечной недостаточности является избыточная активация нейрогормональных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой [13]. Известно, что ангиотензин II, ренин и альдостерон напрямую или через каскад сигнальных посредников играют важную роль в патогенезе фиброза и апоптоза клеток миокарда [14]. В исследованиях последних десятилетий продемонстрировано, что у женщин с наступлением менопаузы отмечается более высокая концентрация альдостерона по сравнению с мужчинами, что подтверждает концепцию о развитии гиперальдостеронизма в постменопаузальный период [15]. Мнения о генезе подобных гуморальных сдвигов в постменопаузе противоречивы. Высказывается предположение о том, что, возможно, это связано с дефицитом прогестерона, обладающего антиминералкортикоидными свойствами. В пользу этого свидетельствуют и отрицательные корреляции между концентрацией альдостерона и концентрациями эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона в ряде исследований [15]. Однако более вероятен многофакторный генез гиперальдостеронизма, включающий как прямую активацию всей РААС, так и уменьшение ингибиторных влияний прогестерона на фоне гормонального дисбаланса в период менопаузы.

В настоящем исследовании были подтверждены результаты наших предыдущих работ об отрицательном влиянии дефицита половых гормонов на миокард ЛЖ крыс [12], сопровождающемся смещением соотношения факторов регуляции выживания/гибели КМЦ в сторону увеличения количества проапоптотических белков (экспрессия белков Cas-3) на фоне реорганизации ВМ миокарда (экспрессия белков ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1). Показано, что у ОЭ крыс-самок отмечался значительный рост ОП

стромы миокарда и КМЦ с признаками апоптоза, который прогрессировал при моделировании ЭСН. Параллельно отмечалась высокая степень экспрессии ММП-2 и ММП-9, что свидетельствует о процессах дегградации компонентов ВМ миокарда. ММП активно участвуют в процессах реорганизации ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать эти ферменты эффекторами ремоделирования [16]. В отличие от других металлопротеиназ, ММП-2 и ММП-9 относятся к одному подсемейству ферментов — желатиназ, которые обладают сходной субстратной специфичностью. Тем не менее, они выполняют разные функции. Известно, что активация ММП-2 внутри клеток играет существенную роль в дегградации внутриклеточных белков при острых поражениях миокарда, тогда как экспрессия ММП-2 и других ММП, а также репрессия ТИМП разрушают структуры ВМ [16].

Высокая степень экспрессии ММП-2 (рис. 3) и ММП-9 на 14 сут. ЭСН в миокарде в нашем исследовании свидетельствует об активных процессах дегградации коллагена в ответ на фиброзирование миокарда, что нами рассматривается как компенсаторная активация ММП. Обращает на себя внимание при этом умеренная степень экспрессии ТИМП-1 на 14 сут. моделирования ЭСН. При этом в группе животных с введением хлорида натрия на 14 сут. после ЭСН отмечалась другая иммуногистохимическая картина: активность ММП-2 снижалась, ММП-9 оставалась высокой и отмечалось увеличение экспрессии ТИМП-1, что свидетельствует о процессах воспаления и накопления коллагена в интерстициальной ткани миокарда. В настоящее время ММП-9 относят к маркеру системного воспаления, она вырабатывается клетками воспаления и экспрессируется в поврежденных артериях [16]. Участки с высокой экспрессией ММП-9 в миокарде крыс на 14 сут. ЭСН характеризовались значительными микроциркуляторными нарушениями и диффузной инфильтрацией стромы миокарда мононуклеарами.

Высокая степень экспрессии ММП-2 и 9 в группах крыс на 14 сут. ЭСН и с введением хлорида натрия 14 сут. после ЭСН сопровождалась и увеличением КМЦ с признаками апоптоза (экспрессия белков Cas-3). Spinale FG объясняет данный факт тем, что при наличии прогрессирующего репаративного фиброза возникает своеобразный порочный круг во взаимоотношениях между КМЦ и коллагеновой сетью [17]. Неизбежное образование (вследствие нарушения микроциркуляции из-за сдавления капиллярной сети миокарда) коллагеновых фибрилл может быть фактором, провоцирующим гибель новых КМЦ. Подобное предположение высказали и Schulz, et al. которые считают, что возросшая упругость ВМ повышает нагрузку на КМЦ, которые в силу разных при-

чин не способны к адекватной гипертрофии [18]. Все это позволяет предполагать, что нарушение обновления белков КМЦ в условиях ишемии и их гибель вновь стимулируют заместительный фиброз.

Наше исследование продемонстрировало, что под действием дроспиренона в суточной дозе 2 мг/кг и 0,5 мг/кг выявлялись существенные положительные изменения как в структуре КМЦ, так и в строении миокарда при сравнении с другими экспериментальными группами; увеличение ОП стромы было незначимо по сравнению с контрольной группой. В группах дроспиренона сохранялась умеренная активность ММП-2 и ММП-9, близкая к группе интактных крыс, что способствовало стабилизации ВМ и уменьшению в 4 раза КМЦ с признаками апоптоза по уровню экспрессии cas-3 по сравнению с группой ОЭ крыс с ЭСН и введением хлорида натрия. Механизм подобной цитопротекции, на наш взгляд, связан с благоприятным прогестероновым влиянием дроспиренона на миокард и строму, а также с антиальдостероновой активностью препарата.

В настоящее время роль альдостерона в патологическом ремоделировании миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности не вызывает сомнений. Известно, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза [14]. Путем активации собственных рецепторов, экспрессированных на КМЦ, эндотелиальных клетках,

фибробластах, и, возможно, с помощью других, пока гипотетических механизмов, альдостерон увеличивает синтез коллагена и вызывает пролиферацию фибробластов. В опытах на крысах доказано, что миокардиальный фиброз, особенно вокруг венечных артерий, обусловлен усиленной продукцией коллагена I и III типов, стимулируемой сочетанным действием альдостерона и ангиотензина II. В культуре взрослых фибробластов сердца альдостерон через минералокортикоидные рецепторы 1-го типа стимулирует синтез коллагена. Кроме того, альдостерон индуцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов и периваскулярных зонах миокарда [14].

Заключение

Настоящее исследование показало, что в условиях овариоэктомии и гиперальдостеронизма перегрузка давлением и ишемическое повреждение миокарда в эксперименте вносят существенный вклад в быстрое прогрессирование сердечной недостаточности. Установлено, что реализация кардиопротективного действия дроспиренона, даже в минимальных терапевтических концентрациях 0,5 мг/кг, сопровождается репрессией Cas-3-положительных КМЦ, стабилизацией комплекса ММП-2,-9/ТИМП-1, создавая необходимые предпосылки для адекватной активации компенсаторных механизмов, способствующих структурно-функциональной реабилитации миокарда в условиях дефицита половых гормонов и ЭСН.

Литература

- Mahmoodzadeh S, Fliegner D, Dworzatzek E. Sex differences in animal models for cardiovascular diseases and the role of estrogen. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 214: 23-48.
- Piro M, Bona RD, Abbate A, et al. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1057-65.
- Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11 (2): 239-57.
- Bernstein P, Pohost G. Progesterone, progestins, and the heart. *Rev Cardiovasc Med*. 2010; 11 (3): 141-9.
- Kalász J, Tóth EP, Bódi B, et al. Single acute stress-induced progesterone and ovariectomy alter cardiomyocyte contractile function in female rats. *Croat Med J*. 2014; 55: 239-49.
- Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: Potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*. 2013; 78: 583-8.
- Morrissy S, Xu B, Aguilar D, et al. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes. *Aging Cell*. 2010; 9: 799-809.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 1-2: 171-80.
- Arias-Loza PA, Hu K, Schafer A, et al. Medroxyprogesterone Acetate But Not Drospirenone Ablates the Protective Function of 17-Estradiol in Aldosterone Salt-Treated Rats. *Hypertension*. 2006; 48: 994-1001.
- Liskova YUV, Salikova SP, Stadnikov AA. Experimental models of heart failure: a condition and results of their own research. *Morphological statements*. 2014, 1: 46-53. (Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования. *Морфологические ведомости*. 2014, 1: 46-53).
- Avtandilov GG. *Meditsinskaya morfometriya*. Rukovodstvo. M.: Meditsina, 1990. s 384. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. с 384).
- Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. About structural reorganization of the myocardium in ovariectomized rats with the experimental heart failure at melatonin introduction. *Morphology*. 2013, 144 (5): 25-9. (Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Структурная реорганизация миокарда овариоэктомизированных крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении мелатонина. *Морфология*. 2013, 144 (5): 25-9).
- Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2009; 30: 469-77.
- Shen JZ, Young MJ. Corticosteroids, Heart Failure, and Hypertension: A Role for Immune Cells? *Endocrinology*. 2012; 153 (12): 5692-700.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, Panferova EK. Gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010, 6 (3): 306-10. Russian (Подзolkov В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Панферова Е. К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010, 6 (3): 306-10).
- Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2012; 5: 1-15.
- Spinale FG. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. *Physiological Reviews*. 2007; 87 no. 4: 1285-342.
- Schulz R. Intracellular Targets of Matrix Metalloproteinase-2 in Cardiac Disease: Rationale and Therapeutic Approaches. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2007; 47: 211-42.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНЫХ ЭМБОЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Зырянов С. К., Переверзев А. П.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и может быть ассоциирована с высоким риском развития тромбозомболических осложнений, в том числе инсульта. Для оценки риска возникновения тромботических осложнений применяются различные шкалы, в том числе CHA₂DS₂-VASc. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП 2016 года, пациентам мужского пола, имеющим более 2 баллов, и женщинам, имеющим более 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, с целью профилактики тромбозомболии необходимо назначение новых оральных антикоагулянтов (НОАК). НОАК являются эффективными и относительно безопасными в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) средствами, которые отличает удобство применения (внутри), отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы, быстрое достижение максимального эффекта (в течение нескольких часов) и предсказуемость эффекта в зависимости от дозы. Среди лекарственных препаратов данной группы возможно выделить препарат дабигатран, который в сравнительных исследованиях показал не только высокую эффективность, но и является одним из самых безопасных среди всех представителей данного класса, так как редко вызывает геморрагические осложнения и является единственным на сегодняшний день НОАК, для которого разработан и доступен на рынке специфический нейтрализующий агент — идаруцизумаб.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 158–163
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>

Ключевые слова: инсульт, профилактика, НОАК, эффективность, безопасность.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Переверзев А. П.* — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии.

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

АВК — антагонист витамина К, ЛС — лекарственное средство, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новый оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, CADTH — (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения, ESC — (European Society of Cardiology) Европейское общество кардиологов, US FDA — (United States Food and Drug Administration) Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США.

Рукопись получена 26.04.2017

Рецензия получена 02.05.2017

Принята к публикации 12.05.2017

EFFICACY AND SAFETY OF THE NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS FOR PREVENTION OF STROKE AND SYSTEMIC EMBOLISM IN ATRIAL FIBRILLATION

Zyryanov S. K., Pereverzev A. P.

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent rhythm disorders and might be associated with the high risk of thromboembolic complications, including stroke. For risk estimation, of the thrombotic complications, a variety of scores has been implemented, including CHA₂DS₂-VASc Score. According to the European Society of Cardiology Guidelines on AF management (2016), males showing more than 2 points, and females with more than 3 points by CHA₂DS₂-VASc, for embolism prevention, it is recommended to prescribe novel oral anticoagulants (NOAC). NOAC are effective and relatively safe comparing to vitamin K antagonists (VKA), are convenient being taken *per os*, do not have necessity of individual dosing, have rapid onset of the maximum effect (in several hours) and predictable effect in relation to dose. Among drugs from this group, dabigatran can be highlighted, which

has in comparative studies shown not only high efficacy, but is the safest among all NOAC, as it does rarely lead to hemorrhagic complications and is the only NOAC for now, with the developed and available neutralizing agent — idarucizumab.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 158–163

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-158-163>

Key words: stroke, prevention, NOAC, efficacy, safety.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных видов аритмий и может быть ассоциирована с высоким риском развития тромботических осложнений, таких как системные тромбозомболии и ишемический инсульт, риск развития которого составляет около 15% в год [1–4].

Для оценки риска возникновения инсульта и системных эмболий применяется шкала CHA₂DS₂-VASc (С — застойная сердечная недостаточность (congestive heart failure), Н — гипертензия (hypertension), А — возраст старше 75 лет (older than age 75 years), D —

сахарный диабет (diabetes mellitus), S — инсульт (stroke), V — заболевания сосудов (vascular disease), А — возраст 65–74, S — пол (sex) (женщины) [5]. Проведение подобного анализа позволяет выбрать оптимальную схему фармакотерапии, которая повышает эффективность профилактики и снижает вероятность развития нежелательных реакций. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП 2016г (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS) пациентам мужского пола, имеющим 2 балла и более, и женщи-

нам, имеющим 3 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, с целью профилактики тромбоэмболии необходимо назначение оральных антикоагулянтов [6].

Эффективность и безопасность применения НОАК для профилактики тромботических осложнений: НОАК vs. варфарин

Варфарин — один из первых, появившихся на рынке и в настоящее время широко используемых для профилактики тромботических осложнений антикоагулянтов принимаемых внутрь. Механизм действия данного лекарственного препарата обусловлен ингибированием синтеза в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также протеинов С и S за счет дозозависимого ингибирования С1-субъединицы витамин К-эпоксидазы, что в конечном итоге приводит к снижению образования ключевого фермента свертывания — тромбина. Будучи эффективным средством профилактики тромботических осложнений, варфарин, тем не менее, имеет ряд серьезных ограничений, к которым можно отнести:

- Медленное начало действия (спустя несколько дней от начала приема);
- Достаточно узкое терапевтическое окно (необходимость поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0-3,0; использование слишком низких доз может привести к развитию тромбозов, а слишком высоких — кровотечений);
- Множественные межлекарственные и пищевые взаимодействия;
- Развитие резистентности к препарату.

Пациентам, принимающим антагонисты витамина К (АВК), рекомендуется регулярно проводить мониторинг протромбинового времени, оцениваемого по величине МНО. Оптимальным диапазоном значений МНО для пациентов, получающих антикоагулянты, является 2-3, однако достичь данного уровня и длительно его поддерживать удается лишь у 50-66% пациентов [7].

Одной из попыток преодолеть данные недостатки стало создание ЛП — новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые в отличие от неселективных АВК ингибируют только активированную форму одного из факторов свертывания крови (фактор Ха или тромбин). К лекарственным средствам (ЛС) — прямым ингибиторам тромбина относятся дабигатран и др.; к селективным ингибиторам фактора свертывания крови Ха — апиксабан, ривароксабан, эдоксабан.

Преимуществами данных ЛП является удобство применения (внутри), применение в фиксированной дозе, быстрое достижение максимального эффекта (в течение нескольких часов), предсказуемость эффекта в зависимости от дозы.

Дабигатран — ингибитор тромбина (одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, US FDA в 2010г), зарегистрирован как средство для профилактики инсульта у пациентов с ФП, стал эффективной альтернативой АВК. После достижения Сmax плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный $T_{1/2}$ после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. $T_{1/2}$ не зависит от дозы. Однако в случае нарушений функции почек $T_{1/2}$ удлиняется. При использовании дабигатрана не требуется регулярный лабораторный мониторинг свертывающей системы крови [8].

Эффективность профилактики инсульта и системной эмболии дабигатраном у пациентов с ФП оценивалась в рандомизированном исследовании RE-LY (“Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии”), в которое вошли 18113 пациентов, принимавших определенную “заслепленную” дозу дабигатрана 150 мг 2 раза в день или 110 мг дважды в день или “расслепленную” индивидуально подобранную дозу варфарина. Средний период наблюдения составлял 2 года. Первичной конечной точкой эффективности считали инсульт или системную эмболию [9]. У больных с ФП при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день частота инсульта и системных эмболий была сходной с таковой на фоне приема варфарина, в то же время отмечена более низкая частота серьезных кровотечений, в частности, статистически значимое на 69% снижение риска развития внутричерепных кровоизлияний. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином сопровождалось меньшей на 34% частотой развития инсульта и системных эмболий, а также сопоставимой частотой любых кровотечений. Риск развития ишемического инсульта был статистически значимо меньше (на 24%) в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в день. При этом риск развития геморрагического инсульта у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, был ниже на 60% по сравнению с варфарином [9, 10].

Среди трех зарегистрированных в Российской Федерации НОАК (дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан), только дабигатрана этексилат, в дозе 150 мг 2 раза в день, превзошел варфарин в снижении риска развития ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности.

Ривароксабан получил одобрение US FDA в 2011г. Период полувыведения составляет 5-9 часов, 2/3 от полученной дозы метаболизируется и выводится половина почками, вторая половина — через кишечник; треть препарата выводится с мочой в неизменном виде [11].

В двойном слепом рандомизированном исследовании ROCKET AF (“Исследование применения орального прямого ингибитора фактора свертывания Ха ривароксабана один раз в сутки в сравнении с АВК, назначаемых с целью профилактики инсульта и эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий”), в которое вошли 14264 пациента с клапанной ФП, было показано, что ривароксабан по эффективности профилактики инсульта и системных тромбоэмболий не уступал варфарину при сопоставимой частоте возникновения геморрагических осложнений и других нежелательных явлений. Риск развития геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина [11].

Апиксабан был одобрен US FDA позже предыдущих ЛП, рассматриваемых в данном обзоре — в 2012г. Период полувыведения апиксабана составляет 12 часов, при этом почками выводится только 27% препарата, остальная часть — путем желчной и прямой кишечной экскреции с калом. Эффективность применения данного препарата с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП была показана в рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE (“Апиксабан для снижения риска развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий”), в которое вошли 18201 пациент. По данным ARISTOTLE апиксабан характеризовался более высокой эффективностью в отношении риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, и лучшей безопасностью по сравнению с варфарином [12].

Представленные исследования наглядно демонстрируют эффективность и преимущество НОАК перед варфарином, однако их дизайн не предусматривал сравнение эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов фактора свертывания Ха между собой. Литературный поиск, проведенный в базе данных PubMed, позволил выявить ряд сравнительных исследований эффективности и безопасности данных препаратов, материалы которых представлены ниже.

В работе “Косвенное сравнительное исследование эффективности и безопасности использования новых оральных антикоагулянтов для предотвращения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий” (Lip GY, et. al, 2012) использование дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки было ассоциировано со значительно более низким (на 26%) риском развития инсульта и системной эмболии в сравнении с ривароксабаном, равно как геморрагического инсульта и инсульта, не повлекшего за собой потери трудоспособности. При сравнении апиксабана и дабигатрана (в обеих дозировках) или ривароксабана; или ривароксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки

не было отмечено значительной разницы в эффективности предотвращения инсульта и системной эмболии. Все сравниваемые НОАК одинаково эффективно способствовали предотвращению ишемического инсульта. Большие кровотечения по данным Lip GY, et. al, 2012 наблюдались значительно реже при применении апиксабана в сравнении с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки (на 26%) и ривароксабаном (на 34%), но риск развития данного осложнения незначительно отличался при сравнении с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния наблюдались реже на 23% и 54%, соответственно, у пациентов, принимающих дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с ривароксабаном. Показатели безопасности в целом между апиксабаном и дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно не различались. Риск развития инфаркта миокарда между апиксабаном и дабигатраном в обеих дозах значительно не различался [13].

Клинико-экономическая эффективность НОАК

Терапевтический обзор “Безопасность, эффективность и анализ экономической эффективности НОАК в сравнении с варфарином для предотвращения инсульта и других сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий”, подготовленный сотрудниками Канадского сообщества по безопасности лекарств, эффективности и сетевому мета-анализу (Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta — Analysis) в сотрудничестве с Канадским агентством по лекарственным средствам и медицинским технологиям (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)) позволяет сопоставить и оценить не только терапевтическую эффективность дабигатрана, апиксабана и ривароксабана, но также экономическую целесообразность их использования [14]. Авторы данной работы пришли к выводу, что в сравнении с варфарином в стандартной индивидуально подобранной дозе дабигатран 150 мг и апиксабан статистически значимо снижали риск развития инсульта и системной эмболии. Все препараты в сравнении с варфарином в индивидуально подобранной дозе значительно снижали риск внутричерепных кровоизлияний, но ни один из них не снижал риск развития инфаркта миокарда. Также было отмечено, что эффективность применения препаратов НОАК у некоторых групп пациентов может различаться. У пациентов старше 75 лет НОАК эффективнее, чем варфарин, предотвращают тромбоэмболические осложнения, однако, их прием ассоциирован с риском развития больших кровотечений. Для пациентов с низким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений применение НОАК с целью профилактики инсульта и системной эмболии, было менее



Прадакса® – защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – профиль безопасности
подтвержден в независимом
исследовании FDA
(>134 000 пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный
НОАК, превзошедший варфарин
в снижении риска ишемического
инсульта*1

*у пациентов с фибрилляцией предсердий
НОАК – новый оральный антикоагулянт
FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами
Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Etzkovitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractionsline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mlb=-3281&key=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f6458&key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0bb2ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагу-

лянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выведение; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистерупаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. Побочное действие: побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота,

нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов оставлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой**



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

предпочтительным, чем прием варфарина, но способствовало снижению абсолютного риска развития больших кровотечений [14]. Следует отметить, что на момент подготовки вышеописанного обзора (2012г) специфические нейтрализующие агенты для некоторых НОАК (например, дабигатрана) еще не были доступны на рынке, а значит этот факт, значительно влияющий на соотношение “риск/польза”, авторами не учитывался. Как показывают результаты других исследований [9, 11-13], НОАК не менее, а в ряде случаев даже более эффективны, чем варфарин, при этом потенциальные риски, обусловленные кровотечением, могут быть нивелированы введением специфического нейтрализующего агента. В данном аспекте основным конкурентным преимуществом АВК является их низкая стоимость. Анализ экономической эффективности использования НОАК позволил сделать вывод о том, что использование дабигатрана 150 мг или апиксабана является наиболее экономически оправданным выбором. При этом, назначение дабигатрана 150 мг является наиболее выгодным у пациентов младше 80 лет и пациентов, принимающих варфарин, которые имеют целевые показатели МНО менее 66% времени (период в терапевтическом диапазоне <66%). Авторами было особо отмечено, что результаты анализа экономической эффективности в значительной степени зависят от исследуемой популяции, а значит, необходимо проводить индивидуальную адаптацию терапии для каждого пациента в соответствии с факторами, влияющими на исход лечения (включая контроль периода в терапевтическом диапазоне для варфарина, возраст, риск развития инсульта, тромбоэмболические осложнения в анамнезе и т.д.) [14].

В клинико-экономическом анализе применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП в условиях российской системы здравоохранения (Белоусов Д. Ю., Афанасьев Е. В., 2017) было показано, что дабигатран обладает рядом преимуществ по сравнению с ривароксабаном [15]. Так, общее количество нежелательных реакций (таких как системная тромбоэмболия, ишемический инсульт, внутричерепные и внечерепные кровоизлияния), за 10 лет в когорте из 10000 пациентов, принимавших дабигатран составило 8895 событий в сравнении с 10216 событиями на терапии ривароксабаном. Применение дабигатрана по сравнению с ривароксабаном позволило дополнительно избежать 501 случая первичного и повторного ишемического инсульта, а также обеспечивало большую продолжительность жизни пациентов с учетом качества (за 10 лет показатель QALY составил на дабигатране — 4,976 и 4,708 — на ривароксабане).

Применение дабигатрана характеризуется меньшими общими затратами в системе здравоохранения

за счет меньших затрат на терапию нежелательных явлений: на отрезке времени в 10 лет общие медицинские затраты при использовании дабигатрана составят 264112 руб., а при использовании ривароксабана — 267114 руб. на одного пациента. Дабигатран обладает лучшим соотношением “затраты-полезность” (меньшие затраты при большей полезности), чем ривароксабан, и является более предпочтительной альтернативой. Коэффициент “затраты-полезность” на отрезке времени в 10 лет на терапии дабигатраном составил 53072 руб., на терапии ривароксабаном — 56739 за 1 QALY.

Кровотечения при применении НОАК: "есть ли к ним специфические нейтрализующие агенты?"

Одним из наиболее серьезных и потенциально летальных осложнений терапии НОАК является кровотечение. Частота развития кровотечений при применении НОАК в сравнении с АВК ниже, однако, имеет место. В случае угрозы массивной потери крови возникает необходимость введения специфического нейтрализующего агента, который на сегодняшний день существует только для дабигатрана. Это ЛС идаруцизумаб, представляющее собой Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела. С января 2016г идаруцизумаб одобрен к применению в Европе и США, регистрация специфического нейтрализующего агента ожидается также и в России. Механизм действия идаруцизумаба обусловлен его способностью связывать молекулы дабигатрана, нейтрализуя таким образом активность антикоагулянта. Эффективность идаруцизумаба была продемонстрирована в исследовании RE-VERSE AD, в котором внутривенное введение антитела в дозе 5 г уже в течение первых минут приводило к полному прекращению действия дабигатрана [16]. Наличие специфического нейтрализующего агента значительно повышает безопасность и выгодно отличает дабигатран от других НОАК, для которых специфический нейтрализующий агент на рынке отсутствует.

Заключение

Новые оральные антикоагулянты являются ЛС с доказанной эффективностью для использования с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, таких как инсульты и системные эмболии, у пациентов с ФП, и в отличие от АВК не требуют постоянного мониторинга состояния свертывающей системы крови. Среди всех НОАК возможно выделить препарат дабигатран, который в сравнительных исследованиях показал не только высокую эффективность, но и является одним из самых безопасных среди всех представителей данного класса, так как редко вызывает геморрагические осложнения и является единственным на сегодняшний день НОАК, для

которого разработан и доступен на рынке специфический нейтрализующий агент — идаруцизумаб.

Назначение дабигатрана пациентам с неклапанной ФП, перенесшим ишемический инсульт, в том числе, на фоне приема ривароксабана, позволит получить лучшие клинические результаты, выраженные в увеличении продолжительности жизни с учетом качества при более низких в сравнении с рива-

роксабаном финансовых затратах: на промежутке в 10 лет общие медицинские затраты при использовании дабигатрана составят 264112 руб., а при использовании ривароксабана — 267114 руб. на одного пациента; коэффициент “затраты-полезность” за тот же промежуток времени для дабигатрана будет 53072 руб., на терапии ривароксабаном — 56739 руб. за 1 QALY [15].

Литература

1. Anumonwo JM, Kalifa J. Risk factors and genetics of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2014 Nov; 32 (4): 485-94. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.007. Epub 2014 Aug 29.
2. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2016 Nov 25; 80 (12): 2415-22. Epub 2016 Oct 29.
3. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003 Mar; 22(2): 118-23.
4. Dolgova EL, Sokolov IM, Shvartz YuG. The problem of choosing an anticoagulant for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Medical Council,* 2014; 12: 58-64 (Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет,* 2014; 12: 58-64).
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 1360-420.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016 Aug 27. pii: ehw210. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/08/26/eurheartj.ewh210>.
7. Jones M, McEwan P, Morgan CL, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005 Apr; 91 (4): 472-7.
8. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361 (12): 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4; 363 (19): 1875-6. doi: 10.1056/NEJMc1007378.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365 (10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15; 365 (11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
13. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21; 60 (8): 738-46. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.019. Epub 2012 May 9.
14. Wells G, Coyle D, Cameron Ch, et al. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *CADTH Therapeutic Review.* Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr 9.
15. Belyosov DYu, Afanasyeva EV. Clinical and economy analysis of dabigatran and rivaroxaban use in ischemic stroke and systemic embolism prevention in patients with non-valve atrial fibrillation. *Clinical pharmacology and therapy,* 2017; 26 (3): 69-76. Russian (Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Клинико-экономический анализ применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных тромбозов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Клиническая фармакология и терапия,* 2017, 26 (3): 69-76).
16. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6; 373 (6): 511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резолюция Совета Экспертов

Место проведения: ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 26 ноября 2016 года

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 164–166
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-164-166>

ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия, ФП — фибрилляция предсердий, МКБ — международная классификация болезней, мг — миллиграмм, СОР — снижение относительного риска, ОР — относительный риск, Д — дабигатрана этексилат, Р — ривароксабан.

CONCERNING THE SAFETY OF THE DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN ROUTINE CARE

Expert Board Resolution

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 164–166
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-164-166>

За последние годы накоплен большой опыт клинического применения пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК), что позволяет проводить широкомасштабные ретроспективные исследования их эффективности и безопасности в повседневной врачебной практике. Хотя проспективные рандомизированные клинические исследования являются “золотым стандартом” доказательной медицины и характеризуются хорошо контролируемыми условиями, четко ограниченными характеристиками включаемых пациентов и оговоренной протоколом исследования продолжительностью последующего наблюдения, данные повседневной клинической практики обычно охватывают более широкую и разнородную популяцию пациентов. Оба типа данных важны и могут рассматриваться как дополняющие друг друга, поскольку они служат для ответа на различные вопросы. Анализ данных реальной клинической практики может дать дополнительную полезную информацию о профиле эффективности и безопасности препаратов, позволяя выяснить, можно ли при их повседневном использовании наблюдать те же результаты, которые были описаны в рандомизированных клинических исследованиях. Поэтому сегодня позиция научного сообщества заключается в том, что результаты рандомизированных контролируемых исследований должны быть дополнены данными повседневной клинической практики [1-4].

При интерпретации данных повседневной клинической практики важно учитывать следующие обстоятельства:

— методологию конкретного исследования, в том числе источник и способ получения интересующей информации (порядок отбора больных, алгоритмы оценки конечных точек), особенности изученного

контингента больных, объем выборки и подходы к статистической обработке данных;

— общий объем данных по применению конкретных препаратов в повседневной клинической практике.

— сопоставимость результатов анализа данных повседневной клинической практики, полученных в разных исследованиях (в том числе с результатами проспективных рандомизированных исследований).

Общей особенностью изучения данных повседневной врачебной практики является невозможность учесть причины выбора врачом препаратов и их доз в каждом конкретном случае, а также частое отсутствие детальной информации по приверженности к лечению, о которой зачастую можно судить только по количеству выписанных рецептов или выкупленных препаратов. Поэтому анализ данных повседневной клинической практики не позволяет делать заключения однозначного характера, и интерпретировать полученные результаты следует, принимая во внимания все имеющиеся ограничения. Вместе с тем, эти данные являются источником ценной клинической информации, которая имеет большое научное и практическое значение.

Крупные проспективные рандомизированные клинические исследования III фазы RE-LY [5], ROCKET AF [6] и ARISTOTLE [7], в которых дабигатран, ривароксабан и апиксабан сравнивались с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), продемонстрировали, что каждый из ПОАК обладает определенными преимуществами перед варфарином в условиях конкретного клинического испытания. При этом открытым оставался вопрос воспроизводимости полученных результатов в условиях применения препаратов в широкой врачебной практике, а также сравнительной эффективности и безопасности различных ПОАК.

Крупнейшим на данный момент исследованием повседневной клинической практики, в котором подтвердились результаты, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании, является независимый ретроспективный анализ, проведенный Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) у 134000 пациентов страховой программы Medicare, получавших дабигатран или варфарин. Полученные результаты, а именно, снижение риска развития ишемического инсульта, трехкратное снижение риска внутричерепного кровотечения, а также снижение общей смертности в значительной мере соответствовали результатам клинического исследования RE-LY и подтвердили профиль безопасности и эффективности дабигатрана [8].

В 2016г опубликованы результаты нескольких ретроспективных исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность ПОАК в условиях практического применения. Наибольший массив данных накоплен в отношении дабигатрана и ривароксабана, т.к. они первыми из ПОАК вошли в клиническую практику.

В исследовании Gorst-Rasmussen A, et al. [9] на основании данных Датского регистра выполнено сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана (n=2405), дабигатрана (n=8908) и варфарина (n=11045) у пациентов с ФП, впервые начавших использовать антикоагулянты. Из анализа исключались больные, перенесшие операцию на клапанах сердца, имевшие указания на митральный стеноз, пациенты с венозным тромбозом в анамнезе или перенесшие оперативные вмешательства на тазобедренном или коленном суставе в предшествующие 30 дней. Отбор больных и учет конечных точек осуществлялся на основании кодов МКБ-10, медиана наблюдения составила 1 год. Перед анализом конечных точек было выполнено выравнивание исходных когорт на основании расчета показателя предрасположенности, что позволило в определенной степени предотвратить возможное влияние различий исходных когорт по клиническим характеристикам пациентов на результат анализа. В рамках проведенного анализа сопоставлялись ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. с варфарином, ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. с варфарином и ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут. с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут. и дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. в отношении профилактики инсульта, транзиторной ишемической атаки или системных тромбоэмболий была схожей при том, что отмечалась тенденция к преимуществу ривароксабана перед варфарином по эффективности. Общая смертность на фоне приема рива-

роксабана в этой дозе была сопоставима с таковой на фоне приема варфарина, но у пациентов, получавших ривароксабан, отмечалось повышение относительного риска по данному показателю на 52% в сравнении с группой дабигатрана. Аналогичные закономерности прослеживались в отношении больших кровотечений: сопоставимый риск по сравнению с варфарином и достоверно более высокий (повышение относительного риска на 81%) по сравнению с максимальной дозой дабигатрана. Ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз/сут. продемонстрировал аналогичное со сниженной дозой дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) влияние на частоту инсульта, транзиторной ишемической атаки или системных тромбоэмболий при том, что риск этих событий был на 54% ниже на ривароксабана по сравнению с варфарином. Риск кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз/сут. был сопоставимым с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. и варфарином, однако риск смерти на фоне ривароксабана оказался на 43% выше, чем на фоне дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и на 47% выше, чем при применении варфарина.

В октябре 2016г опубликованы материалы независимого ретроспективного исследования по сравнению дабигатрана и ривароксабана, произведенного на основе данных национальной страховой программы США Medicare (Graham D, et al., 2016) [10]. Учитывая особенности страховой программы, в исследование включались пациенты 65 лет и старше (известно, что больные этой возрастной группы составляют до 80% среди имеющих ФП). В основной анализ включались только пациенты без предшествующего опыта лечения пероральными антикоагулянтами. Отбор больных и учет конечных точек осуществлялись с использованием кодов МКБ-9, конечные точки выявлялись с использованием ранее валидизированного алгоритма. Сопоставлялись больные, получавшие ПОАК в полной дозе (дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут.). В качестве первичных конечных точек учитывались тромбоэмболический инсульт, внутричерепные кровотечения, большие внечерепные кровотечения, в т.ч. желудочно-кишечные, и общая смертность. Вторичные конечные точки — госпитализация пациента по поводу любого кровотечения и острый инфаркт миокарда. Для обеспечения сопоставимости сравниваемых групп пациентов по исходным клиническим характеристикам использовался один из методов, основанных на определении показателя предрасположенности — IPTW (inverse probability of treatment weighting — взвешивание в соответствии с обратной вероятностью назначенного лечения).

Всего в анализ вошло более 118000 пациентов с общей продолжительностью наблюдения более 35 тыс. человеко-лет. При назначении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. отмечалась достоверно более

низкая частота внутрочерепных кровотечений (снижение относительного риска на 39%; $p=0,002$), больших внечерепных кровотечений (снижение относительного риска на 32%; $p<0,001$), включая большие желудочно-кишечные кровотечения (снижение относительного риска на 29%; $p<0,001$) по сравнению с лечением ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.).*

Показатель смертности от любых причин в группе дабигатрана составил 22,2 случая на 1000 человеко-лет, для ривароксабана — 24,7 случая (приведены значения частоты событий в исходных когортах, скорректированное значение отношение рисков — 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32); достоверные различия в пользу дабигатрана отмечены для группы пациентов в возрасте 75-84 лет и у пациентов с суммой баллов по шкале CHADS₂ >2.

Следует отметить отсутствие достоверных различий между группами дабигатрана и ривароксабана по частоте развития тромбоэмболического инсульта (9,7 и 7,7 случаев на 1000 человеко-лет, $p=0,07$) и по частоте возникновения острого инфаркта миокарда (12,9 и 11,0 случаев на 1000 человеко-лет, $p=0,18$).

Подобные закономерности были выявлены и в другом анализе пациентов Medicare, проведенном I. Hernandez и Y. Zhang [11]. В данном исследовании при среднем периоде наблюдения около 1 года у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. ($n=7322$), наблюдался достоверно более низкий риск больших кровотечений, любых и желудочно-кишечных кровотечений и смерти от всех причин по сравнению с ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз/сут. ($n=5799$), при сопоставимом риске ишемического инсульта и внутрочерепных кровотечений. Тенденции, отмеченные в общей популяции, наблюдались также в подгруппах пациентов старше 75 лет,

*Примечание: расчет снижения относительного риска для пациентов, получавших дабигатран, в сравнении с пациентами, получавшими ривароксабан (далее — COP (Д/Р), выполнен на основании приведенных в статье Graham D, et al 2016 [10] отношений риска для пациентов, получавших ривароксабан, в сравнении с пациентами, получавшими дабигатран (далее — OP (Р/Д)), по формуле: $COP (Д/Р), \% = 100 - 100/OP (Р/Д)$.

Литература

- Rawlins M. Therapeutic Evidence and Decision-making; Hodder Arnold; London, 2011; 230 p.
- Garrison L, Neumann L, Erickson P, et al. Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value in Health* 2007; 10 (5): 326-35.
- Berger M, Mamdani M, Atkins D, et al. Good Research Practices for Comparative Effectiveness Research: Defining, Reporting and Interpreting Nonrandomized Studies of Treatment Effects Using Secondary Data Sources: The ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value in Health* 2009; 12(8): 1044-52.
- Hannan E. Randomized Clinical Trials and Observational Studies. Guidelines for Assessing Respective Strengths and Limitations. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 211-7.
- Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JW, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157-64.
- Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2016; 25(11): 1236-44.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(11): 1662-71.
- Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 37-47.

у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и у пациентов, имеющих 7 и более сопутствующих заболеваний.

Таким образом, результаты исследований ПОАК во врачебной практике являются дополнением к результатам рандомизированных клинических исследований, позволяя составить представление об эффективности и безопасности повседневного применения этих лекарственных средств у широкого круга больных с ФП. При анализе данных повседневной клинической практики следует учитывать количество изученных пациентов, методологические особенности конкретного исследования и другие факторы, способные оказать существенное влияние на результат. Среди ретроспективных исследований наиболее надежны результаты независимого сравнительного изучения крупных популяций пациентов, когда критерии отбора больных и анализа конечных точек четко сформулированы, одновременно учитываются эффективность и безопасность, а для обеспечения сопоставимости групп сравнения используются адекватные статистические методы. При этом важнейшим критерием надежности результата является его воспроизводимость в исследованиях, выполненных разными группами ученых на основе анализа различных баз данных. Вместе с тем, подобный подход имеет ряд ограничений, поэтому для получения более определенной информации о безопасности пероральных антикоагулянтов в повседневной врачебной практике необходимо проведение хорошо спланированных проспективных исследований.

Участники Совета экспертов:

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург), Баранова Е. И. (Санкт-Петербург), Дупляков Д. В. (Самара), Золотухин И. А. (Москва), Кореннова О. Ю. (Омск), Новикова Н. А. (Москва), Протасов К. В. (Иркутск), Сайганов С. А. (Санкт-Петербург), Ткачева О. Н. (Москва), Хасанова Д. Р. (Казань), Хасанов Н. Р. (Казань), Шалаев С. В. (Тюмень), Явелов И. С. (Москва), Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург).

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

В обзоре представлены данные о влиянии дефицита магния на компоненты патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание отдалось его роли в регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной функции, процессов атерогенеза и атеротромбоза, а также функции проводящей системы сердца, нарушение которых обуславливает инициацию и прогрессирование таких заболеваний, как эссенциальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Также были систематизированы данные о роли коррекции гомеостаза данного элемента в профилактике и лечении данных патологий.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 167–172

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-167-172>

Ключевые слова: дефицит магния, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Донецкая народная республика.

Майлян Д. Э.* — ассистент кафедры внутренних болезней, Коломиец В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

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

Ca — кальций, Mg — магний, NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца, RDA — рекомендованная норма потребления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 31.01.2017

Рецензия получена 16.02.2017

Принята к публикации 23.02.2017

MAGNESIUM DEFICIENCY IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES: RECENT DEVELOPMENTS

Maylian D. E., Kolomiets V. V.

The review focuses on the influence of magnesium deficiency on a variety of cardiovascular pathogenetic chains. The issues especially considered are vessel tone regulation, endothelial function, atherogenesis and atherothrombosis, as the functioning of cardiac conduction system. These mechanisms, disordered, lead to initiation and progression of the disorders as essential hypertension, chronic heart failure and coronary heart disease. Also, the data systematized, on the role of magnesium homeostasis correction for prevention and treatment of these pathologies.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 167–172

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-167-172>

Key words: magnesium deficiency, cardiovascular diseases, pathogenesis.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk Peoples Republic.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин летальных исходов населения среднего и пожилого возраста [1]. Разработке методов профилактики и лечения этой группы заболеваний уделяется много внимания. Известно, что четкую этиологию большинства из них выделить невозможно. Потому существует необходимость изучения патогенетических механизмов возникновения, прогрессирования и поиска точек приложения, влияние на которые позволило бы остановить развитие ССЗ. В условиях высокой коморбидности в последнее время внимание уделяется изучению состояния обмена электролитов, таких как магний (Mg) и кальций (Ca), обеспечивающих функционирование многих систем организма. Традиционно обмен Mg рассматривается как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы в качестве одного из звеньев патогенетической цепи. Установлено, что дисгомеостаз Mg может оказывать влияние

на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции, эндотелиальную функцию, липидный обмен и проводящую систему сердца [2], что обуславливает актуальность данной проблемы для практического здравоохранения.

Основные причины дефицита Mg

Mg-дефицитные состояния могут возникать по нескольким причинам. Первой является дефицит экзогенного поступления Mg, чаще всего обусловленный потреблением малого количества фруктов и овощей, а также наличие патологий желудочно-кишечного тракта, вызывающих синдром мальабсорбции [3]. Кроме того, диеты, богатые продуктами животного происхождения, приводят к ацидозу и увеличивают экскрецию данного элемента с мочой. Главные пищевые источники Mg — зеленые овощи, хлопья, орехи, бобы сои, моллюски, а также пищевые добавки и витамины.

Институт медицины национальной академии наук США в рекомендациях по питанию Dietary Reference Intakes, предложил использовать три основных показателя, отражающих состояние потребления Mg с пищей:

- рекомендованная норма потребления (RDA), которая устанавливает среднесуточное потребление, достаточное для обеспечения потребности в данном макроэлементе для всех здоровых людей;

- адекватное потребление, которое определяет величину потребления для поддержания адекватного алиментарного статуса в группах определенного возраста и пола;

- максимальное переносимое потребление, которое указывает на максимальное безопасное суточное потребление элемента.

Было установлено, что RDA Mg составляет 420 мг для мужчин и 320 мг для женщин старше 31 года, а в ситуациях с повышением потребности, таких как беременность или физический рост, рекомендуется дополнительно 300 мг в день. При сравнении уровня реального потребления Mg гражданами США в 21 веке и соответствующими показателями в конце 20-го, было выявлено значимое снижение этого показателя с 430 до 150-170 мг/сут., что составляет всего 35-40% RDA [3, 4]. Такого аргумента достаточно для поиска путей оптимизации диагностики дисгомеостаза данного элемента и определения показаний к заместительной терапии с целью коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений, а также подтверждения важности соответствующих исследований в пределах стран Содружества Независимых Государств, в том числе Российской Федерации.

Второй причиной является повышенное потребление Mg тканями, возникающее при беременности и физиологическом росте организма в подростковом возрасте. Также не менее важным является увеличение потерь данного элемента, возникающие при кровотечениях, усиленном потоотделении и применении медикаментозных препаратов, таких как петлевые и тиазидные диуретики, аминогликозиды, дигоксин и стероиды. Увеличение магнийуреза может быть вызвано повышением сывороточного уровня адреналина вследствие нервно-психического перенапряжения. Сахарный диабет также связан с дефицитом Mg, главным образом из-за его повышенной экскреции [3]. Другими патологиями, которые вызывают дефицит данного элемента, являются цирроз печени, заболевания щитовидной железы, паразитовидных желёз и патология почек. У пожилых пациентов, особенно, с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причины снижения уровня Mg являются многофакторными.

Дефицит Mg характеризуется многими клиническими симптомами, включая тремор, головокружение, атаксию, тетанию, конвульсии и органический мозговой синдром.

Способы оценки гомеостаза Mg

В организме человека с массой 70 кг содержится 20-24 г Mg (60% в костях [3]), 1/3 которого является взаимозаменяемой и входит в резервуар обеспечения его высокого потребления. Почти 35% этого элемента расположено в тканях с высокой метаболической активностью, таких как мышцы, мозг, сердце, почки и печень, при этом 1% всего Mg тела находится в экстрацеллюлярной жидкости и всего лишь 0,3% — в сыворотке крови, причем 35% неспецифически связано с альбумином, в то время как 65% находится в форме ионов [5]. В норме существует равновесие между абсорбцией данного элемента в тонком кишечнике и его элиминацией почками. Приблизительно 35-40% потребления Mg происходит в тонком кишечнике, а выводится, главным образом, через почки. Более 65% почечной реабсорбции Mg происходит в толстом сегменте восходящего колена петли Генле.

Поскольку только 0,3% всего Mg организма человека находится в сыворотке, измерение его концентрации не может достоверно оценивать состояние гомеостаза данного элемента. В то время как гипомagneзиемия отражает низкое общее содержание элемента в организме, нормомagneзиемия не обязательно является маркером его нормального или высокого содержания [6].

Более точной мерой Mg, которая также отражает содержание элемента в кардиомиоцитах, являются его интралимфоцитарный (более точный) и интраэритроцитарный (менее точный и зависит от возраста клетки) уровни. Наиболее точным тестом, результаты которого высоко коррелируют с интрамиокардиоцитарным содержанием Mg, является EXAtm, который заключается в определении концентрации данного элемента в клетках буккального эпителия. Этот метод невыгоден, поскольку возможность его выполнения существует только в лаборатории IntraCellular Diagnostics Inc., Калифорния (США). Кроме того, электроды для измерения свободного содержания Mg доступны, но до сих пор нет консенсуса относительно референсных значений и не проведена стандартизация [3].

Еще одним методом оценки гомеостаза Mg является тест на определение задержки Mg после пероральной или внутривенной нагрузки. Он достаточно точно определяет состояние обмена данного элемента, но включает в себя необходимость сбора мочи до нагрузки и в течение нагрузочного теста и как минимум двукратный забор крови перед введением нагрузки и к моменту ее полного выведения у здоровых людей [3, 7]. Результаты могут указать на нарушение состояния обмена Mg, такие как снижение его депо и нарушение экскреции. Несмотря на информативность, как выполнение, так и интерпретация результатов нагрузочного теста вызывает сложности, что оставляет возможность его проведения только для научно-исследовательских центров. Следует отметить, что результаты теста являются неин-

формативными у пациентов с хронической болезнью почек и у пациентов с тяжелой коморбидностью [8].

Роль Mg в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции

Mg является физиологическим блокатором кальциевых каналов. Он уменьшает высвобождение Ca из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки Mg в условиях ишемии [9]. Вследствие этого, Mg уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим уменьшением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса, а также препятствует кальцификации сосудов [10].

Повышение уровня внеклеточного Mg снижает тонус артериол, большинства артерий [10] и потенцирует дилатирующее действие некоторых эндогенных (аденозина, калия и некоторых простагландинов) и экзогенных (изопротеренола и нитропрусида) вазодилататоров. Таким образом, Mg оказывает умеренный гипотензивный эффект [3], может уменьшать постнагрузку и, таким образом, разгружать ишемизированный миокард левого желудочка. Применение данного элемента также может быть эффективным в купировании стресс-индуцированной стенокардии у пациентов с вариантной стенокардией, по всей вероятности, в результате улучшения регионального миокардиального кровотока, которое связано с дилатацией коронарных артерий.

Отдельного внимания заслуживает влияние Mg на процессы кальцификации гладкомышечных клеток, которые ведут к снижению эластичности сосудов. В экспериментальном исследовании Montes AO, et al. (2014) [11] было выявлено, что Mg в концентрации 1,4–3,0 ммоль/л ингибировал кальцификацию и остеотрансформацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, причем добавление ингибитора клеточного транспорта Mg 2-аминоэтоксидифенилбората приводило к повторной индукции внутриклеточного отложения Ca. Помимо этого, было выявлено, что высокие концентрации Mg приводили к снижению транскрипции остеогенных факторов Cbfa-1 и Osterix, и, наоборот, увеличивали экспрессию ингибиторов кальцификации остеопротегерина и матриксного Gla-протеина. Также дефицит Mg через потенцирование увеличения активности клеточного Mg может быть ответственным за артериальную гипертензию, которая сопровождает токсикоз беременных. Доказанная эффективность парентеральной терапии препаратами Mg при токсикозе беременных [12], вероятно, обусловлена его антагонизмом Ca.

Shechter M, et al. (2003) [13] выявили, что интралимфоцитарные уровни Mg у пациентов с ИБС после инфаркта миокарда и/или операций по коронарному шунтированию имели сильную прямую корреляционную связь с длительностью физических нагрузок, длительностью сердца и обратную корреляцию с показате-

лем двойного произведения (частота сердечных сокращений \times систолическое артериальное давление). Также было установлено значительное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, длительности физических нагрузок, ишемический порог и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией на фоне применения пероральных препаратов Mg в течение 6 месяцев. Еще одно исследование [14] подтвердило эти результаты, установив, что пероральное дополнительное потребление этого макронутриента значительно улучшает его внутриклеточные уровни, максимальное потребление кислорода, фракцию выброса левого желудочка, и снижает стресс-индуцированную частоту сердечных сокращений.

Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который играет решающую роль в сосудистом гомеостазе, секретируя медиаторы, регулирующие тонус и диаметр сосудов, факторы коагуляции, сосудистого воспаления, пролиферацию клеток и миграцию, во взаимодействии и активности тромбоцитов и лейкоцитов, а также в формировании тромба [15]. Поэтому эндотелиальная дисфункция признана основным фактором в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и по праву может считаться дополнением к классическим сердечно-сосудистым факторам риска [16].

Было выявлено, что эндотелиальная функция коррелирует с внутриклеточным уровнем Mg, измеренным в клетках подъязычного эпителия, при этом терапия препаратами Mg приводит к значимому ее улучшению, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Также было установлено, что гипомагниемия выборочно ингибирует высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия коронарных артерий. Paravicini TM, et al. (2009) [17] продемонстрировали значимое повышение АД при снижении внутриклеточного содержания Mg по сравнению с его нормальным гомеостазом. Низкие внутриклеточные уровни данного элемента ассоциированы со сниженной эндотелиальной функцией на фоне снижения сывороточной концентрации NO и эндотелиальной NO синтазы по сравнению с нормальными и/или высокими внутриклеточными концентрациями Mg. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, гипомагниемия может способствовать вазоконстрикции и тромбозу коронарных артерий.

Дефицит Mg активно способствуют воспалительной реакции эндотелия сосудов. Потребление данного макронутриента обратно пропорционально маркерам системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у здоровых [18] и женщин постменопаузального возраста [19].

Роль Mg в инициации и развитии атеросклероза

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, таких как США, Южная Африка,

Финляндия, Франция, Англия, Канада, Германия и Нидерланды [3], продемонстрировали связь между содержанием Mg в питьевой воде и смертностью от ИБС.

Исследование риска атеросклероза [20], в котором принимали участие 11740 изначально здоровых пациентов без ИБС, выявило, что, несмотря на коррекцию традиционных факторов риска ССЗ, самый высокий риск ИБС, а также внезапной сердечной смерти, был у испытуемых с самым низким уровнем Mg сыворотки, и наоборот.

Amighi J, et al. (2004) [21] при исследовании 323 пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой в течение 2 лет, выявили увеличение риска возникновения острых цереброваскулярных событий у пациентов с низкой концентрацией Mg сыворотки крови.

Есть данные, что эффект Mg в профилактике ССЗ может быть частично связан с уменьшением воспалительного ответа. В исследованиях, проводимых на животных, экспериментально вызванный дефицит Mg индуцировал воспалительный ответ, который характеризовался активацией лейкоцитов и макрофагов, секрецией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы в дополнение к чрезмерному высвобождению свободных радикалов [22-24]. Увеличение внеклеточной концентрации этого элемента приводило к уменьшению иммунного ответа, в то время как ее снижение — к активации фагоцитов и эндотелиальных клеток. Воспаление, индуцированное на фоне экспериментального дефицита Mg, является механизмом, который вызывает гипертриглицеридемию и атерогенные изменения в липидном профиле. Как было указано ранее, дефицит Mg потенцирует эндотелиальную дисфункцию, что играет важную роль в атерогенезе.

Магний также играет роль в регуляции обмена липидов, хотя механизм остается до конца не изученным [3]. Он является важным кофактором двух ферментов, которые участвуют в липидном обмене: лецитинхолестеринацилтрансфераза и липопротеинлипаза. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что добавление терапевтических доз данного макронутриента практически не влияло на изменение липидного профиля при применении гиперхолестериновой диеты, хотя в условиях нормальной диеты на фоне недостаточного потребления Mg отмечалось значимое повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов с пропорциональным снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) при сравнении с нормальным гомеостазом Mg [25]. Другими исследователями было выявлено значимое повышение антиатерогенных фракций холестерина (ХС), таких как ХС ЛПВП, ЛПВП-2, ЛПВП-3 при потреблении высоких концентраций данного макронутриента, хотя корреляция с уровнем аполипопротеина А1 отсутствовала [26].

Отдельное внимание стоит обратить на работу, в которой определялось влияние потребления животными морской глубоководной воды, богатой неорганическими элементами, Mg в том числе. Исследователи выявили, что потребление высокой концентрации Mg отрицательно коррелировало с концентрацией общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также с сывороточным уровнем вторичных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой у гиперхолестеринемических особей [27].

Активация тромбоцитов является основным фактором, приводящим к острому сосудистому тромбозу, который имеет главенствующее значение в патогенезе острого инфаркта миокарда и осложнениях коронарной баллонной ангиопластики и стентирования. Исследования продемонстрировали, что Mg может подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана А2 или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простаглицлин (PGI₂). Взаимодействие фибриногена и гликопротеина IIb-IIIa регулируется двухвалентными катионами. Повышение сывороточного уровня Mg может препятствовать соединению фибриногена и гликопротеина IIb-IIIa за счет изменения структуры рецептора. Это может быть вызвано антагонизмом ионов Mg и Ca на кальций-связывающей субъединице гликопротеина IIb. Так как связывание фибриногена с оболочкой тромбоцитов и поверхностная экспрессия Р-селектина требует предварительной клеточной активации, ингибирующее действие Mg, по-видимому, связано с прямым вмешательством катиона во взаимодействие рецептора и агониста или во внутриклеточную трансдукцию сигнала [3].

Внутривенное введение Mg здоровым волонтерам подавляло как АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (на 40%), так и связывание фибриногена или поверхностную экспрессию GMP 140 и гликопротеина IIb-IIIa на 30% [28]. Таким образом, фармакологические концентрации данного элемента эффективно ингибируют функцию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo*.

Rukshin V, et al. (2002) [29] продемонстрировали, что внутривенное введение сульфата Mg приводило к время-зависимому ингибированию острого тромбоза стента без каких-либо гемостатических или значительных гемодинамических осложнений *ex vivo*. Другая группа исследователей выявила, что дефицит Mg был ассоциирован с острыми коронарными событиями, в том числе вследствие ретромбоза, у пациентов с инфарктом миокарда после имплантации стента с лекарственным покрытием [30].

Роль Mg в проводящей системе сердца

Дефицит Mg также ассоциирован с внутриклеточной гипокалиемией, гипернатриемией и увеличением возбудимости клеток. Он оказывает незначительное влияние на электрофизиологические процессы: удли-

няет фактическое и скорректированное время восстановления функции синусового узла, атриовентрикулярное проведение, относительный и эффективный рефрактерные периоды, несколько увеличивает продолжительность QRS. Было установлено, что дефицит Mg увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических интервенционных вмешательств и может быть рекомендован для применения у данной группы пациентов. Mg успешно использовался для купирования резистентной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, индуцированной токсическим действием препаратов наперстянки и эпизодов желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [31].

Mg также может быть эффективным при купировании эпизодов наджелудочковой аритмии, таких как мультифокусная предсердная тахикардия. Не так давно препараты Mg были рекомендованы Американской ассоциацией сердца, как средство третьей линии (после амиодарона и лидокаина) для возвращения к жизни пациентов с беспульсовой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [3]. Терапия препаратами Mg может увеличить эффективность коррекции гипокалиемии, так как данный элемент является кофактором молекулы АТФ [32].

Роль Mg в развитии ХСН

У пациентов с ХСН также отмечается дефицит Mg. Причем, было выявлено, что возникновение ХСН при Mg-дефицитных состояниях у пациентов с ССЗ встречается в 2,5 раза чаще, и в 1,66 раза чаще при наличии факторов риска развития ССЗ. Кроме вышеперечисленных патогенетических механизмов, которые могут оказывать комплексное влияние на риск инициации ХСН, дисгомеостаз Mg у данной группы пациентов усугубляет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и применение диуретиков, которые совместно или по отдельности приводят к повышенным потерям калия и Mg [32]. Дефицит данного элемента стимулирует синтез и секрецию альдостерона, в то время как избыточное поступление Mg ингибирует поступление Ca в клетку и тем самым уменьшает синтез альдостерона [33]. Кроме того, нарушение обмена Mg играет решающую роль в нарушении синтеза и метаболизма витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития ССЗ, в том числе ХСН [34]. Активность 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы, которые регулируют концентрацию 25 гидроксивитамина D, а также связывающий белок витамина D, являются Mg-зависимыми. Поэтому дефицит Mg может приводить к снижению концентрации 1,25-дигидроксивитамина D и потенцировать общепринятые факторы риска развития ХСН [35]. При этом, 1,25 гидроксивитамин D непосредственно регулирует как всасывание, так и экскрецию Mg.

Кроме того, в исследовании на животных было выявлено, что краткосрочный дефицит Mg индуцирует оксидативное повреждение кардиомиоцитов, увеличивает образование 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, а также повышает экспрессию нейтральной сфингомиелиназы и p53 на мышечных клетках аорты и сердца [36], что может приводить к дисфункции левого желудочка. Имеющиеся данные позволяют предположить, что комбинация механизмов может действовать совокупно или даже синергически, обеспечивая протекцию кардиомиоцитов, что может объяснить необходимость использования Mg в комбинированной терапии у пациентов с ССЗ, в том числе для первичной и вторичной профилактики ХСН [3, 37]. Назначение экзогенного Mg призвано предотвратить истощение внутриклеточного Mg, калия и высокоэнергетических фосфатов, улучшить миокардиальный метаболизм, предотвратить внутримитохондриальное накопление Ca и, соответственно, уменьшить уязвимость от кислород-зависимых свободных радикалов. Также в одном из исследований было выявлено, что коррекция гомеостаза Mg может потенцировать улучшение эндотелиальной функции и диастолической функции левого желудочка у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, получающих в составе комплексной терапии диуретик торасемид [38].

Также было выявлено [39], что у пациентов с ХСН III функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA) низкий сывороточный уровень Mg (≤ 2 мЭкв/л) был связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности, хотя не имел связи с количеством госпитализаций по поводу ХСН, по сравнению с пациентами контрольной группы, у которых Mg сыворотки крови находился в референсных пределах. Причем, было замечено что большинство летальных исходов имели аритмическую природу. Кроме того, Stepura OB, et al. (2009) [40] продемонстрировали, что применение препаратов Mg в комбинированной терапии пациентов с ХСН IV ФК по NYHA увеличивало показатель годичной выживаемости, а также улучшало клинические симптомы и качество жизни по сравнению с группой плацебо. В недавнем исследовании, в котором принимали участие пациенты с ЭГ и ХСН III-IV ФК по NYHA, удалось выявить не только улучшение качества жизни, клинических симптомов и толерантности к физическим нагрузкам, но и значимое снижение маркера прогрессирования ХСН NT-pro-BNP на фоне терапии оротатом Mg. Данный показатель снизился с 4761 ± 2284 до 3516 ± 2114 пг/мл ($p < 0,01$) в течение 1 недели [41, 42]. Исходя из вышеперечисленных данных можно предположить, что терапия препаратами Mg у пациентов с тяжелой ХСН возможна в комбинации со стандартной терапией и может увеличивать выживаемость пациентов, улучшать клинические симптомы и качество жизни. Открытым остается

вопрос о необходимости и эффективности коррекции дисгомеостаза данного элемента у пациентов с ХСН I-II ФК по NYHA, что несомненно открывает перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Магний играет важную роль в патогенетических механизмах развития ССЗ, оказывая влияние на сосудистый тонус, эндотелиальную функцию, процессы

атерогенеза, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции и проводящую систему сердца. Представленные данные указывают на необходимость оценки гомеостаза данного элемента в условиях практического здравоохранения и его коррекции с целью оптимизации профилактики и лечения ССЗ. Несмотря на обширность имеющихся данных, остаются нерешенные вопросы, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Литература

- Russia in figures. 2016: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2016. p. 545. Russian (Россия в цифрах. 2016: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2016. 545 с.)
- Starostin IV. Place of Magnesium Salts in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiology* 2012; 52(8): 83-8. Russian (Старостин И. В. Место магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2012; 52(8): 83-8).
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7(9): 8199-226.
- Nielsen FH, Johnson LA. Data from Controlled Metabolic Ward Studies Provide Guidance for the Determination of Status Indicators and Dietary Requirements for Magnesium. *Biol Trace Elem Res*. 2016; published online 24 Oct 2016. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0873-2>. DOI: 10.1007/s12011-016-0873-2.
- Jahnen-Dechent J, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5: 3-14.
- Gröber U. Magnesium. In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, 1st ed. Stuttgart, Germany: MedPharm Scientific Publishers, 2009: 159-66.
- Cohen L. Physiologic assessment of magnesium status in humans: a combination of load retention and renal excretion. *IMAJ* 2006; 2: 938-9.
- Gröber U. Interactions between drugs and micronutrients. *Med Monatsschr Pharm* 2006; 29: 26-35.
- Gromova OA, Torshin IYu, Yudina NV et al. Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone. *Cardiology* 2014; 7: 66-72. Russian (Громова О. А., Торшин И. Ю., Юдина Н. В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. 2014; 7: 66-72).
- Kircelli F, Peter ME, Ok ES, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 514-21.
- Montes AO, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One* 2014; 9(2): e89525.
- Das M, Ray Chaudhuri P, Mondal BC, et al. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen *Indian J Pharmacol* 2015; 47(5): 502-8.
- Shechter M, Bairey Merz CN, Stuehlinger HG, et al. Oral magnesium supplementation improves exercise duration and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 517-21.
- Pokan R, Hofmann P, von Duvillard SP, et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br J Sports Med*. 2006; 40: 773-8.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
- Shechter M, Sherer Y. Endothelial dysfunction: a crystal ball prediction for enhanced cardiovascular risk? *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 736-8.
- Paravicini TM, Yogi A, Mazur A, Touyz RM. Dysregulation of vascular TRPM7 and annexin-1 is associated with endothelial dysfunction in inherited hypomagnesemia. *Hypertension* 2009; 53: 423-9.
- Song Y, Li TY, van Dam RM, et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1068-74.
- Chacko SA, Song Y, Nathan L, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010; 33: 304-10.
- Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MG, et al. Hoorn serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002707.
- Amighi J, Sabeti S, Schlager O, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 22-7.
- Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, et al. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr* 2010; 140: 509-14.
- Lin CY, Tsai PS, Hung YC, Huang CJ. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2010; 104: 44-51.
- King DE. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res* 2009; 22: 57-9.
- Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MG, et al. Hoorn Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002707.
- Fu ZY, Yang FL, Hsu HW, Lu YF. Drinking deep seawater decreases serum total and low-density lipoprotein-cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *J Med Food* 2012; 15(6): 535-41.
- Chen Y, Wang X, Shen Z et al. Effects of dietary components on high-density lipoprotein measures in a cohort of 1,566 participants. *Lipids Health Dis*. 2015; 20: 14-34.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
- Rukshin V, Shah PK, Cercek B, et al. Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatid in a canine model of stent thrombosis. *Circulation* 2002; 105: 1970-5.
- An G, Du Z, Meng X, et al. Association between low serum magnesium level and major adverse cardiac events in patients treated with drug-eluting stents for acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014; 9(6): e98971.
- Vierling W, Liebscher DH, Mücke O, et al. Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: Recommendations of the German Society for Magnesium Research. *Deutsch. Med. Wochenschr* 2013; 138: 1165-71.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194-8.
- Gao X, Peng L, Adhikari CM, et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 170-7.
- Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University* 2015; 2(50): 6-15. Russian (Поворознюк В. В., Снежицкий В. А., Янковская Л. В. и др. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2(50): 6-15.)
- Rosanoff A, Dai Qi, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *American Society for Nutrition. Adv Nutr* 2016; 7: 25-43.
- Shah NC, Shah JG, Li Z, et al. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7: 497-514.
- Shechter M, Shechter A. Magnesium and myocardial infarction. *Clin Calcium* 2005; 11: 111-5.
- Kolomiyets VV, Mailian DE, Tretyak LA, et al. Influence of renal calcium and magnesium excretion optimization on diuretics antihypertensive and cardioprotective properties. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy* 2015; 10(207): 63-9. Russian (Коломиец В. В., Майлян Д. Э., Третьяк Л. А. и др. Влияние оптимизации почечной экскреции кальция и магния на антигипертензивные и кардиопротекторные свойства диуретиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2015; 10(207): 63-9).
- Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Intern J Cardio* 2009; 136: 270-7.
- Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Intern J Cardiol* 2009; 131: 293-5.
- Kisters K, Gremmler B, Gröber U. Natriuretic peptides, hypertension, heart insufficiency and magnesium. *Adv Tech Biol Med* 2015; 3: 134.
- Kisters K, Gremmler B, Gröber U. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2015; 33: e273.

ВРАЖДЕБНОСТЬ, ТРЕВОЖНОСТЬ И ЖИЗНЕННОЕ ИСТОЩЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Шмилович А. А., Таратухин Е. О.

В обзоре приводятся данные современных исследований трансляционного типа, связывающих биологические процессы с тремя общепринятыми психологическими состояниями — факторами риска инфаркта миокарда. Рассмотрены субклиническое воспаление, изменения обмена кортизола и других гормонов. Приведены эпидемиологические данные. В целом, включённые в обзор источники позволяют сделать вывод о том, что дальнейшее изучение факторов риска инфаркта миокарда должно быть междисциплинарным, связывающим изменения на уровне психологии и психопатологии пациента с соответствующими нейро-гуморальными процессами.

Ключевые слова: воспаление, атеросклероз, коморбидность, психосоматика, трансляционная медицина, пациент-центрированная медицина.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 173–177

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-173-177>

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

Шмилович А. А. — д.м.н., зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии лечебного факультета, Таратухин Е. О.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, магистр психологии.

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

АД — артериальное давление, ВРС — вариабельность ритма сердца, ВЧ-ВРС — высокочастотная ВРС, ДИ — доверительный интервал, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ММП — матриксная металлопротеаза, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ФНО — фактор некроза опухоли, HRQoL — связанное со здоровьем качество жизни, MACE — большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события.

Рукопись получена 12.06.2017

Рецензия получена 14.06.2017

Принята к публикации 21.06.2017

HOSTILITY, ANXIETY AND VITAL EXHAUSTION IN MYOCARDIAL INFARCTION PATHOGENESIS

Shmilovich A. A., Taratukhin E. O.

The review is focused on the recent translational studies linking biological processes with the three common psychological states — risk factors for myocardial infarction. Subclinical inflammation, shifts of cortisol and other hormones levels are reviewed, and epidemiological data provided. In general, the data makes it to conclude that further study of myocardial infarction risk factors must be interdisciplinary, linking psychological and psychopathological changes with relevant neuro-humoral processes.

Ишемическая болезнь сердца относится к классическим психосоматическим заболеваниям наряду с артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и бронхиальной астмой. С древних времен существует множество теорий, объясняющих связь между феноменальным полем человека, его переживанием и изменениями на соматическом уровне. Однако, до сих пор эти взаимосвязи не эксплицированы. Множество психологических и психиатрических исследований подробно показывают, насколько депрессия, вина, тревога и другие социально-направленные эмоциональные состояния влияют на развитие факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Авторы этих работ нацелены преимущественно на определение рисков развития тех или иных заболеваний при возникновении этих психопатологических нарушений. Такие проекты, как Фремингемское исследование, INTERHEART, MONICA-psychosocial, показывают высокодостоверные корреляции враждебности, тревожности, жизненного истощения с развитием сердечно-сосудистой патологии. Однако, до сих пор ключевое звено, соединяющее психиче-

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 173–177

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-173-177>

Key words: inflammation, atherosclerosis, comorbidity, psychosomatics, translational medicine, patient-centered medicine.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

ское с соматическим не установлено. Нет полного понимания того, как социальные отношения человека интериоризируются в психологические процессы, а затем в изменения метаболизма, в итоге реализующиеся в дислипидемию, атеросклероз, дисфункцию эндотелия. Подобное понимание требуется для реализации биопсихосоциальной модели работы с психосоматической патологией [1].

В этой статье мы предлагаем краткий обзор современных исследований, посвящённых изучению процессов взаимосвязи психологического, психопатологического и соматического при острых формах ишемической болезни сердца. Выделено три общепринятых психологических феномена: тревожность, враждебность, жизненное истощение, как ключевые психологические предпосылки развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого коронарного синдрома (ОКС).

Связь тревожности/тревоги и риска ОКС показана в мета-анализе Batelaan, et al. (2016) исследования с общим числом участников 1,5 млн человек и периодом наблюдения от 1 до 24 лет. Отношение

рисков развития ОКС было $OR=1,52$ (95% ДИ 1,36–1,71) по показателю тревоги, независимо от других факторов риска [2]. Риск “больших нежелательных сердечно-сосудистых событий” (MACE) повышается при наличии тревоги после операции аорто-коронарного шунтирования ($OR=2,79$; 95% ДИ 1,00–7,80) (Tully, et al., 2015) [3]. Belan, et al. (2015) также указывают на неблагоприятное влияние ситуативной тревожности у пациентов после аорто-коронарного шунтирования [4]. Противоположные данные приводят Meyer, et al. (2015). В их исследовании пациентов, подвергнутых селективному чрескожному коронарному вмешательству по поводу стабильной ИБС, частота MACE и смерти в течение 5-летнего периода наблюдения была ниже при выраженной тревоге [5]. В более широком контексте Liu, et al. (2016) на материале данных 719 тыс. женщин, наблюдавшихся в течение 10 лет, показывают, что уровень счастья и переживаемого благополучия не оказывает влияния на общую смертность, хотя и коррелирует отрицательно с показателем общего здоровья [6]. Акимова и др. (2015) на популяции г. Тюмени показывают связь уровня тревожности с маркерами метаболического синдрома [7]. Santos, et al. (2015) указывают на положительную связь выраженности тревоги с толщиной комплекса интима-медиа как проявлением субклинически протекающего атеросклероза [8].

Vogelzangs, et al. (2016) изучили связь воспалительных цитокинов с тревогой и депрессией, в также влиянием физических упражнений. Были включены участники исследования NESDA, имеющие установленные по критериям DSM-IV тревожное или депрессивное расстройство. Измерялись уровни ИЛ-8, ММП-2, МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-19, ФНО β . Показано, что базальный и стимулированный липополисахаридами уровни цитокинов были выше при наличии тревожного/депрессивного расстройства, даже в случае учёта факторов образа жизни и физической активности. Уровень ИЛ-8 также может иметь генетическую детерминацию [9]. При полиморбидности возможен дополнительный вклад тревожности в отягощение течения заболеваний — синдрома взаимного отягощения (Герцев, 2016) [10]. Кононов (2016) указывает на наличие у кардиологических больных в стационаре эргопатического, тревожного и смешанного типов отношения к болезни (по методике Личко-Иванова) вне зависимости от типа лечения. Ситуативная тревога была более характерна для кардиохирургических больных, тогда как для больных на консервативной терапии — личностная тревожность, нехарактерная для хирургических больных [11].

На гендерные особенности работы с пациентами после ОКС указывают Pelletier, et al. (2016). Это согласуется с мнением Европейского общества кар-

диологов (2014, [12]). В исследование GENESIS-PRACTY они включили 273 женщины и 636 мужчин с ОКС в возрасте 18–55 лет. Внимание уделялось гендерным ролям по специальному опроснику. Обнаружено, что феминная гендерная роль у обоих полов была ассоциирована с более высокой частотой событий MACE и повторного ОКС в сравнении с маскулинной ролью. Единственным объясняющим такую связь показателем была тревожность с $OR=3,56$ для ОКС ($p=0,077$), свойственная феминной гендерной роли [13].

Взгляд на тревогу как на источник interoцепции предлагают Mallorqui-Vagueet al. (2016). Для объяснения соматического влияния тревоги они привлекают данные нейронауки и нейрофилософии. Интероцепция отличается от проприоцепции; её измеряют через способность испытуемого чувствовать своё сердцебиение в покое. Этот показатель выражен у лиц с паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством, фобиями. Привлекая теорию соматических маркеров А. Damasio, авторы обозначают развитие тревоги как самоподдерживающуюся неправильную интерпретацию interoцептивных проявлений тела при реагировании на какую-либо ситуацию. Играет роль top-down (“нисходящее”) взаимодействие, отвечающее на висцеросенсорную информацию и неправильно интерпретирующую её с последующим неправильным предвосхищением. Наличие метакогнитивных умений, то есть, оценки процессов собственного мышления, может помочь нивелировать развивающийся порочный круг (что делается в рамках обучения mindfulness, например) [14].

Враждебность как личностная черта (hostility) проявляется склонностью к эмоциональному агрессивному реагированию. Враждебность связана со снижением качества жизни у больных ИБС, и такую связь Silarova, et al. (2016) соотносят с утратой “чувства согласованности” (sense of coherence). В их исследовании 509 больных ИБС (средний возраст $58,8\pm 7,3$ лет) психическое качество жизни по опроснику HRQoL было связано с наличием враждебности как черты акцентуированной личности. На 61,9% она объяснялась утратой чувства согласованности [15]. Это понятие происходит из концепции салютогенеза А. Антоновски. В крупном обзоре Eriksson (2006) оно показало существенную роль в сохранении и преумножении здоровья [16]. “Чувство согласованности” предлагается Super, et al. (2016) как инструмент и промежуточная цель повышения общего качества жизни; вмешательства, направленные на этот фактор, изучены Voseckova, et al. (2017) в работе с больными сахарным диабетом [17, 18].

Shen&Gau (2017) изучали влияние депрессии и враждебности у пациентов с ИБС на течение кардиореабилитации. Было включено 142 пациента (сред-

ний возраст 62 года). Наличие враждебности (измерялась по шкале Cook-Medley из 13 пунктов) было связано с меньшей толерантностью к физическим нагрузкам исходно и меньшими темпами её прироста в течение 6 недель участия. Депрессия (измерялась по шкале Бека, BDI) дополняла наличие враждебности и усугубляла темпы реабилитации [19].

По данным Murdock, et al. (2017) враждебность связана с чувствительностью к кортизолу при стрессе. У 213 добровольцев они изучали изменения высокочастотной вариабельности ритма сердца (ВЧ-ВРС) при индуцированном социальном стрессе и измеряли уровень кортизола в слюне. Предпосылкой исследования было предположение о том, что не все лица с чертой враждебности имеют неблагоприятное влияние на соматическое здоровье. Это предположение исходило из данных ряда исследований, показавших, что чувствительность к кортизолу связана с поддержанием субклинического воспаления. Враждебность не была связана с чувствительностью к кортизолу, если вызванная стрессом ВЧ-ВРС была высокой. При низкой ВЧ-ВРС на фоне стресса черта враждебности была связана с более высокой чувствительностью к кортизолу. Авторы заключают, что черта враждебности может иметь адаптивный характер, позволяя снизить негативное физиологическое влияние социального стресса [20]. Koenig, et al. (2016) указывают на изменения вагусного компонента регуляции ВРС при пограничном расстройстве личности. В мета-анализе ими выявлено, что низкий уровень тонуса блуждающего нерва характерен для пограничного расстройства личности и может, по мнению авторов, вносить вклад в импульсивность и сложности регуляции эмоций [21].

В исследовании испанской популяции США Moncriste et al. (2016) обращают внимание на то, что черта враждебности независимо связана с более высоким психологическим качеством жизни. Эта связь была не очевидна, когда враждебность обнаруживалась в ассоциации с депрессией и тревогой [22].

По данным Machulsky, et al. (2016), у больных после ИМ черта враждебности в сочетании с нехваткой социальной поддержки связана с активностью матриксных металлопротеаз-2 и -9, а также уровнем ИЛ-1 β . Авторы предполагают такое отношение одним из механизмов психосоциальной связи в развитии ИМ [23]. Kim, et al. (2016) также указывают на эпигенетические связи черт враждебности, тревоги и депрессии с работой генов, включённых в регулирование воспаления и связанной с ним дисфункции эндотелия. При этом, указанные негативные черты имели положительную связь с провоспалительным компонентом и отрицательные корреляции с показателями удовлетворённости жизнью и счастья [24].

Наличие враждебности в сочетании с тревогой повышают в 2,41 раза риск смерти после коронарного

события и успешно пройденной кардиореабилитационной программы, по данным Kachur, et al. (2016). В исследовании участвовало 1150 пациентов с ИБС после “большого” коронарного события и программы реабилитации и физической тренировки. Депрессия после реабилитации не была распространена (6,8%) и если имела место, то в сочетании с враждебностью и/или тревогой. Отношение рисков смерти при депрессии в этом исследовании было ОР=1,73, депрессии в сочетании с дистрессом ОР=1,98; с враждебностью и тревогой ОР=2,41 [25].

Особенность враждебности как черты — “ошибка” (bias) интерпретации поступающей информации. Dillon, et al. (2016) использовали метод вербальных ассоциаций для оценки особенностей интерпретации слов с точки зрения черт агрессивности, враждебности, депрессии и тревоги. По показателю враждебности данные были валидны и согласованны, что позволяет рекомендовать такую методику оценки этой черты [26].

В России на распространённость черты враждебности и её связь с сердечно-сосудистой патологией указывают Акимова и др. (2017). Они основываются на данных исследования “MONICA-психосоциальная”. Распространённость враждебности среди мужчин 25-64 лет составила 46,4% в Тюменском городском округе, с возрастом она увеличивалась. Отношение шансов развития ИБС составило ОШ=2,71 (95% ДИ 1,63-4,52) [27]. В женской популяции Новосибирска (Гафаров и др., 2016) в возрасте 25-64 года распространённость враждебности составила 43,6% и была связана с низкой информированностью о своём здоровье, выражением негативных оценок своего здоровья, более частыми жалобами [28]. Сенаторова и др. (2016) в обзоре литературы приводят данные о генетических особенностях дофамин- и серотонинэргической систем во взаимосвязи с психосоциальными факторами риска сердечно-сосудистой патологии [29].

Таким образом, данные многочисленных исследований убедительно показывают, что враждебность можно считать одним из универсальных прогностически неблагоприятных факторов кардиологической патологии. В этой связи, следует иметь в виду, что любая психопатология, так или иначе приводящая к дисфорическим реакциям с враждебным отношением к окружающим, является ключевым симптомом-мишенью, воздействие на который окажется патогенетическим в терапии ИБС.

Понятие жизненного истощения (ЖИ) подразумевает патопсихологический феномен, характеризующийся потерей энергии, раздражительностью, общей деморализацией. Это состояние впервые было описано в 1980 году (Appels A) и вскоре после своего описания было изучено в контексте сердечно-сосудистой патологии, показав достоверное влияние

на риск инфаркта миокарда и ИБС [30]. Принятым инструментом измерения этого состояния является Маастрихтский опросник. В мета-анализе Cohen, et al. (2017) было показано, что ЖИ — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний не менее важный, чем общепринятые факторы. Авторы включили в анализ 17 исследований с общим числом участников 107 тыс., средним периодом наблюдения 6 лет. Отношение рисков развития кардиологической патологии было $OR=1,53$ (95% ДИ 1,28-1,83), смертности от всех причин $OR=1,48$ (95% ДИ 1,28-1,72), было также влияние на риск инсульта ($OR=1,46$) [31]. В другой мета-анализ Frestad, et al. (2017) включили 16 исследований. Они показывают сходные результаты: $OR=1,5$ (95% ДИ 1,22-1,85) для сердечно-сосудистой патологии при наличии ЖИ по проспективным исследованиям и $OR=2,61$ (95% ДИ 1,66-4,10) по исследованиям типа “случай-контроль” [32].

Balog, et al. (2017) предполагают, что ЖИ и депрессия являются независимыми факторами риска. В четырёхлетнее наблюдение они включили 2725 участников, из которых 277 получали лечение АГ, 131 получали лечение кардиологического или церебрального события. Остальные не получали кардиологической помощи. Обнаружена связь ЖИ с необходимостью лечения сердечно-сосудистой патологии, тогда как при многофакторной регрессии не обнаружено влияние депрессии на этот показатель [30].

Близким, но пока не сопоставленным должным образом с ЖИ состоянием является “выгорание”. Zhang, et al. (2017) изучали влияние выгорания на восстановление после первого в жизни эпизода ОКС. Наблюдение длилось 1 год, число участников 208. Оценка проводилась по Копенгагенской шкале. Выявлена сильная достоверная связь низких темпов физического восстановления и высокого уровня выгорания [33]. Rafael, et al. (2014) изучали чувство благополучия (well-being) у больных ИМ. Показана корреляция well-being с индексом массы тела, тревогой, депрессией, ЖИ и нарушением сна. Однако после многофакторного анализа только ЖИ и тревога имели значимую обратную корреляцию [34].

В ответ на мета-анализ Frestad, et al. (см. выше), Rozanski&Cohen (2017) предлагают “биопсихосоциальную” интерпретацию понятия “истощения”. Они указывают, что чувством усталости, раздражительностью и деморализацией начинается много заболеваний, включая и ИМ. Данные указанного мета-анализа авторы описывают двумя понятиями “спокойная усталость” и “напряжённая усталость”. Первая восстанавливает, вторая — повышает риск заболева-

ний. Клинический риск повышается при присоединении к чувству усталости сниженного настроения, невозможности расслабиться и отдохнуть после работы, а также признаков выгорания. Авторы предлагают включить ЖИ в парадигму восстановления жизненных сил, где в верхней части будет потенциал к восстановлению, а в нижней — невозможность и полное истощение. Авторы подчёркивают необходимость поиска биологических и поведенческих механизмов влияния ЖИ на сердечно-сосудистый риск и развитие других заболеваний [35].

Schnohr, et al. (2015) приводят данные психосоциальных и традиционных факторов риска в исследовании популяции Копенгагена, начатом в 1976 году со сбором данных вплоть до 2013 года. У мужчин самым весомым вкладом в развитие сердечно-сосудистых событий было ЖИ ($OR=2,36$) и высокое систолическое АД (≥ 160 мм рт.ст.; $OR=2,07$). У женщин первым было курение (≥ 15 г/день табака; $OR=1,74$), на втором месте ЖИ ($OR=2,07$). Популяционный вклад ЖИ у женщин оказался на 1 месте, у мужчин на 4, то есть, этот фактор является одним из главных в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистой патологии [36]. В качестве комментария к этому исследованию Luepker&Schulz (2015) ставят вопрос о недооценённости психосоциальных факторов в практической кардиологии. Хотя множество исследований говорит об их первостепенной важности, способы коррекции обычно не находят однозначного подтверждения в рандомизированных исследованиях, и значит, не находят места в адресной терапии и рекомендациях. Возможности врача в улучшении образа жизни, снижении стресса в семье и на работе, улучшении среды ограничены [37].

Заключение

Из приведённого краткого обзора современных исследований становится ясным направление биологических изменений и психологических процессов, являющихся факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Трансляционные исследования, цель которых состоит в перенесении находок фундаментальной науки в клиническую практику, связывая с такими данными психологические изменения пациентов, смогут дать инструмент предотвращения соматической патологии. Единство биологического и психологического позволяет рассчитывать на двустороннее влияние и возможности первичной и вторичной профилактики коронарных событий как от соматического в направлении к психологии, так и в обратном направлении.

Литература

- Taratukhin E. O. Biopsychosocial approach - a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol*, 2015; 125(9): 80-3. Russian (Таратухин Е. О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. *Российский кардиологический журнал* 2015; 125(9): 80-3). doi: 10.15829/1560-4071-2015-09-80-83.
- Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2016; 208(3): 223. doi: 10.1192/bjp.bp.114.156554.
- Tully PJ, Winefield HR, Baker RA, et al. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. *Biopsychosocial Medicine*, 2015; 9. doi: 10.1186/s13030-015-0041-5.
- Belan IA, Lozhnikova LE, Barbukhatti KO. Anxiety influence on coronary heart disease course after bypass grafting. *Kardiosomatika*, 2015; (S1): 9-10. Russian (Белан И. А., Ложникова Л. Е., Барбухатти К. О. Влияние уровня тревожности на течение ишемической болезни сердца после аорто-коронарного шунтирования. *Кардиосоматика*, 2015; (S1): 9-10).
- Meyer T, Hussein S, Lange HW, et al. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015; 22 (1): 75-82. doi: 10.1177/2047487313505244.
- Liu B, Floud S, Pirie K, et al. Does happiness itself directly affect mortality? The prospective UK Million Women Study. *Lancet*, 2016; 387 (10021): 874-81. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01087-9.
- Akimova EV, Gakova EI, Kayumov PKh. Trait anxiety and cardiovascular diseases in open population. *Nauchnaya mysl*, 2015; (6): 66-75. Russian (Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмов Р. Х. Личностная тревожность и сердечно-сосудистые заболевания в открытой популяции. *Научная мысль*, 2015; (6): 66-75).
- Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data. *Atherosclerosis*, 2015; 240 (2): 529-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.800.
- Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, et al. Cytokine production capacity in depression and anxiety. *Translational Psychiatry*, 2016; 6. doi: 10.1038/tp.2016.92.
- Gertsev AV. The specifics of co-adversing syndrome in polymorbid cardiovascular pathology, with anxiety-depression disorders. *Vestnik Psichoterapii*, 2016; 65(59): 51-63. Russian (Герцев А. В. Особенности синдрома взаимного отягощения при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств. *Вестник психотерапии*, 2016; 65(59): 51-63).
- Konoval AN. Specifics of anxiety state experiencing by cardiovascular in-patients. *Vestnik MSEU*, 2016; (3): 6-17. Russian (Коновал А. Н. Особенности переживания состояния тревоги кардиологическими больными в условиях стационара. *Вестник МГОУ*, 2016; (3): 6-17).
- 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehu312.
- Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. Sex Versus Gender-Related Characteristics Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *Journal of the American College of Cardiology*, 2016; 67(2):127-35. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.067.
- Mallorqui-Bague N, Bulbena A, Pailhez G, et al. Mind-Body Interactions in Anxiety and Somatic Symptoms. *Harvard Review of Psychiatry*, 2016; 24(1): 53-60. doi: 10.1097/hrp.0000000000000085.
- Silarova B, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Sense of coherence as a mediator between hostility and health-related quality of life among coronary heart disease patients. *Heart & Lung*, 2016; 45(2): 126-31. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.11.004.
- Eriksson M, Lindstrom B. Antonovsky's sense of coherence scale and the relation with health: a systematic review. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2006; 60(5): 376-81. doi: 10.1136/j.ech.2005.041616.
- Super S, Wagemakers MAE, Picavet HSJ, et al. Strengthening sense of coherence: opportunities for theory building in health promotion. *Health Promotion International*, 2016; 31(4):869-78. doi: 10.1093/heapro/dav071.
- Voseckova A, Truhlarova Z, Levicka J, et al. Application of salutogenic concept in social work with diabetic patients. *Social Work in Health Care*, 2017; 56(4): 244-59. doi: 10.1080/00981389.2016.1265635.
- Shen BJ, Gau JT. Influence of Depression and Hostility on Exercise Tolerance and Improvement in Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Behav Med*, 2017; 24(2): 312-20. doi: 10.1007/s12529-016-9598-z.
- Murdock KW, Leroy AS, Fagundes CP. Trait hostility and cortisol sensitivity following a stressor: The moderating role of stress-induced heart rate variability. *Psychoneuroendocrinology*, 2017; 75222-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.014.
- Koenig J, Kemp AH, Feeling NR, et al. Resting state vagal tone in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016; 6418-26. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.002.
- Moncrieff AE, Llabre MM, Gallo LC, et al. Hostility and quality of life among Hispanics/Latinos in the HCHS/SOL Sociocultural Ancillary Study. *Psychology & Health*, 2016; 31(11): 1342-58. doi: 10.1080/08870446.2016.1208820.
- Machulsky NF, Gagliardi J, Fabre B, et al. Matrix metalloproteinases and psychosocial factors in acute coronary syndrome patients. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 63102-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.015
- Kim D, Kubzansky LD, Baccarelli A, et al. Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study. *Bmi Open*, 2016; 6(1). doi: 10.1136/bmjopen-2015-009790.
- Kachur S, Menezes AR, De Schutter A, et al. Significance of Comorbid Psychological Stress and Depression on Outcomes After Cardiac Rehabilitation. *American Journal of Medicine*, 2016; 129(12): 1316-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.006.
- Dillon KH, Allan NP, Coughle JR, et al. Measuring Hostile Interpretation Bias: The WSAP-Hostility Scale. *Assessment*, 2016; 23(6): 707-19. doi: 10.1177/1073191115599052.
- Akimova EV, et al. Associations between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25-64 year old men. *Terapevticheskij arkhiv*. 2017; 89(1): 28-31. Russian (Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., et al. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25-64 лет. *Терапевтический архив*, 2017; 89(1): 28-31). doi: 10.17116/terarkh201789128-31.
- Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, et al. An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female population aged 25-64 years in Novosibirsk. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(1): 16-21. Russian (Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., и др. Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25-64 лет в Новосибирске. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2016; 8(1): 16-21) DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-16-21.
- Senatorova OV, Akimova EV, Gafarov VV, et al. The relationships between psychosocial and genetic risk factors for cardiovascular diseases (part I). *Siberian Medical Journal*, 2016; 31(1): 6-11. Russian (Сенаторова О. В., Акимова Е. В., Гафаров В. В., и др. К вопросу об изучении психосоциальных и генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (часть 1). *Сибирский медицинский журнал*, 2016; 31(1): 6-11).
- Balog P, Falger PR, Szabo G, et al. Are Vital Exhaustion and Depression Independent Risk Factors for Cardiovascular Disease Morbidity? *Health Psychol*, 2017. doi: 10.1037/hea0000495
- Cohen R, Bavishi C, Haider S, et al. Meta-Analysis of Relation of Vital Exhaustion to Cardiovascular Disease Events. *The American journal of cardiology*, 2017; 119(8): 1211-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.009.
- Frestad D, Prescott E. Vital Exhaustion and Coronary Heart Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*, 2017; 79(3): 260-72. doi: 10.1097/psy.0000000000000423.
- Zhang M, Shi YK, Yang YF, et al. Burnout is associated with poor recovery of physical performance and low quality of life in patients after their first episode of acute coronary syndrome: A hospital-based prospective cohort study. *International Journal of Cardiology*, 2017; 227503-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.114.
- Rafael B, Simon A, Drotos G, et al. Vital exhaustion and anxiety are related to subjective quality of life in patients with acute myocardial infarct before cardiac rehabilitation. *Journal of Clinical Nursing*, 2014; 23(19-20): 2864-73. doi: 10.1111/jocn.12563.
- Rozanski A, Cohen R. From Vitality to Vital Exhaustion and Other States of "Tense Tiredness": A New Biopsychosocial Risk Domain. *Psychosom Med*, 2017; 79(3): 256-9. doi: 10.1097/psy.0000000000000452.
- Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal*, 2015; 36(22): 1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehv027.
- Luepker RV, Schulz SC. Vital exhaustion: ready for prime time? *European Heart Journal*, 2015; 36(22): 1361-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehv065.

КАСКАДНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ФОРМЫ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шахтшнейдер Е. В.^{1,2}, Иванощук Д. Е.^{1,2,3}, Макаренкова К. В.¹, Орлов П. С.^{1,2,3}, Тимошенко О. В.¹, Бажан С. С.¹, Никитин Ю. П.¹, Воевода М. И.^{1,2,3}

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 178–179

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>

Ключевые слова: каскадный генетический скрининг, семейная гиперхолестеринемия, ген рецепторов липопротеинов низкой плотности.

¹ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск; ²ФГАУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ³ФГБУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Шахтшнейдер Е. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, с.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, Иванощук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, м.н.с. центра нейробиологии и нейрогенетики мозга, Макаренкова К. В. — к.м.н., н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований

терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, м.н.с. центра нейробиологии и нейрогенетики мозга, Тимошенко О. В. — аспирант по специальности “кардиология” лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Бажан С. С. — к.м.н., с.н.с. научно-инновационного отдела, Никитин Ю. П. — академик РАН, д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, зав. лабораторией молекулярной генетики человека.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 2117409@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин сыворотки, СГ — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LDLR — ген рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 19.04.2017

Рецензия получена 08.05.2017

Принята к публикации 15.05.2017

CASCADE GENETIC SCREENING IN DIAGNOSTICS OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: CLINICAL CASE

Shakhtshneider E. V.^{1,2}, Ivanoshchuk D. E.^{1,2,3}, Makarenkova K. V.¹, Orlov P. S.^{1,2,3}, Timoshchenko O. V.¹, Bazhan S. S.¹, Nikitin Yu. P.¹, Voevoda M. I.^{1,2,3}

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 178–179

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>

Key words: cascade genetic screening, familial hypercholesterolemia, gene of low density lipoproteins receptor.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk; ²Novosibirsk State University, Novosibirsk; ³Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russia.

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — заболевание, обусловленное группой генетических дефектов (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), приводящих к снижению скорости удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и выраженному повышению концентрации холестерина в крови.

Каскадный генетический скрининг — поэтапная идентификация пациентов с СГ. На первом этапе проводится скрининг для определения повышенного уровня ОХС; далее у пациента с гиперхолестеринемией проводится сбор семейного анамнеза и анализ клинических проявлений. В случае диагноза СГ по клиническим критериям назначается молекулярно-генетическое исследование. Каскадный скрининг включает определение содержания липидов у всех родственников пробанда первой линии родства. После подтверждения молекулярно-генетическими методами СГ у пробанда проводят генетический скрининг его родственников [1].

Пациент П01 (43 года), 2012г. Жалоб не предъявляет. В анамнезе с подросткового возраста артериальная гипертензия 2 ст., на гипотензивной терапии достигнуты целевые значения АД. С 2011г клиническая картина стенокардии напряжения. 28.11.2011 перенес инфаркт миокарда. Семейный анамнез: отец пациента перенес ОИМ в 45 лет, смерть от неизвестной причины в 53 года; у трех родных братьев отца пациента в анамнезе перенесенные ОИМ в возрасте 50-53 лет. У старшего брата пациента (53 г.) — гиперхолестеринемия, ИБС (рис. 1).

При осмотре неравномерное утолщение ахилловых сухожилий обеих ног до 1,7 см.

Лабораторные данные: ОХС 11,5 ммоль/л; ТГ 1,08 ммоль/л; ХС-ЛВП 0,89 ммоль/л; ХС-ЛНП 10,12 ммоль/л.

Эхокардиограмма: сократительная способность миокарда ЛЖ не снижена (фракция выброса 65%). Достоверных зон нарушения локальной сократимо-

сти не выявлено. Стенки аорты уплотнены. Очаговый фиброз створок аортального клапана.

Коронароангиография: стеноз средней трети передней нисходящей артерии (ПНА) — 99%, стеноз средней трети огибающей артерии (ОА) — 98%. Проведено стентирование ПНА и ОА.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (2016): комплекс интима-медиа слева 1,22 мм, справа 0,6 мм; атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии слева 21%, справа 30%.

Диагноз: Семейная гиперхолестеринемия, определенная (голландские критерии — 31 балл; по S. Vroome — определенный диагноз). ИБС. ПИКС (2011г). ЧТКА со стентированием ПКА и ОА (2012). Атеросклероз аорты и сонных артерий. Гипертоническая болезнь III ст., 2 степени, риск 4. ХСН I, ФК I (NYHA).

Лечение: гиполипидемическая диета, аторвастатин 80 мг, гипотензивная, антиагрегантная терапия.

ДНК-диагностика. У пробанда выполнено таргетное секвенирование кодирующих и не кодирующих районов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* на платформе GS Junior (Roche).

Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs879255191 (с.2389+5G>A) в гетерозиготном варианте в гене *LDLR*. Обнаруженный вариант был верифицирован прямым секвенированием по Сэнгеру. Данная замена находится в высококонсервативном динуклеотиде AG донорного сайта сплайсинга интрона 16. Для анализа функциональной значимости обнаруженной замены использовали программу SPANR (<http://tools.genes.toronto.edu/>). Согласно оценке SPANR, изменение вероятности включения экзонов в мРНК в разных тканях при наличии обнаруженного варианта составило -13,47 баллов, включение экзонов 14-16 в транскрипты гена будет снижено. Ранее rs879255191 была описана у больных СГ, в том числе в Российской Федерации [2]

Используя принцип каскадного скрининга, обследованы дочери пробанда (П02 возраст 8 лет, П03 возраст 7 лет, П04 возраст 7 лет). ОХС составил для П02 — 6,6 ммоль/л, П03 — 6,6 ммоль/л, П04 — 4,2 ммоль/л; ХС-ЛНП 4,69 ммоль/л, 4,28 ммоль/л и 2,17 ммоль/л, соответственно. Выполнена ДНК диагностика: rs879255191 в гете-

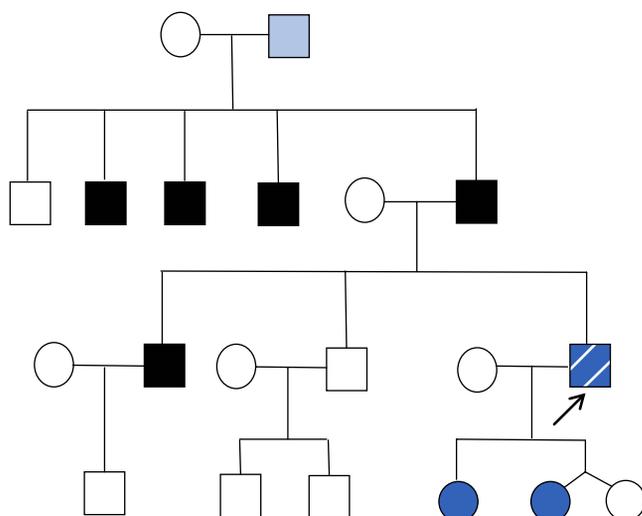


Рис. 1. Родословная семьи пациента П01.

■ — пробанд с СГ, носитель варианта G/A rs879255191; ● — дочери пробанда с гиперхолестеринемией, носители варианта G/A rs879255191; ■ — родственники мужского пола, перенесшие инфаркт миокарда в возрасте до 53 лет; ■ — дед пробанда погиб на фронте в возрасте до 45 лет.

розиготной форме выявлена у П02 и П03, и не обнаружена у П04.

Текущий статус пациента П01, 2017г. На фоне терапии аторвастатином 80 мг: ОХС 5,6 ммоль/л, ХС-ЛПН 4,2 ммоль/л, АЛТ 19 ммоль/л, КФК 210-360 ммоль/л. Несмотря на снижение уровня ХС-ЛНП на 58,5%, его значения значительно выше 1,8 ммоль/л. Пациенту необходимо дополнительно назначить эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб) для достижения целевого ХС-ЛНП.

Заключение

Для верификации фенотипа СГ оптимально использовать принцип каскадного генетического скрининга. В случае семейного анамнеза СГ или раннего развития ИБС, ОХС определяется у членов семьи пробанда, начиная с возраста 2 лет [3]. Независимо от генетического тестирования, все семьи с СГ требуют постоянного наблюдения и целенаправленного клинического обследования для выявления родственников из группы риска.

Литература

- Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, et al. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in General Practice Using Clinical Diagnostic Criteria or Genetic Testing as Part of Cascade Genetic Screening. *Community Genet* 2008; 11:26–35.
- Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh* 2009; 81(9):23-28.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* 2013; 34: 3478–3490.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Администрация Владимирской области
Департамент здравоохранения Владимирской области
ФБГУ ВПО “Владимирский государственный университет им. Столетовых”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

**I НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ “ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО”**

3-4 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в I Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов “Золотое кольцо”, которая состоится в г. Владимир, ул. Горького, д. 87 (Владимирский государственный университет).

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 25, ГБУЗ ВО “ГБ№4 г. Владимира”. **Елена Викторовна Кулибаба, к.м.н., главный кардиолог, г. Владимир.** Тел.: 89107785500. E-mail: kulibaba.e@yandex.ru

Регистрационную форму с отметкой “Золотое кольцо” необходимо выслать в Оргкомитет до **25 сентября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России
Министерство здравоохранения Республики Мордовия
ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Мордовское республиканское общество врачей-терапевтов
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28-29 ноября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Саранск, ул. Полежаева, дом 44, корпус 3 (Дворец культуры и искусств Мордовского государственного университета).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru
430005 Саранск, ул. Коммунистическая, 64. **Ермина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, председатель**

Мордовского республиканского общества врачей-терапевтов. Тел. моб.: 8 909 3276263, 8 (8342) 476885. E-mail: eeu61@mail.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 ноября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению мероприятий осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: www.cardioprogress.ru

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; второй и третий триместр беременности (подобная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходного тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. В случае необходимости нужно назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Использовать с осторожностью. Сердечная недостаточность. Использовать с осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходима регулярная информация содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Этнические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Кошелек. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемия. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуются сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустил, дантролен (внутривенное введение), грейфруит или грейфруитовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты 30 г/сут, гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулина), индукторы цитохрома CYP3A4, ингибиторы цитохрома CYP3A4, баклофен. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетракозактил, α-адреноблокаторы (празозин, альфузозин), доксазозин, тамсулозин, теразозин), амфостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид, **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕТИЛЬНОСТЬ:** Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Часты: Сомноленция, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, головная боль, депрессия, обмороч, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, иктерия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боли, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, лейкоцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипергликемия, периферическая нейропатия, гипертонус, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом), цитопенический или холестазический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экфолиативный дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. **Неучтенной частоты:** гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия. Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель («силикагель»). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский рынок компанией ООО «Сердивис»: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель («силикагель»). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. * Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10. **На правах рекламы.**

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах^{2,3}

ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП*

ДО
75% ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП
ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ²

ДО
94%

ПАЦИЕНТОВ
ДОСТИГАЕТ
ХС-ЛПНП < 1,8 ММОЛЬ/Л
(<70 МГ/ДЛ)²

РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ[†]

РЕГРЕСС
КОРОНАРНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У
64%

ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП³



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.² При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.³

- Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.¹

* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значении между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижались на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижались на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10 мг и 80 мг, розувастатин 5 мг и 40 мг или симвастатин 40 мг.²

† **GLAGOV дизайн исследования:** Репата назначалась взрослым с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПНП, триглицеридов, ЛП(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1 в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с переносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается целесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с **гомозиготной семейной гиперлипидемией** (тип IIIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аберзом ЛПНП).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперлипидемии.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; хроническая сердечная недостаточность; тяжелые аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком.

ПОДРОБНЕЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с **первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с **гомозиготной семейной гиперлипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперлипидемией:

Инфекции и инвазии: грипп, казофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; со стороны системы пищеварения: тошнота; со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани: боль в спине, артралгии; общие нарушения и реакции в месте введения препарата: реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома).

Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Не требуется коррекция доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь: ООО «Амджен» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж. Тел.: +7 (495) 745 04 78 Факс: +7 (499) 995 19 65



Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛУКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюкумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюкумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов и липопротеина (ЛП(а)), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшает соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/ аполипопротеина А1 (АпоА1).

Регистрационный номер: ЛП-003574

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (рег. номер ЛП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

AMGEN
Cardiovascular

ООО «Амджен»
Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

Репата
(эволюкумаб)