

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Предикторы краткосрочных осложнений  
тромбоэмболии легочной артерии  
высокого и промежуточного риска

Клинический портрет пациента с ФП в РФ  
Данные глобального регистра Glorix AF

Врач — лечит, а больной — лечится?  
Современные представления о приверженности  
к терапии пациентов с ИБС

Иерархия факторов риска

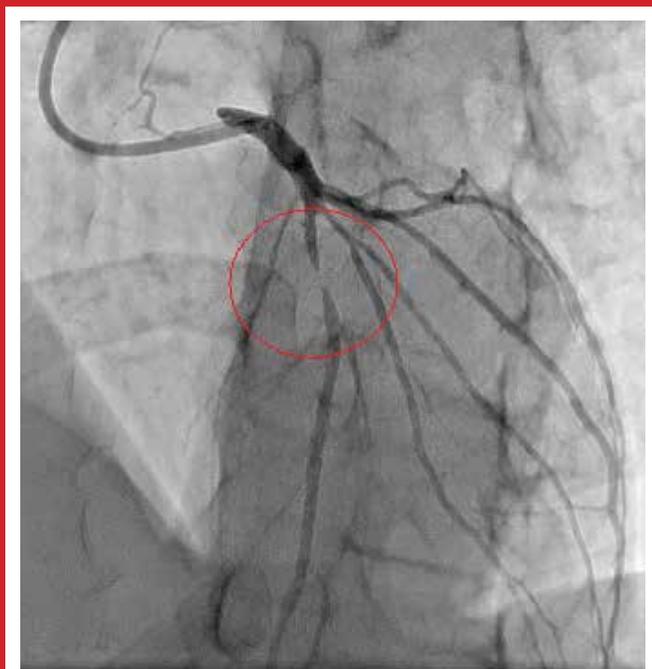
Связь потребления алкоголя с ССЗ  
и их факторами риска

Риск сахарного диабета и его ассоциации  
с социально-демографическими  
и поведенческими факторами риска  
в российской популяции

Социальный невроз в практике кардиолога

## В ФОКУСЕ:

Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистой патологии



**Рис. 6.** Ангиограмма пациента во время развития вазоспазма: на границе проксимальной и средней трети ПНА стеноз до 95%. См. на стр. 96.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

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

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



[www.scardio.ru](http://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](http://www.elibrary.ru)

Архив номеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

Правила публикации авторских материалов:  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

Прием статей в журнал:  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

Информация о подписке:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://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](mailto:partners@scardio.ru)

Отдел распространения Гусева А. Е.  
тел.: +7 (499) 324-22-34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 9 (149) 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)  
Галаявич А. С. (Казань)  
Карпов Р. С. (Томск)  
Карпов Ю. А. (Москва)  
Козиолова Н. А. (Пермь)  
Конради А. О. (Санкт-Петербург)  
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)  
Стефан Анкер (Германия)  
Салим Беркинбаев (Казахстан)  
Владимир Габинский (США)  
Рихард Чешка (Чешская республика)  
Роберто Феррари (Италия)  
Жан Шарль Фрушар (Франция)  
Владимир Коваленко (Украина)  
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Таратухин Е. О. (Москва)

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](mailto: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](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.epub.ru](http://www.russjcardiol.epub.ru)

**Subscription:** [www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://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](mailto:partners@scardio.ru)

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

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva V. Yu.

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 9 (149) 2017

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

## ASSOCIATE EDITORS

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

*Lopatin Yu. M.* (Volgograd)  
*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)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

## SENIOR EDITOR

*Morozova E. Yu.*

## EXECUTIVE SECRETARY

*Taratukhin E. O.*

## MANAGING EDITORS

*Rodionova Yu. V.*  
*Ryzhova E. V.*

## 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)

*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)  
*Libis R. A.* (Orenburg)  
*Nedogoda S. V.* (Volgograd)  
*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)

## 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)

*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)

## Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

## Publisher:

Silicea-Poligraf  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
<b>НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>CLINICAL MEDICINE NEWS</b>
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
<i>Кочмарева Е. А., Кокорин В. А., Волкова А. Л., Гордеев И. Г., Велиев С. Н., Гудкова И. А.</i> Предикторы краткосрочных осложнений тромбозмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска	7	<i>Kochmareva E. A., Kokorin V. A., Volkova A. L., Gordeev I. G., Veliev S. N., Gudkova I. A.</i> Predictors of short term outcomes in high and moderate risk pulmonary thromboembolism
<i>Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Индукаева Е. В., Кулакова Н. В., Либис Р. А., Недогода С. В., Ротарь О. П., Толпаров Г. В., Трубачева И. А., Черных Т. М., Шабунова А. А., Бойцов С. А.</i> от имени участников исследования ЭССЕ-РФ Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ	13	<i>Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Deev A. D., Belova O. A., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu. V., Indukaeva E. V., Kulakova N. V., Libis R. A., Nedogoda S. V., Rotar O. P., Tolparov G. V., Trubacheva I. A., Chernykh T. M., Shabunova A. A., Boytsov S. A.</i> on behalf of the ESSE-RF study workgroup Diabetes risk and associations with demographic and behavioral factors in russian population: data from the ESSE-RF study
<i>Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Сумин М. Н., Чумакова Г. А., Lip G. Y. H., Huisman M. V., Rothman K. J.</i> Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF	21	<i>Shlyakhto E. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziolova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N., Protasov K. V., Sumin M. N., Chumakova G. A., Lip G. Y. H., Huisman M. V., Rothman K. J.</i> Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry Gloria AF
<i>Таратухин Е. О.</i> Иерархия факторов риска	28	<i>Taratukhin E. O.</i> Risk factors hierarchy
<i>Петрова М. М., Прокопенко С. В., Еремина О. В., Можейко Е. Ю., Каскаева Д. С., Ганкин М. И.</i> Состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования	34	<i>Petrova M. M., Prokopenko S. V., Eremina O. V., Mozheiko E. Yu., Kaskaeva D. S., Gankin M. I.</i> Cerebral circulation and cognitive status of coronary heart disease patients after bypass surgery
<i>Митрофанова Л. Б., Горшков А. Н., Коновалов П. В., Крылова Ю. С., Полякова В. О., Кветной И. М.</i> Телоциты в сино-атриальном узле человека. Морфологическое доказательство пейсмекерной активности клеток и возможности проводить электрический импульс	42	<i>Mitrofanova L. B., Gorshkov A. N., Kononov P. V., Krylova Yu. S., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.</i> Sino-atrial node telocytes in the human heart. Morphological evidence for pacemaking and conduction properties
<i>Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш.</i> Клинические и гемодинамические особенности венозного кровообращения нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией	50	<i>Baev V. M., Samsonova O. A., Agafonova T. Yu., Dusakova R. Sh.</i> Clinical and hemodynamic specifics of lower extremities venous circulation in young women with idiopathic systemic hypotension
<i>Ахмедова Э. Б., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.</i> Влияние соматической коморбидной патологии на течение ишемической болезни сердца	55	<i>Akhmedova E. B., Mardanov B. U., Mamedov M. N.</i> Influence of somatic comorbidity on the course of coronary heart disease
<i>Fontes A. M. G. G., Garner D. M., Amaral J. A. T. do, Abreu L. C. de, Raimundo R. D., Osório E. C., Valenti V. E.</i> Глобальные хаотические параметры variability ритма сердца во время музыкальной звуковой стимуляции	60	<i>Fontes A. M. G. G., Garner D. M., Amaral J. A. T. do, Abreu L. C. de, Raimundo R. D., Osório E. C., Valenti V. E.</i> Global chaotic parameters of heart rate variability during exposure to musical auditory stimulation

Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.  
Связь потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области)

65 Maksimov S. A., Danilchenko Ya. V., Tabakaev M. V., Mulerova T. A., Indukaeva E. V., Artamonova G. V.  
The relation of alcohol consumption with cardiovascular diseases and risk factors (ESSE-RF trial in Kemerovskaya oblast)

**МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ**

**OPINION ON A PROBLEM**

Таратухин Е. О.  
Социальный невроз в практике кардиолога

71 Taratukhin E. O.  
Social neurosis in cardiological practice

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

**CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Акимова А. В., Воронина В. П., Лерман О. В., Гайсенко О. В., Гомова Т. А., Ежов А. В., Куимов А. Д., Либис Р. А., Матюшин Г. В., Митрошина Т. Н., Нечаева Г. И., Резник И. И., Скибицкий В. В., Соколова Л. А., Чесникова А. И., Добрынина Н. В., Якушин С. С.  
Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты

75 Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Akimova A. V., Voronina V. P., Lerman O. V., Gaisenok O. V., Gomova T. A., Ezhov A. V., Kuimov A. D., Libis R. A., Matyushin G. V., Mitroshina T. N., Nechaeva G. I., Reznik I. I., Skibitsky V. V., Sokolova L. A., Chesnikova A. I., Dobrynina N. V., Yakushin S. S.  
Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results

Обрезан А. Г., Куликов Н. В.  
Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции

83 Obrezan A. G., Kulikov N. V.  
Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**CLINICAL CASE**

Лысенко М. А., Ванюков А. Е., Потешкина Н. Г., Суворов А. Ю., Самсонова И. В., Ковалевская Е. А.  
Вазоспазм как причина инфаркта миокарда 2 типа. Тактика ведения пациента за рамками рекомендаций

93 Lysenko M. A., Vanyukov A. E., Poteshkina N. G., Suvorov A. Yu., Samsonova I. V., Kovalevskaya E. A.  
Vasospasm as a cause of type 2 myocardial infarction. Tactics outside the guidelines

**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ**

**EXPERT CONSENSUS**

Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

99 The possibility of reducing cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**LITERATURE REVIEW**

Шайдюк О. Ю., Кудинова М. А., Таратухин Е. О., Ромашенко О. В.  
Врач — лечит, а больной — лечится? Современные представления о приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца

104 Shaydyuk O. Yu., Kudinova M. A., Taratukhin E. O., Romashenko O. V.  
Clinician — treats, and patient — being treated? Recent view on the treatment adherence in coronary heart disease setting

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

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

**Уважаемые читатели!**

Центральной темой этого номера Российского кардиологического журнала я сделал психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистой патологии. Проблема так называемых неинфекционных заболеваний занимает ведущее место в повестке дня основных мировых органов здравоохранения и, в первую очередь, Всемирной организации здравоохранения. Эти болезни имеют сложную, до конца не изученную этиологию, а их патогенез во многом обеспечивается типовыми, нормальными по своей природе физиологическими процессами, которые начинают играть роль патологическую — сначала на функциональном, затем на морфологическом уровне.

Современное представление о человеческом организме требует учёта его психологических аспектов наряду с соматическими. Более того, социокультурные факторы вносят существенный вклад в развитие неинфекционных заболеваний. Всё вместе это включено в биопсихосоциальные отношения, полностью понять устройство которых ещё предстоит. Однако уже сейчас ясно, что для решения многих ключевых проблем социокультурные и психологические факторы играют более важную роль, чем, собственно, работа с соматикой.

Вторая современная проблема, близкая первой, — индивидуализация подхода к больному. Она озвучивается уже много лет, и попытки её решения привели к появлению концепций персонализированной, прецизионной, пациент-центрированной медицины. Тем не менее, практическое и сущностное наполнение всех этих понятий далеко от завершённого.

В номер 9 журнала были подобраны статьи, с той или другой стороны освещающие биопсихосоциальные вопросы научных исследований в кардиологической практике, включая проблемы индивидуализации.

К ним относятся эпидемиологические работы — исследования Gloria AF, ЭССЕ-РФ, НИКЕЯ, — результаты которых заставляют задуматься о том, как работать непосредственно с пациентом, индивидуально, в первичной и вторичной профилактике. В номер вошла статья, посвящённая коморбидности, вопросам гипотензии (столь редко освещаемым



по сравнению с гипертензией), сложностям работы с больным, не вписывающимся в рамки рекомендаций — при вазоспастической стенокардии, а также по поиску более точных формулировок шкал риска при тромбоэмболии лёгочной артерии. Международная группа авторов изучала влияние музыки на параметры variability ритма сердца. Применение “необычных” методов лечения, включая музыкотерапию, всё больше занимает внимание исследователей. Это те методы, что влияют на психосоциальную “часть” больного. Со своей стороны, я предлагаю результаты междисциплинарного исследования факторов риска и психосоциальных аспектов ишемической болезни сердца. Наконец, статьи о когнитивной дисфункции после операции с искусственным кровообращением и о новых фундаментальных аспектах патогенеза хронической сердечной недостаточности замечательно иллюстрируют междисциплинарные границы на биопсихосоциальной оси.

Я надеюсь, что опубликованные в номере 9 Российского кардиологического журнала тексты найдут своих читателей — исследователей, чей живой интерес выходит за границы сугубо физиологического подхода: биомедицины, столь занимательной и разнообразной, но не включающей больного в повестку дня.

Доброго чтения!

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

**ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Опубликованы данные сравнения ценности маркера повреждения миокарда сMyC — миозин-связывающего протеина C, в сравнении с тропонинами. Kaier, et al. (2017) изучили 1954 пациентов с входящим диагнозом острого коронарного синдрома, из которых 17% в итоге был поставлен диагноз инфаркта миокарда. Средний уровень сMyC в момент госпитализации был значительно и значимо выше у тех, кому впоследствии был выставлен диагноз ИМ: 237 пг/мл vs 13 пг/мл ( $p < 0,001$ ). Дискриминантная сила была выше, чем у тропонина I и сопоставима с высокочувствительными тропонинами T и I. У нового маркера было преимущество перед высокочувствительным тропонином T в первые 3 часа от момента начала болевого синдрома, а кроме того, преимущество в прогнозировании смерти в следующие 3 года.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Насколько на самом деле распространён синдром укороченного QT? Европейские авторы, Providencia, et al. (2017) провели исследование этого феномена ЭКГ в популяции 14662 молодых участников протокола SCD-SOS. Они применяли разные формулы расчёта скорректированного QT (QTc). Обнаружено, что разные формулы (Bazett, Fridericia, Hodges, Framingham) дают ошибку около 10%. Реальная распространённость QTc  $\leq 330$  мс была 0,07%, тогда как перечисленные формулы позволяли получить её на уровне, соответственно, 0,08%, 0,08%, 0,06% и 0,11%.

(По данным: *Heart*, 2017)

Международная группа авторов провела сопоставление стентов из ультратонкой проволоки покрытых и не покрытых сиролимусом без полимерного носителя. Первичной конечной точкой была реваскуляризация целевого поражения. К 9 месяцам наблюдения пациентов обнаружены преимущества покрытых стентов в сравнении с их непокрытыми аналогами. Частота первичной конечной точки 1,4% vs 4,6% ( $p = 0,005$ ). Также реже были MACE. Значимых отличий в частоте кровотечений не было.

(По данным: *Catheter Cardiovasc Interv.*, 2017)

Показана роль галектина-3 в оценке состояния взрослых больных с врождёнными пороками сердца. Vaggen, et al. (2017) исследовали амбулаторно 602 пациента в период с 2011 по 2013гг. Показана положительная корреляция уровня галектина-3 с возрастом, числом принимаемых кардиологических препаратов, функциональным классом по NYHA, отсутствием синусового ритма, недостаточностью кровообращения и уровнем NT-proBNP. В течение 4,4 лет наблюдения первичная конечная точка была зафиксирована у 195 пациентов. С её развитием был значимо ассоциирован уровень галектина-3, однако связь также зависела от уровня NT-proBNP. Авторы добавляют, что галектин-3 имеет прогностическую значимость,

однако пока его ценность на фоне уже принятого маркера NT-proBNP недостаточно высока.

(По данным: *Heart*, 2017)

Авторы Kalkman, et al. (2017) рассматривали риски интенсивной гипотензивной терапии в регистре 14 тыс. пациентов с пулом величин систолического АД в количестве около 200 тыс. Наблюдение длилось 3,3 года. Сердечно-сосудистые события развились у 7,3% пациентов, а 3,7% умерли. При рассмотрении условных групп по обычному и интенсивному снижению АД (соответственно, целевое систолическое АД  $< 140$  и  $< 120$  мм рт.ст.) обнаружена сходная J-кривая с надиром непосредственно около целевого значения. Авторы отмечают, что пациенты с наиболее низким систолическим АД были старше, имели более высокий индекс массы тела, чаще имели диабет и сердечно-сосудистые события. Вывод состоит в том, что на частоту событий и смерти влияет не низкое АД как таковое; нужны рандомизированные исследования стратегий гипотензивной терапии.

(По данным: *Circulation*, 2017)

Международная группа авторов, Zhao, et al. (2017) изучала различия в работе с факторами риска ишемической болезни сердца в зависимости от половых и демографических данных пациентов. В странах Европы, Азии, Среднего Востока они включили данные 10112 пациентов (29% женщин). Показано, что в сравнении с мужчинами у женщин реже достигался целевой уровень холестерина (отношение шансов, ОШ=0,5), холестерина липопротеидов низкой плотности (ОШ=0,57) и глюкозы (ОШ=0,78). Также они реже становились физически более активны (ОШ=0,74) и справлялись с ожирением (ОШ=0,82). Напротив, АД женщины контролировали лучше (ОШ=1,93). Различия были менее выражены в Европе, чем в Азии. В то же время, в целом женщины реже достигали целей по модификации образа жизни, но в Азии чаще, чем в Европе и на Среднем Востоке.

(По данным: *Heart*, 2017)

Китайско-американская группа исследователей, Nan, et al. (2017), обратилась к генетически детерминированной склонности к употреблению кофе. Изучено 8 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с повышенным потреблением кофе. Участники исследования были распределены в группы низко- и высокожирной диеты. Обнаружено, что при низкожирной диете участники с высокой генетической склонностью к потреблению кофе имели более выраженное снижение показателя HOMA-IR. Авторы заключают, что при такой наследственной особенности имеется больше шансов улучшить чувствительность к инсулину при следовании низкожирной диете.

(По данным: *Am J Clin Nutr.*, 2017)

## ПРЕДИКТОРЫ КРАТКОСРОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЫСОКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

Кочмарева Е. А.<sup>1</sup>, Кокорин В. А.<sup>1</sup>, Волкова А. Л.<sup>2</sup>, Гордеев И. Г.<sup>1</sup>, Велиев С. Н.<sup>3</sup>, Гудкова И. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Изучить клинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные предикторы краткосрочных осложнений тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

**Материал и методы.** В исследование включено 136 пациентов высокого и промежуточного риска с ТЭЛА, подтвержденной по данным МСКТ. Конечными точками являлись: обструктивный шок, фатальный рецидив, летальный исход, потребность в реанимационных мероприятиях, неотложном тромболизисе или гемодинамической поддержке. Период наблюдения составлял 30 дней. Пациенты были распределены на группы осложненного (n=44) и неосложненного (n=92) течения.

**Результаты.** Предикторами неблагоприятного течения ТЭЛА являлись: наличие хронической сердечной недостаточности II стадии (p=0,02), сахарного диабета (СД) 2 типа (p=0,00001), фибрилляции предсердий (p=0,001), постоянного фактора риска ВТЭ (p=0,002), синкопе (p=0,02), положительный тест на сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) (p=0,00001), положительный тест на тропонин I (p=0,02), ЧСС  $\geq 110$  уд./мин (p=0,002), систолическое АД  $\leq 100$  мм рт.ст. (p=0,00001), клиренс креатинина  $\leq 70$  мл/мин (p=0,0008). Методом логистической регрессии отобрана комбинация с наиболее высокой прогностической значимостью, включающая ЧСС  $\geq 110$  уд./мин, АД  $\leq 100$  мм рт.ст., положительный тест на сБСЖК и наличие СД. На основании коэффициентов логистической регрессии разработана предикторная шкала, названная ROCKy (Risk Of Complications), включающая следующие показатели: ЧСС  $\geq 110$  уд./мин (1,5 балла), АД  $\leq 100$  мм рт.ст. (2,5 балла), положительный тест на сБСЖК (2 балла), СД 2 типа (2,5 балла). Определено пороговое значение для прогнозирования комбинированной конечной точки  $\geq 2,5$  (Se 84%, Sp 75%), обструктивного шока  $\geq 3,5$  (Se 83%, Sp 83%) и летального исхода в течение 30 дней  $\geq 4,5$  (Se 79%, Sp 82%). Сочетание  $\geq 2,5$  баллов по шкале ROCKy и наличие ЭхоКГ-признаков дисфункции правого желудочка оказалось более эффективным, чем алгоритм Европейского общества кардиологов (2014г) в исследуемой популяции гемодинамически стабильных пациентов в отношении обструктивного шока, фатального рецидива ТЭЛА, летального исхода и комбинированной конечной точки.

**Заключение.** Разработанная предикторная шкала ROCKy продемонстрировала высокую эффективность в отношении прогнозирования осложнений среди гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА и может быть рекомендована к дальнейшему изучению и применению в клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 7–12  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, стратификация риска, дисфункция правого желудочка, предикторы неблагоприятного исхода, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, прогностическая шкала.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, Москва; <sup>3</sup>ООО НПО "БиоТест", Новосибирск, Россия.

Кочмарева Е. А. — старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Кокорин В. А.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Волкова А. Л. — врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации № 9, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Велиев С. Н. — директор, Гудкова И. А. — к.х.н., с.н.с.

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

сБСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, сердечная фракция, ВРЛИ — высокий риск летального исхода, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, КК — клиренс креатинина, КОП — коэффициент отрицательного правдоподобия, КПП — коэффициент положительного правдоподобия, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПЗ — негативная предикторная значимость, ОР — относительный риск, ПЖ — правый желудочек, ППЗ — позитивная предикторная значимость, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛ — тромболизис, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование сосудов, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШИ — шок-индекс, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — area under curve (площадь под ROC-кривой), Se — sensitivity (чувствительность), Sp — specificity (специфичность).

Рукопись получена 08.07.2017  
 Рецензия получена 29.08.2017  
 Принята к публикации 01.09.2017

## PREDICTORS OF SHORT TERM OUTCOMES IN HIGH AND MODERATE RISK PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Kochmareva E. A.<sup>1</sup>, Kokorin V. A.<sup>1</sup>, Volkova A. L.<sup>2</sup>, Gordeev I. G.<sup>1</sup>, Veliev S. N.<sup>3</sup>, Gudkova I. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To investigate on the clinical, anamnestic and laboratory-instrumental predictors of short term outcomes development in pulmonary thromboembolism (PTE).

**Material and methods.** To the study, 136 patients included with the high and intermediate risk PTE confirmed by multispiral computed tomography. The endpoints were obstructive shock, fatal relapse, fatal outcome, necessity of resuscitation, urgent thrombolysis and hemodynamic support. Follow-up lasted for 30 days. Patients were selected to groups of complicated (n=44) and non-complicated (n=92) course.

**Results.** The predictors of adverse course of PTE were chronic heart failure of II stage (p=0,02), diabetes type 2 (p=0,00001), atrial fibrillation (p=0,001), permanent risk factor for PTE (p=0,002), syncope (p=0,02), positive test for the fatty acid binding cardiac protein (cFABP) (p=0,00001), troponin I positive test (p=0,02), heart rate  $\geq 110$  bpm (p=0,002), systolic BP  $\leq 100$  mmHg

(p=0,00001), creatinine clearance  $\leq 70$  mL/min (p=0,0008). By the method of logistic regression a combination selected showing most predictive power, that includes heart rate  $\geq 110$  bpm, BP  $\leq 100$  mmHg, positive cFABP and diabetes. Upon the logistic regression coefficients the prediction score was formulated, named ROCKy (Risk of Complications) that includes heart rate  $\geq 110$  bpm (1,5 points), BP  $\leq 100$  mmHg (2,5 pts), positive cFABP test (2 pts), diabetes type 2 (2,5 pts). The threshold estimated for prediction of combination endpoint  $\geq 2,5$  (Se 84%, Sp 75%), obstructive shock  $\geq 3,5$  (Se 83%, Sp 83%) and fatal outcome within 30 days  $\geq 4,5$  (Se 79%, Sp 82%). Combination of  $\geq 2,5$  points by ROCKy and presence of echocardiographical signs of the right ventricle dysfunction showed more efficacy than the algorithm of European Society of Cardiology (2014) in the studied population of hemodynamically stable patients, for the obstructive shock, fatal relapse of PTE, fatal outcome and combination endpoint.

**Conclusion.** The ROCky scale has demonstrated high efficacy in prediction of complications among hemodynamically stable patients and can be recommended for further investigation and implementation into clinical practice.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 7–12**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) продолжает занимать одно из первых мест среди сердечно-сосудистых заболеваний по частоте встречаемости и уровню летальности [1]. Внедрение алгоритма выбора тактики ведения на основании стратификации риска, предложенного экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2014г), является значительным шагом на пути к снижению летальности у больных ТЭЛА. Наибольшие затруднения при принятии терапевтических решений вызывает группа промежуточного риска летального исхода, включающая в себя гемодинамически стабильных пациентов с признаками дисфункции и/или повреждения правого желудочка (ПЖ). У больных с сочетанием признаков дисфункции и повреждения ПЖ (группа промежуточно-высокого риска) летальность достигает 15%, преимущественно, за счет развивающегося позднее обструктивного шока или рецидивирования тромбоэмболии. Для идентификации пациентов промежуточно-высокого риска рекомендуется проведение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) или КТ и определение лабораторных маркеров — сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (МНУП), а тактика их ведения продолжает обсуждаться [2]. В изученных источниках пороговые значения биомаркеров и используемые ЭхоКГ показатели дисфункции ПЖ сильно варьируют, а популяции исследуемых больных неоднородны, что затрудняет их сравнение [3]. По мнению Jimenez D, et al. (2016), в настоящее время не существует прогностической модели, которая бы позволяла с высокой точностью выявлять пациентов промежуточно-высокого риска и могла бы стать основанием для выбора метода лечения [4]. Таким образом, создание эффективной и удобной в применении модели прогнозирования краткосрочных осложнений ТЭЛА представляется чрезвычайно актуальной задачей.

### Материал и методы

В исследование были включены 136 пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска летального исхода, поступившие в стационар ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период 01.09.2013г по 01.06.2016г, из них 51 мужчина (37,5%) и 85 женщин (62,5%), в возрасте  $67 \pm 16$  лет ( $M \pm SD$ ). Диагноз ТЭЛА был подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастиро-

**Key words:** pulmonary embolism, risk stratification, right ventricle dysfunction, adverse outcomes predictors, cardiac protein binding fatty acids, prediction score.

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; <sup>2</sup>O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow; <sup>3</sup>LLC "BioTest", Novosibirsk, Russia.

ванием легочной артерии (ЛА). Пациенты были классифицированы как высокого или промежуточного риска по наличию инструментальных или лабораторных признаков дисфункции ПЖ и/или соответствовали III-V классу по шкале PESI. В качестве ЭхоКГ критериев дисфункции ПЖ использовалось сочетание увеличения конечно-диастолического размера (КДР) ПЖ более 30 мм и повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт.ст. Критериями исключения являлись: наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) резистентной к терапии, злокачественных новообразований с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 месяцев, перенесенного в течение последних 30 дней инфаркта миокарда (ИМ), тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина (КК) ниже 15 мл/мин, активность аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы более трёх верхних границ нормы), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 20%.

При поступлении проводилась оценка показателей гемодинамики (уровень систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), сопутствующих заболеваний, приступов синкопе, выполнялось ЭхоКГ исследование, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей, МСКТ с контрастированием ЛА, оценивался шок-индекс (ШИ) и производился подсчет баллов по прогностическим шкалам PESI, BOVA и FAST. Определение уровня МНУП выполнялось количественным методом с помощью экспресс-анализатора Triage MeterPro (Biosite, США) с референтными значениями 0-100 пг/мл, тропонина I — количественным иммунологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), диагностически значимая концентрация 0,2 нг/мл, сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), — качественным иммунохроматографическим методом с использованием набора реагентов КардиоБСЖК (НПО БиоТест, Новосибирск, РФ) с диагностическим порогом 10 нг/мл. Также проводилось определение уровня креатинина сыворотки крови с расчетом КК по формуле Кокрофта-Голта.

Пациенты были ретроспективно распределены на группы осложненного (n=44) и неосложненного течения (n=92) заболевания. За осложненное течение

Таблица 1

## Предикторы неблагоприятного течения ТЭЛА

Параметр	Группа осложненного течения	Группа неосложненного течения	ОР	ДИ 95%	P	Se (%)	Sp (%)
ХСН 2А или Б ст.	22 (50%)	27 (29%)	1,8	1,1-2,9	0,02	50	71
ИМ в анамнезе	12 (27%)	8 (9%)	2,2	1,4-3,4	0,005	27	91
Постоянный фактор риска ВТЭ	34 (77%)	45 (49%)	2,5	1,3-4,6	0,002	77	51
ФП	17 (39%)	13 (14%)	2,2	1,4-3,5	0,001	39	86
СД	21 (48%)	9 (10%)	3,2	2,1-5	0,00001	48	90
Синкопе	16 (36%)	18 (20%)	1,85	1,1-3,0	0,02	39	80
ЧСС $\geq 110$ в мин	19 (43%)	21 (23%)	2,3	1,3-3,8	0,002	50	77
ВРЛИ	20 (45,5%)	9 (10%)	3,1	2,0-4,7	0,00001	46	90
Систолическое АД $\leq 100$ мм рт.ст.	22 (50%)	8 (9%)	4,2	2,6-6,7	0,00001	55	91
Тропонин I $>0,2$ нг/мл	25 (68%)	39 (45%)	1,9	1,1-3,5	0,02	68	55
КК $\leq 70$ мл/мин	28 (64%)	40 (43%)	2,9	1,5-5,9	0,0008	78	55
Положительный тест на сБСЖК	38 (86%)	41 (45%)	4,6	2,1-10,1	0,00001	86	55

**Сокращения:** ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

принималось развитие обструктивного шока, рецидива ТЭЛА, потребность в реанимационных мероприятиях, гемодинамической поддержке, проведение неотложного тромболизиса и летальный исход от всех причин. Длительность наблюдения составляла 30 суток с момента поступления в стационар.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0, Microsoft Excel 10.0. Статистическая значимость различий признака в двух несвязанных совокупностях исследована с помощью непараметрического метода U-критерия Манна-Уитни. Частотный анализ качественных бинарных признаков проводился с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону, для малочисленных признаков использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Наличие ассоциации между признаком и неблагоприятным исходом оценивалось по коэффициенту корреляции  $r$  по методу Спирмана. Предикторная модель разработана с помощью метода мультивариантной логистической регрессии. Эффективность модели была исследована с помощью ROC-анализа. На основании коэффициентов логистической регрессии была создана балльная шкала, с помощью ROC-анализа выбраны оптимальные пороговые уровни отсечения для различных конечных точек. Статистическая значимость полученных уровней отсечения была проверена с помощью частотного анализа. Критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05.

### Результаты

Нестабильные показатели гемодинамики при поступлении отмечались у 29 больных (21%), которые

были отнесены к высокому риску летального исхода. У 107 больных (79%) риск был расценен как промежуточный. За период наблюдения летальный исход наступил у 25 пациентов (18%) — 10 (34%) пациентов из группы высокого риска и 15 (14%) — промежуточного риска. У 29 пациентов (21%) отмечено развитие обструктивного шока, 20 из них был проведен ТЛ (в 9 случаях ТЛ не проведен в связи с наличием абсолютных противопоказаний). Поддержка гемодинамики инотропными и/или вазопрессорными средствами потребовалась 28 пациентам (21%). В 11 случаях произошёл фатальный рецидив ТЭЛА.

Группы осложненного и неосложненного течения заболевания достоверно не различались по половому составу, возрасту, индексу массы тела ( $p > 0,05$ ). Достоверные различия между группами были выявлены по следующим качественным бинарным показателям (табл. 1): наличие ХСН 2А или 2Б стадии, перенесенный ранее ИМ, сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), постоянный фактор риска ВТЭ, синкопальное состояние, высокий риск летального исхода по алгоритму ЕОК (2014) при поступлении (ВРЛИ), положительный тест на сБСЖК, положительный тест на тропонин I ( $>0,2$  нг/мл). Также были выявлены достоверные различия по количественным показателям: ЧСС (109 (90-114) и 95 (90-108) уд./мин, соответственно;  $p=0,002$ ), уровень САД (100 (80-130) мм рт.ст. и 130 (115-140) мм рт.ст., соответственно;  $p=0,000009$ ); КК (52,5 (36,5-69) и 75 (42-101) мл/мин, соответственно;  $p=0,005$ ). Для количественных переменных (КК, САД, ЧСС) методом сравнения межквартильных размахов в группах определены прогностически значимые пороговые уровни. С неблагоприятным исходом ассоциирована тахикардия с ЧСС  $\geq 110$  уд./мин, АД  $\leq 100$  мм рт.ст., КК  $\leq 70$  мл/мин.

Таблица 2

**Коэффициенты логистической регрессии компонентов новой прогностической модели**

Показатель	ВО	сБСЖК	СД	ЧСС ≥110 уд./мин	САД ≤100 мм рт.ст.
Коэффициент	4,15	-1,9	-2,7	-1,6	-2,5
Стандартная ошибка	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6
P	0,00001	0,006	0,0001	0,009	0,0001
Chi <sup>2</sup> по Вальду	28,7	7,8	16,7	7,0	15,8
P	0,0000	0,005	0,0000	0,008	0,0001
ОР	63,3	0,15	0,07	0,2	0,08

Таблица 3

**Прогностическая значимость шкалы ROCky в отношении осложнений ТЭЛА, обструктивного шока и летального исхода**

Показатель	Комбинированная конечная точка	Обструктивный шок	Летальный исход
Пороговое значение, баллы	≥2,5	≥3,5	≥4,5
Группа 1, n (% в группе)	37 (84%)	24 (83%)	15 (79%)
Группа 2, n (% в группе)	23 (25%)	16 (17%)	20 (18%)
ОР	6,7	9,7	10,2
ДИ 95%	3,2-13,9	4-23,6	3,6-28,6
p (по Пирсону)	0,00001	0,00001	0,00001
Se (%)	84	83	79
Sp (%)	75	83	82
r по Спирману	0,56	0,59	0,485
P	0,0000001	0,0000001	0,0000001

Таблица 4

**Сравнительный анализ показателя AUC различных прогностических моделей**

Конечная точка	BOVA	PESI	ШИ	FAST	ROCky
Комбинированная конечная точка	0,76	0,80	0,82	0,83	0,89
Обструктивный шок	0,77	0,68	0,81	0,79	0,83
Летальный исход	0,79	0,8	0,86	0,86	0,92

Выявлена корреляционная связь между наличием ХСН и тремя анамнестическими показателями (ИМ, СД, ФП:  $r=0,29$ ,  $p=0,00006$ ;  $r=0,19$ ,  $p=0,025$ ;  $r=0,34$ ,  $p=0,00005$ , соответственно), в связи с чем ХСН было решено не рассматривать как независимый предиктор осложнений.

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была отобрана комбинация факторов риска, имеющая наибольшую прогностическую значимость: положительный тест на сБСЖК, ЧСС ≥110 уд./мин, САД ≤100 мм рт.ст. и наличие СД 2 типа (табл. 2).

Критерий хи-квадрат данной модели составляет 71,5;  $p<0,00001$ . Процент правильных предсказаний модели составляет 84,6%, ОР 23,5. В соответствии с коэффициентами логистической регрессии была создана предикторная шкала ROCky (Risk Of Complications), удобная для быстрой калькуляции: положительный тест на сБСЖК =2 балла; наличие СД 2 типа =2,5 балла; ЧСС ≥110 уд./мин =1,5 балла; АД

≤100 мм рт.ст. =2,5 балла. С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения шкалы для различных конечных точек: для комбинированной конечной точки пороговое значение составило ≥2,5, для обструктивного шока ≥3,5, для летального исхода в течение 30 дней ≥4,5 баллов. Проведен частотный анализ в группах и оценена прогностическая значимость полученных пороговых значений (табл. 3).

Площадь под кривой (AUC) для комбинированной конечной точки, обструктивного шока и летального исхода составила 0,89; 0,83 и 0,92, соответственно, что позволяет расценивать предсказательную значимость модели как хорошую.

Проведен сравнительный ROC-анализ полученной предикторной модели со шкалами PESI, BOVA, FAST и ШИ в исследуемой популяции. Шкала ROCky имела самую большую площадь под ROC-кривой (AUC) в отношении всех конечных точек (табл. 4).

С помощью шкалы ROCky была проведена стратификация риска среди гемодинамически стабиль-

Таблица 5

## Сравнительный анализ эффективности нового алгоритма и действующего алгоритма ЕОК (2014)

Осложнение	Алгоритм ЕОК			Новый алгоритм		
	Группа 1 n=79	Группа 2 n=27	p	Группа 1 n=35	Группа 2 n=72	P
Количество осложнений	20 (26%)	4 (15%)	>0,05	19 (54%)	5 (7%)	0,0006
Летальный исход за 30 дней	20 (25%)	1 (4%)	0,01	11 (37%)	4 (6%)	0,00001
Обструктивный шок	9 (11%)	2 (7%)	>0,05	9(26%)	2 (3%)	0,0006
Фатальный рецидив	6 (8%)	1 (4%)	>0,05	6 (17%)	1 (1%)	0,005
Неотложный тромболизис	16 (21%)	5 (19%)	>0,05	10 (29%)	11 (15%)	>0,05
Потребность в гемодинамической поддержке	9 (11%)	0	>0,05	8 (23%)	1 (1%)	0,0005
Потребность в реанимационных мероприятиях	13 (16%)	0	0,02	9 (26%)	4 (6%)	0,009



Рис. 1. Усовершенствованный алгоритм стратификации риска и ведения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Сокращения: ПЖД — правожелудочковая дисфункция, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

ных пациентов в исследуемой популяции. Пациенты были распределены на группы промежуточно-высокого ( $n=35$ ) и промежуточно-низкого риска ( $n=72$ ) по шкале с пороговым значением  $\geq 2,5$  баллов. По результатам проведенного ROC-анализа показатель AUC данной шкалы составил 0,87, Se 79%, Sp 81%, позитивная предсказательная значимость (ППЗ) — 69%, негативная предсказательная значимость (НПЗ) — 93%, коэффициент положительного правдоподобия (КПП) — 4,2, коэффициент отрицательного правдоподобия (КОП) — 0,26, ОР 7,8 (ДИ 95% 3,2-19,2);  $p=0,00001$ ;  $r=0,53$ ,  $p=0,0000001$ .

Предложенная шкала может быть встроена в действующий алгоритм стратификации риска ЕОК (2014). Таким образом, алгоритм стратификации риска у больных ТЭЛА может выглядеть следующим образом (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ частоты различных осложнений в группах промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска, идентифицированных с помощью данного алгоритма и алгоритма ЕОК (2014) (табл. 5). Новый алгоритм имеет высокую эффективность в отношении прогнозирования летального исхода (6% и 31%,  $p=0,00001$ ), обструктивного шока (3% и 26%,  $p=0,0006$ ) и фатального

рецидива ТЭЛА (1% и 17%,  $p=0,005$ ), тогда как при использовании алгоритма ЕОК различия в группах по количеству осложнений (26% и 15%), частоты летального исхода (18% и 4%), обструктивного шока (12% и 7%), фатального рецидива (8% и 4%) не достигли уровня достоверности.

### Обсуждение

В рекомендациях ЕОК (2014г) в качестве конечной точки при разработке алгоритма стратификации риска используется показатель 30-дневной летальности. В эту группу не попадают пациенты с разрешившимся обструктивным шоком, хотя именно они являются кандидатами для продленного наблюдения и возможной реперфузионной терапии.

Уровень САД хорошо изучен как предиктор обструктивного шока: пациентам с артериальной гипотензией показано проведение реперфузионной терапии. Высокая прогностическая значимость синусовой тахикардии также отмечается многими авторами и входит в состав ряда прогностических моделей (BOVA, FAST, ШИ, PESI и др.). Встречающиеся в литературе пороговые значения находятся в диапазоне 100-110 уд./мин. Уровни САД и ЧСС были включены в предлагаемую нами прогностическую модель.

Синкопе, как предиктор неблагоприятного исхода, используется только в шкале FAST [5]. По нашим данным синкопальное состояние является слабым (ОР 1,85), но высокоспецифичным (80%) фактором риска развития осложнений.

Повышенный уровень тропонина I (при пороговом значении >0,2 нг/мл) показал довольно низкую прогностическую значимость (ОР осложнений 1,9), при этом полученная нами величина ОР для тропонина I оказалась несколько ниже, чем в других работах [6, 7].

Наличие постоянных факторов ВТЭ редко рассматривается при прогнозировании исхода ТЭЛА. Однако, в нашем исследовании данный показатель являлся значимым предиктором развития осложнений (ОР 2,5; Se 77%). Это, вероятно, объясняется тем, что среди постоянных факторов риска преобладают тяжелые хронические заболевания, снижающие кардиопульмональный резерв и/или продолжительность жизни (длительная иммобилизация, ХСН, неизлечимое онкологическое заболевание и др.), в то время как пациенты с идиопатической ВТЭ или наличием временных факторов риска в большинстве случаев моложе и не имеют серьезных сопутствующих заболеваний. В некоторых моделях (PESI, Женевская прогностическая модель, шкала Yamaki и др.) встречаются лишь отдельные факторы риска ВТЭ, такие как активное онкозаболевание или ХСН.

Среди анамнестических данных было выявлено влияние на прогноз перенесенного ИМ, наличия ХСН, СД 2 типа и фибрилляции предсердий. ХСН встречается во многих прогностических моделях (EMER, GPS, PESI и др.), однако нами она не была отнесена к предикторам ввиду ее связи с другими состояниями. Ассоциация ФП и перенесенного ИМ с неблагоприятным исходом ТЭЛА мало освещалась в литературе, в то время как данные состояния могут усугублять течение заболевания и способствовать развитию обструктивного шока. Влияние СД на развитие осложнений ТЭЛА может объясняться с позиций сопутствующего атеросклеротического процесса, развития дисфункции ЛЖ и снижения кардиореспираторного резерва [8, 9].

## Литература

- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (3): 370-72.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014; 35: 3033-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124: 2716-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177.
- Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016; 11 (1): 11-8. doi: 10.1007/s11739-015-1388-0.
- Lankeit M., Dellas C, Benz V, et al. The predictive value of heart-type fatty acid-binding protein is independent from symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132 (5): 543-7.
- Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung* 2015; 44 (4): 327-34. doi: 10.1016/j.hrtlung.2015.03.007.
- Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136 (4): 974-82. doi: 10.1378/chest.09-0608.
- Berghaus TM, Schwaiblmair M, von Scheidt W. Renal biomarkers and prognosis in acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98(16): 1185-6. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302298.
- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009) *Am J Med* 2014; 127 (829-839): e825.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193 (5): 639-51. doi: 10.1007/s00408-015-9752-4.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care* 2015; 30 (5): 1151. e1-7. doi: 10.1016/j.jccr.2015.05.026.

Из известных прогностических моделей только в шкале FAST используется определение уровня сБСЖК. В нашей работе данный биомаркер продемонстрировал высокую прогностическую значимость (ОР 4,6; Se 86%, Sp 55%), превосходящую таковую у тропонина I (ОР 1,9; Se 68%, Sp 55%). Преимущества БСЖК по сравнению с тропонином и МНУП были продемонстрированы в мета-анализах Bajaj A, et al. [6, 10, 11].

Выявлена ассоциация между функциональным состоянием почек, оцененным по клиренсу креатинина, и исходом ТЭЛА. Полученные результаты соответствуют представлениям об ишемическом повреждении почек при развитии гемодинамической перегрузки ПЖ и обструктивного шока [8].

Несмотря на то, что у большинства пациентов в нашем исследовании были выявлены те или иные ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ, в качестве монофакторного предиктора ни один из них не оказался прогностически значимым, что, возможно, связано с небольшим объемом выборки.

Разработанная нами шкала имеет высокую позитивную и негативную предсказательную значимость, особенно, в отношении прогнозирования развития обструктивного шока. Помимо этого, новая предикторная модель включает в себя лабораторный тест, выполняемый "у постели больного", а другие ее параметры однозначны и не зависят от оценивающего специалиста.

Необходимо отметить, что эффективность шкал FAST и BOVA, которые использовались для сравнения с моделью ROCky, могла быть немного снижена в связи с несоответствием пороговых концентраций тропонина и сБСЖК в нашем исследовании и оригинальных работах.

В заключение можно добавить, что разработанная нами прогностическая шкала ROCky при исследовании в данной популяции гемодинамически стабильных больных оказалась эффективнее в отношении предсказания осложнений ТЭЛА по сравнению с алгоритмом ЕОК (2014г), что позволяет рекомендовать ее к дальнейшему изучению в более крупных исследованиях и последующему применению в клинической практике.

## РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО АССОЦИИ С СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ

Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Белова О. А.<sup>2</sup>, Гринштейн Ю. И.<sup>3</sup>, Дупляков Д. В.<sup>4</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>5</sup>, Жернакова Ю. В.<sup>6</sup>, Индукаева Е. В.<sup>7</sup>, Кулакова Н. В.<sup>8</sup>, Либис Р. А.<sup>9</sup>, Недогода С. В.<sup>10</sup>, Ротарь О. П.<sup>11</sup>, Толпаров Г. В.<sup>12</sup>, Трубачева И. А.<sup>13</sup>, Черных Т. М.<sup>14</sup>, Шабунова А. А.<sup>15</sup>, Бойцов С. А.<sup>16</sup> от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

**Цель.** Оценить 10-летний риск потенциального развития сахарного диабета 2 типа (СД2) в российской популяции с помощью шкалы FINDRISC и изучить его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

**Материал и методы.** В работе использованы данные многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации: ЭССЕ-РФ). Всего было обследовано 21923 человек 25-64 лет, из которых у 1045 человек (мужчин — 3,76% и женщин — 5,39%) отмечался СД в анамнезе. В окончательный анализ включено 20878 лиц (8058 мужчин и 12820 женщин) без СД, которым определялся 10-летний риск развития СД2 с помощью шкалы FINDRISC (The FINnish Diabetes Risk Score). Уровень риска и вероятность развития СД2 оценивался по полученной сумме баллов на основании ответов на вопросы. Кроме того, анализировались ассоциации с образованием, семейным положением, местом жительства, достатком, а также статусом курения и потребления алкоголя.

**Результаты.** Порог высокого риска СД2 для нашей популяции составил  $\geq 12$  баллов, площадь под кривой (AUC) — 0,76, что соответствует хорошему качеству модели. Распространенность высокого риска по российским критериям составила 20,4%. Многофакторный анализ, продемонстрировал, что после коррекции по возрасту и региону высокий риск СД2 у мужчин ассоциируется с отказом от курения (отношение шансов (ОШ) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-1,58;  $p=0,0004$ ) и употреблением алкоголя (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,48-2,71;  $p=0,0001$ ), а у женщин с низким доходом, низким образовательным уровнем и у замужних.

**Заключение.** Средний уровень баллов по FINDRISC составил для всей популяции  $6,5 \pm 0,03$ , а абсолютный риск 5,3%. Выявлены ассоциации высокого риска СД2 ( $\geq 12$  баллов) с поведенческими факторами у мужчин и с социально-демографическими показателями у женщин.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 13–20**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-13-20>

**Ключевые слова:** ЭССЕ-РФ, распространенность, ассоциации, FINDRISC — The FINnish Diabetes Risk Score, поведенческие факторы, социально-демографические показатели.

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>4</sup>ФГБУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; <sup>6</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва; <sup>7</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; <sup>11</sup>ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ; <sup>13</sup>ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; <sup>15</sup>ФГБНУ Институт социально-экономического развития территорий РАН, Вологда, Россия.

Евстифеева С. Е.\* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Белова О. А. — главный врач, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО, Ефанов А. Ю. — к.м.н., зам. директора по лечебной работе, Жернакова Ю. В. — д.м.н., с.н.с. отдела координации и мониторинга научных программ, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии, Кулакова Н. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и инструментальной диагностики, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Ротарь О. П. — к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии, Толпаров Г. В. — врач-кардиолог, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, Шабунова А. А. — д.экон.н., профессор, зам. директора, Бойцов С. А. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., и.о. директора, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики.

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

### Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

**Москва:** Баланова Ю. А., Гомыранова Н. В., Имаева А. Э., Капустина А. В., Концевая А. В., Литинская О. А., Мамедов М. Н., Муромцева Г. А., Оганов Р. Г., Суворова Е. И., Худяков М. Б.; **Владивосток:** Мокшина М. В., Невзорова В. А., Родионова Л. В., Шестакова Н. В.; **Волгоград:** Ледеява А. А., Чумачек Е. В.; **Вологда:** Ильин В. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В.; **Воронеж:** Бабенко Н. И., Бондарцов Л. В., Фурменко Г. И.; **Иваново:** Романчук С. В., Шутимова Е. А.; **Красноярск:** Данилова Л. К., Евсюков А. А., Косинова А. А., Петрова М. М., Руф Р. Р., Топольская Н. В., Шабалин В. В.; **Оренбург:** Басырова И. Р., Лопина Е. А.; Самара: Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.; **Томск:** Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.; **Кемерово:** Артамонова Г. В., Барбараш О. Л., Виниченко Т. А., Данильченко Я. В., Мулерова Т. А., Максимов С. А., Табакаев М. В.

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, “Д” — диспансерный учет, ДИ — доверительный интервал, ESC — Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), ИМТ — индекс массы тела, EASD — Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes), IDF — Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation), NATION — Национальное всероссийское эпидемиологическое исследование распространенности СД 2 типа у взрослого населения РФ, НИЗ — неинфекционные заболевания, ОШ — отношение шансов, ОР — относительный риск, СД2 — сахарный диабет 2 тип, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, FINDRISC — The FINnish Diabetes Risk Score, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, б — баллы.

Рукопись получена 06.07.2017

Рецензия получена 04.09.2017

Принята к публикации 08.09.2017

## DIABETES RISK AND ASSOCIATIONS WITH DEMOGRAPHIC AND BEHAVIORAL FACTORS IN RUSSIAN POPULATION: DATA FROM THE ESSE-RF STUDY

Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Deev A. D.<sup>1</sup>, Belova O. A.<sup>2</sup>, Grinshtein Yu. I.<sup>3</sup>, Duplyakov D. V.<sup>4</sup>, Efanov A. Yu.<sup>5</sup>, Zhernakova Yu. V.<sup>6</sup>, Indukaeva E. V.<sup>7</sup>, Kulakova N. V.<sup>8</sup>, Libis R. A.<sup>9</sup>, Nedogoda S. V.<sup>10</sup>, Rotar O. P.<sup>11</sup>, Tolparov G. V.<sup>12</sup>, Trubacheva I. A.<sup>13</sup>, Chernykh T. M.<sup>14</sup>, Shabunova A. A.<sup>15</sup>, Boytsov S. A.<sup>1,6</sup> on behalf of the ESSE-RF study workgroup

**Aim.** To evaluate 10-year risk of potential development of type 2 diabetes (DM) in Russian population with the FINDRISC score, and to assess its associations with social, demographic and behavioral factors by the data from epidemiological study ESSE-RF.

**Material and methods.** In the work, the data used, from multi-center study (Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russian Federation: ESSE-RF). Totally, 21923 persons investigated, age 25-64 y.o., of those 1045 (3,76% males, 5,39% females) had DM. To the final analysis 20878 persons included (8058 males, 12820 females) with no DM, for whom the 10-year risk was assessed with the FINDRISC (The FINnish Diabetes Risk Score). Level of risk and probability of DM onset were evaluated by the points summation. Also, associations were analyzed with education, marital status, place of inhabitation, income, smoking and alcohol status.

**Results.** The threshold for high DM risk in Russian population was set at  $\geq 12$  level, with AUC 0,76, that represents good quality of model. The prevalence of the high risk by Russian criteria was 20,4%. Multifactorial analysis demonstrated that after correction for region and age, DM high risk was associated with smoking cessation (odds ratio (OR) 1,34; 95% confidence interval (CI) 1,14-1,58;  $p=0,0004$ ) and alcohol consumption (OR 2,01; 95% CI 1,48-2,71;  $p=0,0001$ ), and in women — with low income, low educational level and being married.

**Conclusion.** Mean score by FINDRISC was  $6,5 \pm 0,03$ , and absolute risk 5,3%. There were associations found of higher DM risk ( $\geq 12$  points) with behavioral factors in males and social-demographic factors in women.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 13–20**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-13-20>

**Key words:** ESSE-RF, prevalence, association, FINDRISC — The FINnish Diabetes Risk Score, behavioral factors, social and demographic factors.

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Cardiovascular Dispensary, Ivanovo; <sup>3</sup>V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>4</sup>Oblastnoy Clinical Cardiological Dispensary, Samara; <sup>5</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health, Tyumen; <sup>6</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow; <sup>7</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>8</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok; <sup>9</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg; <sup>10</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd; <sup>11</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>12</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, the Republic of North Ossetia-Alania; <sup>13</sup>Tomsky National Research Medical Center of RAS, Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk; <sup>14</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; <sup>15</sup>Institute of Socio-Economic Development of Territories RAS, Vologda, Russia.

В глобальном докладе ВОЗ (2016г) отмечается, что распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире достигла масштабов эпидемии. В общей структуре диабета доля СД 2 типа (СД2) составляет 90–95% [1]. За период 1980–2014гг число лиц с СД возросло с 108 млн до 422 млн, а распространенность среди лиц старше 18 лет с 4,7% до 8,5%, соответственно. В 2012 году 1,5 млн случаев смерти были напрямую вызваны диабетом, а еще 2,2 млн случаев были обусловлены высоким содержанием глюкозы крови. По прогнозам ВОЗ, в 2030г СД будет занимать седьмое место среди причин смертности [2].

По данным (2015г) Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), распространенность СД в мире составляет 8,8% (интервал неопределенности 7,4–11,2%) и 5 млн смертей зафиксировано вследствие СД (для сравнения — вследствие ВИЧ/СПИДа и туберкулеза умирает по 1,5 млн взрослых) [3].

В Российской Федерации (2016г), по данным ВОЗ, распространенность СД в целом составляла 9,3%, (мужчины — 8,0%, женщины — 10,3%), а вклад СД в общую смертность составляет около 1% случаев [4]. По данным IDF (2015г), стандартизованная по возрасту распространенность СД у взрослых (20–79 лет) составляет 9,2% (интервал неопределенности — 4,7–13,3%) и около 186 тыс. взрослых погибли от СД в России [3]. Следует отметить, что источник данных

о России как для ВОЗ, так и IDF, вызывает большие сомнения, поскольку до последнего времени были опубликованы единичные исследования, посвященные распространенности СД2.

Из ряда предыдущих исследований известно, что фактическая распространенность СД и его осложнений существенно отличается от данных диспансерного учета (“Д”). Так, по данным Российского федерального регистра СД (конец 2016г) на “Д” состояло 4,35 млн (3%) населения, из них 92% (4 млн) с СД2. В то же время, ведущие российские специалисты в области эндокринологии отмечают, что федеральный регистр не отражает реальную распространенность СД, так как регистрируются лица по обращаемости. ВОЗ и IDF также отмечают отсутствие достоверной статистики распространенности СД, в том числе в российской популяции [5].

С целью получения достоверной статистики распространенности СД в России, в 2013г было проведено Всероссийское эпидемиологическое исследование распространенности СД 2 типа у взрослого населения РФ — NATION. Исследование NATION показало, что истинная распространенность СД2 в 2 раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4%. Наибольшая распространенность СД2 была выявлена у лиц старше 45 лет, с ожирением и с ССЗ [6].

Необходимость проведения эпидемиологических исследований очевидна, поскольку они позволяют

определить размер бедствия, или реальную распространенность заболевания, зная которую, можно прогнозировать ситуацию, контролировать эффективность профилактической и лечебно-диагностической помощи населению, и разрабатывать адекватные меры, направленные на улучшение ситуации.

В большинстве работ показано, что длительный период доклинической стадии СД2, в течение которого формируются диабетические осложнения, дает шанс предотвратить или отсрочить манифестацию СД2 при своевременном проведении профилактических мероприятий у лиц, в том числе с высоким риском развития СД2. Исходя из этого, в разных странах мира были разработаны различные программы по профилактике СД, которые корректируются по мере совершенствования медицинских технологий. Для раннего выявления СД в мире создано множество инструментов-вопросников, которые прошли валидизацию и были оптимизированы с учетом особенности страны, контингента обследуемых и достоверности полученных результатов. Наиболее известным является разработанный Финской диабетической ассоциацией в рамках реализации государственной программы по профилактике СД2 вопросник FINDRISC — The FINnish Diabetes RIsk SCore, который был рекомендован (2007) к использованию рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) и в настоящее время успешно используется во многих странах мира [7, 8].

Так, в России, Мустафина С. В. и др. (2016) представили данные валидизации вопросника FINDRISC на европеоидной сибирской популяции по результатам проспективного исследования, полученный показатель был несколько ниже прогнозируемого на финской популяции. Определено пороговое значение — 11 баллов. Лица с суммой баллов более 11 имели значительный риск развития СД2 [9].

Представляя собой современный вызов общественному здравоохранению, СД2 является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний (НИЗ), принятие мер в отношении которых запланировано на уровне мировых лидеров. Его высокая медико-социальная значимость послужила основанием для изучения нами риска возникновения числа новых случаев СД2 за последующие десять лет в разных возрастных категориях жителей и регионах РФ.

Цель: оценить 10-летний риск потенциального развития СД2 в российской популяции с помощью шкалы FINDRISC и его ассоциацию с социально-демографическими и поведенческими факторами, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

## Материал и методы

Объектом многоцентрового эпидемиологического исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации — ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Владивосток, Оренбург, Самара, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания, Красноярский край). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России, ФГБУ “РКНПК” Минздрава России, ФГБУ “ФМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

Опрос проводился по стандартной анкете, разработанной на основе адаптированных международных методик. Вопросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован в журнале “Профилактическая медицина” 2013г [10].

Анализировали возраст, пол, образование, семейное положение, место жительства и регион проживания. Из поведенческих привычек оценивали статус курения (курит, бросил, никогда не курил) и потребления алкоголя (не употреблял в течение года, редко — реже, чем раз в месяц, мало — менее 84/42 мл чистого алкоголя в неделю для мужчин и женщин, соответственно, умеренно — менее 168/84 мл чистого алкоголя в неделю, и чрезмерно — более 168/84 мл чистого алкоголя). Образование оценивали, как ниже среднего, среднее и выше среднего; семейное положение: никогда не был женат/замужем, женат/замужем сейчас, разведен/разведена, вдовец/вдова; место жительства: город/село; уровень достатка; и регионы-участники. СД диагностировался на основании положительного ответа на вопрос (модуль “Заболевания”): “Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеется/имелся сахарный диабет 2 типа?”.

Всего было обследовано 21923 человек, из которых у 1045 человек (мужчин — 3,76% и женщин — 5,39%) отмечался СД в анамнезе. В окончательный анализ включено 20878 лиц (8058 мужчин и 12820 женщин) без СД, которым определялся 10-летний риск развития СД2 с помощью шкалы FINDRISC. Уровень риска и вероятность развития СД2 оценивались по полученной сумме баллов на основании ответов на вопросы (табл. 1).

Анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации —

Таблица 1

Алгоритм расчета риска СД2 по FINDRISC

Общее количество баллов	Уровень риска СД2	Вероятность развития СД2
<7	Низкий	1 из 100 или 1%
7-11	Незначительно повышенный	1 из 25 или 4%
12-14	Умеренный	1 из 6 или 17%
15-20	Высокий	1 из 3 или 33%
>20	Очень высокий	1 из 2 или 50%

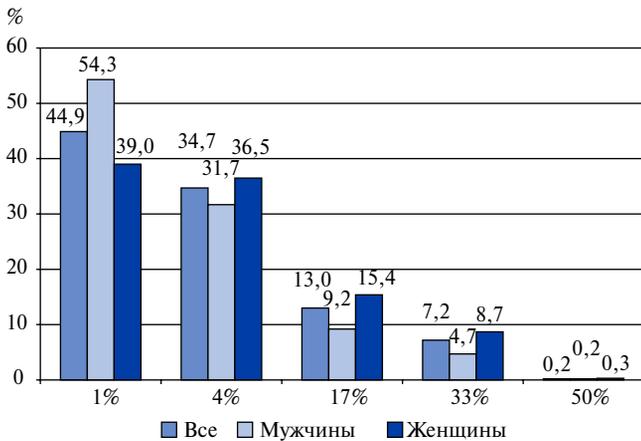


Рис. 1. Распределение 10-летнего риска вероятного развития СД2 у российских мужчин и женщин (данные ЭССЕ-РФ).

SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводился расчет средних значений и их стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), квантилей и ранговых статистик. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC), проводилась оценка  $\beta$ -коэффициента и использовался тест Вальда ( $Wx^2$ ). Проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) шкалы FINDRISC для определения оптимального количества баллов (пороговое значение), распознающее “высокий” риск СД2. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой (AUC), которая оценивает модель следующим образом: 0,9-1,0 — отличное, 0,8-0,9 — очень хорошее, 0,7-0,8 — хорошее, 0,6-0,7 — среднее, 0,5-0,6 — неудовлетворительное. Проведен многофакторный анализ ассоциаций социально-демографических факторов с “высокой” шкалой FINDRISC  $\geq 12$  баллов у мужчин и женщин. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) ассоциаций “высокого” риска по FINDRISC ( $\geq 12$  баллов) с социальными показателями и поведенческими факторами риска (ФР). Применялась прямая стандартизация данных по европейскому стандарту. Уровень статистической значимости отмечался как значимый при  $p < 0,05$ .

Результаты

В таблице 2 представлена оценка риска развития СД2 в баллах (б), полученная по вопроснику FINDRISK в популяции российских мужчин и женщин 25-64 лет в зависимости от демографических характеристик. Среднее значение риска в популяции в целом составило 6,5 балла, что соответствовало 5,3% средней вероятности развития СД2 в течение 10-лет (у мужчин 6,0 и 4,4% и у женщин 6,7 и 5,7%, соответственно). Женщины имеют достоверно более высокие характеристики риска СД2, чем мужчины. Отмечено статистически значимое увеличение среднего уровня риска с возрастом, что отражает алгоритм, заложенный в вопроснике. Образовательный ценз мужчин и женщин значимо не влияет на уровень риска развития СД2, так же, как и проживание в селе или в городе. В то же время, средний риск достоверно ассоциируется с семейным положением мужчин (5,6 б у неженатых против 7,9 б у вдовых,  $p=0,008$ ) и не зависит от семейного положения женщин. Напротив, риск развития СД2 не зависит от достатка мужчин, но значительно выше у малообеспеченных женщин (7,2 б у бедных и 7,0 б у малообеспеченных против 5,5 б у высоко обеспеченных,  $p=0,01$  и  $p=0,03$ , соответственно).

В регионах значения риска варьировали от 5,1 б в Самаре до 6,7 б в Томске у мужчин и от 6,2 б до 7,4 б у женщин в этих же регионах. Аналогично, вероятность развития СД2 была наибольшей в Томске (5,3%), а наименьшей в Волгограде (3,3%) и в Самаре (3,4%) в мужской когорте. В женской когорте риск варьировал от 6,6% в Томске и Красноярске до 5,0% в Самаре и Тюмени. Курение и потребление алкоголя у женщин не ассоциировалось с высоким риском СД2, тогда как бросившие курить мужчины чаще имели повышенный риск СД2 как по сравнению с некурящими, так и по сравнению с курящими. С последними статистически незначимо. Аналогично, все употребляющие алкоголь ассоциируются с высоким риском СД2, чрезмерно употребляющие имели самый высокий риск.

В зависимости от количества полученных баллов, популяция была ранжирована по категориям 10-летнего риска развития СД2 (рис. 1). В категории низкого риска преобладают мужчины, во всех

Таблица 2

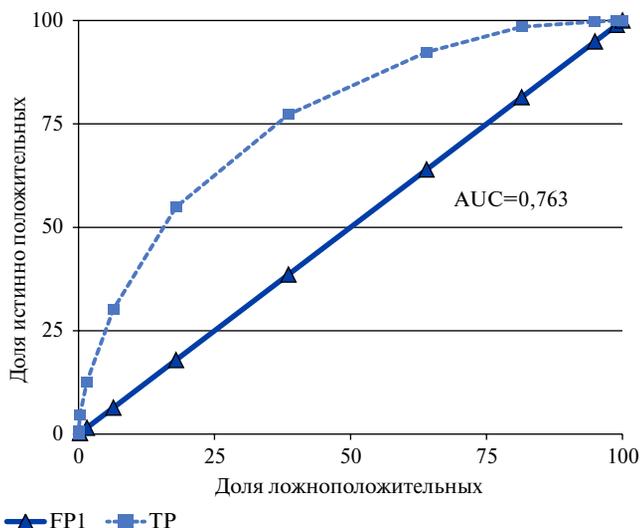
**FINDRISC, средний балл и риск развития СД2 типа в течение 10-лет и однофакторный анализ показателей после коррекции на возраст, в российской популяции (по данным ЭССЕ-РФ)**

	Мужчины						Женщины					
	Средний балл (m)	Средний %	ОШ	95% ДИ		P	Средний балл (m)	Средний %	ОШ	95% ДИ		P
Все	6,0 (0,04)	4,4					6,7 (0,01)	5,7				
Образование												
Ниже среднего	6,0 (0,2)	4,5	1				7,0 (0,2)	6,1	1			
Среднее	5,9 (0,06)	4,2	0,89	0,67	1,19	0,4283	7,0 (0,05)	5,9	0,91	0,74	1,11	0,3599
Выше среднего	6,2 (0,06)	4,7	1,07	0,80	1,42	0,6662	6,4 (0,05)	5,4	0,71	0,58	0,88	0,0015
Место проживания												
Город	6,1 (0,05)	4,5	1				6,7 (0,04)	5,7	1			
Село	5,8 (0,01)	4,3	1,03	0,86	1,23	0,7473	6,9 (0,08)	5,7	1,05	0,94	1,18	0,3645
Семейное положение												
Никогда не был женат/замужем	5,6 (0,15)	3,8	1				6,6 (0,09)	5,6	1			
Женат/замужем	6,1 (0,05)	4,5	1,33	1,02	1,74	0,0367	6,7 (0,05)	5,7	1,187	1,03	1,36	0,0150
Разведен/разведена	6,0 (0,15)	4,5	1,44	1,03	2,02	0,0334	6,7 (0,09)	5,5	1,007	0,85	1,19	0,9332
Вдовец/вдова	7,9 (0,86)	8,0	1,26	0,74	2,15	0,3875	6,6 (0,32)	5,5	1,167	0,98	1,38	0,0739
Социальное положение												
Высоко обеспеченные	6,0 (0,8)	3,2	1				5,5 (0,5)	3,9	1			
Обеспеченные	6,1 (0,05)	4,6	3,03	0,39	23,72	0,2898	6,6 (0,05)	5,6	1,45	0,68	3,09	0,3345
Средний достаток	5,9 (0,09)	4,3	3,06	0,39	23,98	0,2862	6,8 (0,07)	5,7	1,51	0,71	3,22	0,2853
Малообеспеченные	5,9 (0,15)	4,2	2,96	0,37	23,27	0,3032	7,0 (0,1)	6,0	1,70	0,80	3,64	0,1701
Бедные	5,9 (0,31)	4,0	3,73	0,46	30,07	0,2158	7,2 (0,25)	6,7	2,38	1,10	5,18	0,0282
Статус курения												
Никогда не курили	5,8 (0,07)	4,2	1				6,6 (0,04)	5,7	1			
Бросили курить	6,5 (0,08)	5,1	1,34	1,14	1,58	0,0004	6,8 (0,1)	5,6	0,98	0,84	1,14	0,7949
Курят сейчас	5,8 (0,1)	4,3	1,03	0,88	1,21	0,6896	7,0 (0,19)	6,0	0,98	0,84	1,14	0,7955
Потребление алкоголя												
Никогда в течение года	5,7 (0,09)	4,0	1				6,7 (0,07)	5,7	1			
Редко	6,0 (0,07)	4,4	1,23	1,03	1,48	0,0233	6,7 (0,05)	5,7	0,98	0,89	1,09	0,7819
Мало	6,0 (0,09)	4,3	1,22	0,99	1,57	0,0574	6,6 (0,09)	5,7	0,98	0,84	1,14	0,8187
Умеренно	6,5 (0,14)	4,9	1,28	0,97	1,68	0,0804	7,0 (0,17)	6,2	1,05	0,83	1,34	0,6677
Чрезмерно	7,2 (0,18)	5,9	2,01	1,48	2,71	0,0001	7,6 (0,27)	6,8	1,31	0,91	1,88	0,1491
Регионы												
Оренбург	5,3 (0,13)	3,4	1				6,6 (0,13)	5,6	1			
Владивосток	6,5 (0,14)	4,9	1,99	1,42	2,80	0,0001	6,4 (0,11)	4,8	0,75	0,60	0,94	0,0131
Красноярск	6,5 (0,16)	5,1	2,15	1,50	3,09	0,0001	7,3 (0,14)	6,6	1,41	1,11	1,78	0,0041
Волгоград	5,2 (0,16)	3,3	1,10	0,72	1,67	0,6618	6,5 (0,13)	5,6	1,04	0,82	1,30	0,7498
Вологда	5,9 (0,14)	4,0	1,33	0,92	1,92	0,1269	6,4 (0,13)	5,3	0,95	0,74	1,22	0,7092
Воронеж	6,2 (0,17)	4,9	1,95	1,36	2,79	0,0003	7,0 (0,16)	6,4	1,39	1,12	1,72	0,0030
Иваново	6,5 (0,15)	4,8	2,05	1,43	2,93	0,0001	6,8 (0,12)	6,1	1,31	1,06	1,63	0,0135
Кемерово	6,5 (0,15)	5,1	2,16	1,53	3,07	0,0001	7,3 (0,14)	6,5	1,32	1,05	1,66	0,0161
Самара	5,1 (0,13)	3,4	1,16	0,78	1,71	0,4621	6,2 (0,13)	5,0	0,88	0,69	1,13	0,3248
Санкт-Петербург	6,2 (0,17)	4,8	1,93	1,34	2,79	0,0004	6,2 (0,13)	4,7	0,72	0,57	0,91	0,0054
Томск	6,7 (0,16)	5,3	2,16	1,52	3,08	0,0001	7,4 (0,13)	6,6	1,35	1,07	1,69	0,0109
Тюмень	5,3 (0,17)	3,6	1,12	0,74	1,68	0,5995	6,2 (0,11)	5,0	0,82	0,66	1,02	0,0824
Р.С.Осетия (Владикавказ)	6,3 (0,15)	4,5	1,53	1,07	2,19	0,0203	6,9 (0,11)	6,0	1,07	0,86	1,31	0,5502

**Примечание:** FINDRISC — FINnish Diabetes Risk Score; % — средний риск развития СД 2 типа в течение 10-лет, Р.С. Осетия — Республика Северная Осетия.

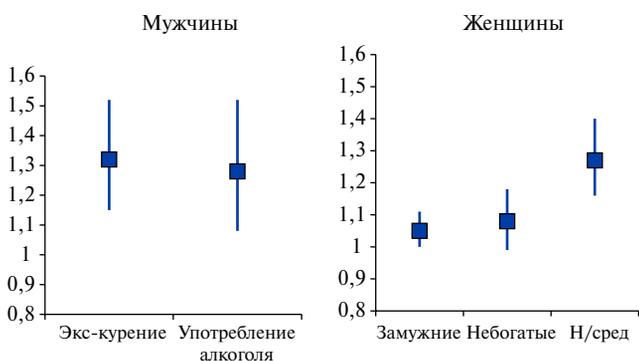
других — женщины. Согласно финской модели, в Российской популяции 7,4% лиц имеющих высокий и очень высокий риск, в том числе 4,1% мужчин и 7,5% женщин.

При анализе соответствия пороговых значений финской модели для российской популяции оказалось, что для нашей страны порог высокого риска СД2 несколько ниже и составляет  $\geq 12$  баллов. Про-



**Рис. 2.** ROC-анализ высокой шкалы FINDRISC ( $\geq 12$  баллов) по данным исследования ЭСЦЕ-РФ.

**Сокращения:** TP (True Positives) — верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи), FP (False Positives) — отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ложноположительные случаи) (ошибка II рода), AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой).



**Рис. 3.** Показатели, предсказывающие высокий риск СД2 ( $\geq 12$  баллов) у российских мужчин и женщин участников исследования ЭСЦЕ-РФ, рассчитанный по FINDRISC.

**Сокращения:** Н/сред — образование ниже среднего, ОШ — отношение шансов.

верка надежности данного порога с помощью ROC-анализа показала, что полученная площадь под кривой (AUC) составила — 0,76, что соответствует хорошему качеству модели (рис. 2). Таким образом, доля лиц высокого и очень высокого риска существенно возрастает, составляя 20,4% в целом и 14,2% и 24,4%, соответственно, у мужчин и женщин, что почти в три раза выше, чем с использованием критериев Финской модели.

В таблице 2 представлены также результаты однофакторного анализа логистической регрессии “высокого” риска по FINDRISC  $\geq 12$  баллов у мужчин и женщин в зависимости от социальных и поведенческих факторов при коррекции на возраст. Образование

у мужчин не ассоциируется с риском диабета, а вот образованные женщины реже имеют повышенный риск. Женатые и разведенные мужчины достоверно чаще имеют риск развития СД2,  $p < 0,04$ . Замужние женщины также чаще имеют риск СД2,  $p < 0,02$ , а также более чем в 2 раза чаще имеют риск СД 2 женщины с очень низким достатком,  $p < 0,03$ . Бросившие курить мужчины имеют на 34,4% чаще высокий риск СД2. У мужчин, употребляющих алкоголь, достоверно чаще выявляется высокий риск СД2, особенно у тех, кто пьет чрезмерно. Наиболее высокий риск СД2 зарегистрирован у женщин Красноярска, Воронежа и Томска; наиболее низкий — во Владивостоке, Самаре, Санкт-Петербурге и Тюмени. У мужчин риск СД2 выше в Красноярске, Томске, Кемерово, Иваново, и ниже в Волгограде, Самаре и Тюмени.

Многофакторный анализ, представленный на рисунке 3, продемонстрировал сохраняющуюся ассоциацию возраста у мужчин и женщин с высоким риском СД2, соответствующим российскому критерию  $\geq 12$  баллов. После коррекции по возрасту и региону оказалось, что высокий риск СД2 у мужчин не ассоциируется ни с одним из социальных показателей, а лишь с отказом от курения и употреблением алкоголя. Напротив, у женщин чаще выявлялся высокий риск СД2 при низком доходе, низком образовательном уровне и у замужних. Статус курения и употребления алкоголя у женщин не связан с высоким риском СД2.

### Обсуждение

Средний 10-летний риск развития СД2, рассчитанный по FINDRISC, в российской популяции составил 5,3% в целом (4,4% у мужчин и 5,7% у женщин). К российским расчетам риска по шкале FINDRISC близкие показатели были получены в финском исследовании — 4,1% [7]. В голландском исследовании 5-летний диапазон заболеваемости СД2, рассчитанный с помощью шкалы FINDRISC, составил 2,3-9,9% [11].

Данные, полученные в Сибирской популяции ( $n=8050$ , возраст 45-69 лет, мужчин — 45,6%, Новосибирский городской регистр 2003-2014гг) близки к данным исследования ЭСЦЕ-РФ. Так, незначительный FINDRISC отмечался у 28,8% лиц, незначительно повышенный у 39,5%, умеренный, высокий и очень высокий у 22,9%, 8,4% и 0,4% лиц, соответственно [9]. Однако, надо отметить, что в Новосибирской популяции умеренный риск был вдвое выше, чем в исследовании ЭСЦЕ-РФ, что, вероятно, связано с более пожилой популяцией.

Сравнение результатов опроса по FINDRISC в постсоветских республиках и странах Европы показало неоднородность данных. В исследовании 2011г, проведенном в республике Беларусь, высокий и очень высокий FINDRISC был отмечен у 13,1%

и 2,4% лиц, соответственно [12], в Кыргызстане высокий риск имели 9,6% и очень высокий — 1,0%, в том числе мужчины и женщины имели высокий риск — 5,7% и 10,8%, и очень высокий — 0,2% и 1,2%, соответственно [13], а в Казахстане высокий и очень высокий риск развития СД2 отмечался у 16,3% и был значительно выше среди женщин по сравнению с мужчинами (20,6% и 14,2%,  $p < 0,001$ , соответственно) [14].

В Европейских странах исследования с использованием опросника FINDRISC показали существенные вариации показателей высокого и очень высокого риска от более чем 25% в Германии до 15% в Финляндии [15-17].

Надежность шкалы FINDRISC в российской популяции без СД2 (данные ЭССЕ-РФ), определенная с помощью ROC-анализа, продемонстрировала хорошее качество модели. Полученная площадь под кривой (AUC), “высокой” шкалы FINDRISC  $\geq 12$  баллов, составила — 0,76. Схожие данные были получены в Новосибирской когорте AUC — 0,73 (у мужчин AUC — 0,73, у женщин AUC — 0,70), что важно, учитывая одинаковый порог высокого уровня риска в наших популяциях. Интересно, что в финской популяции (2002г) AUC составила 0,72 у мужчин и 0,70 у женщин, то есть, для финской популяции порог 15 баллов является также достаточно надежным, однако этот факт свидетельствует о различии уровня риска в различных популяциях [8, 9]. Согласно полученным критериям, доля лиц высокого и очень высокого риска в российской популяции существенно возрастает, составляя 20,4% в целом и 14,2% и 24,4%, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении СД в нашей стране.

В других зарубежных исследованиях рассчитывалась вероятность заболеваемости СД2 с использованием модифицированных шкал, в которую вносились различные параметры признаков в зависимости от которых отмечался различный риск предполагаемой заболеваемости СД2, например: США 17,7% (19,4 — мужчины и 18,6% — женщины) и 5,7% [18, 19]. Надо отметить, что ROC-анализ вышеперечисленных шкал демонстрировал хорошее, очень хорошее и отличное качество построенных моделей для исследуемой популяции. Интересно, что при всем разнообразии риск развития СД2 в разных странах не превышал 10%, тогда как в США он составил 17,7%.

В исследовании ЭССЕ-РФ средний риск развития СД2 у городских жителей значимо не различался от сельских, но достоверно варьировал в регионах. В российском исследовании NATION частота случаев СД2 была значимо выше у жителей сельских поселений по сравнению с городскими (6,7% против 5,0%,  $p < 0,001$ ). Авторы исследования объясняют данные различия тем, что у сельских жителей средний

ИМТ и возраст были достоверно выше по сравнению с городской когортой [6].

В нашем исследовании многофакторный анализ продемонстрировал, что высокий риск СД2 у мужчин не ассоциируется ни с одним из социальных показателей, а лишь с отказом от курения и употреблением алкоголя. Повышение риска развития СД2 у бросивших курить хорошо объясняется известным фактом увеличения массы тела у тех, кто бросает курить, если этот процесс не сопровождается повышением физической активности и соответствующей диетой [20]. Ожирение, в свою очередь, является важнейшим фактором риска развития диабета [21]. Высокое потребление алкоголя также может приводить к ожирению, учитывая калорийность алкоголя [22]. У женщин, наоборот, чаще выявлялся высокий риск СД2 при низком доходе, низком образовательном уровне и у замужних. Статус курения и употребления алкоголя у женщин не связан с высоким риском СД2, возможно, из-за низкой распространенности этих факторов в российской популяции. Близкие данные получены в исследовании, проведенном в Финляндии, в котором женщины 45-64 лет с уровнем образования ниже среднего имели более высокий риск СД2 по сравнению с женщинами с более высоким уровнем образования и после поправки на ожирение и ФП (курение, алкоголь, физическую активность и диету) эта ассоциация с высоким риском ( $\geq 15$  баллов) сохранилась. Зависимость между уровнем дохода и риском СД2 у женщин отмечалась только при поправке на возраст (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,08-3,22), а в полной модели эта связь исчезала ( $p > 0,05$ ). У мужчин “высокий риск” по FINDRISC также ассоциировался с уровнем образования ниже среднего. Ассоциации риска СД2 с уровнем дохода у мужчин не выявлена ( $p > 0,05$ ) [23].

### Заключение

По данным исследования ЭССЕ-РФ, 10-летний риск развития СД2 в российской популяции по критериям FINDRISC составил 5,3%; 4,4% у мужчин и 5,7% у женщин.

В регионах РФ выявлена различная распространенность 10-летнего риска СД2. Многофакторный анализ с поправкой на возраст и регионы проживания продемонстрировал, что высокий риск СД2 по российским критериям (FINDRISC  $\geq 12$  баллов) достоверно чаще выявляется у малообеспеченных женщин, при низком образовательном уровне и у замужних. У мужчин после поправки на возраст и регион проживания, ассоциированные с высоким риском СД2 социально-демографические показатели не выявлены, но высокий риск чаще выявляется у бросивших курить и употребляющих алкоголь.

## Литература

1. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russ J Cardiol* 2014; 3 (107): 7-61. Russian (Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *EASD/ESC. Российский кардиологический журнал* 2014; 3 (107): 7-61).
2. WHO data, Global Diabetes Report: Newsletter, November 2016. [Electronic source] WHO website: <http://www.who.int/WHO/Diabetes> (date of circulation: 10.10.2017). (Данные ВОЗ, Глобальный доклад по диабету: информационный бюллетень, ноябрь 2016. [Электронный источник] сайт ВОЗ: <http://www.who.int/WHO/Diabetes>. Дата обращения: 10.04.2017).
3. Atlas of Diabetes, IDF Seventh Edition, 2015. [Electronic Source] <http://www.idf.org> International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 7th ed., 2015 (date of circulation: 04.10.2017). (Атлас Диабета, IDF седьмое издание, 2015. [Электронный источник] <http://www.idf.org> International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 7th ed., 2015. Дата обращения: 10.04.2017).
4. WHO data on the incidence of diabetes, 2016. [Electronic source] / <http://www.who.int/WHO/Diabetes> (date of circulation: 10.04.2017). (Данные ВОЗ по заболеваемости диабетом, 2016. [Электронный источник] <http://www.who.int/WHO/Diabetes>. Дата обращения: 10.04.2017).
5. Dedov II, Shestakova MV, Mayrova AYU. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus* 2017; 20: 1S: 1-112. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет* 2017; 20: 1S: 1-112).
6. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Care* 2016; 19 (2): 104-12. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет* 2016; 19 (2): 104-12).
7. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 725-31.
8. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2005; 2: 67-72.
9. Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Epidemiology* 2016; 19 (2): 113-8. Russian (Мустафина С. В., Рымар О. Д., Сазонова О. В., и др. Валидизация финской шкалы риска "FINDRISC" на европеоидной популяции Сибири. *Эпидемиология* 2016; 19 (2): 113-8).
10. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine* 2013; 6: 25-34. Russian (Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В., Шальнова С. А., Конради А. О. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Журнал Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34).
11. Alssema M, Vistisen D, Heymans MW, et al. The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance (DETECT-2) update of the Finnish diabetes risk score for prediction of incident type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1004-12.
12. Shepelkevich AP, Khoiodova EA, Salko OB, et al. Assessment of risk of type 2 diabetes mellitus development in the republic of Belarus. *Healthcare* 2012; 11: 4-8. Russian (Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Салко О. Б., и др. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа в республике Беларусь. *Здравоохранение* 2012; 11: 4-8).
13. Knyazeva VG, Sultanalieva RB. Using the questionnaire FINDRISC as an effective tool for assessing the risk of violations of carbohydrate metabolism in Kyrgyzstan. *International Scientific Journal The Symbol of Science* 2016; 26: 158-61. Russian (Князева В. Г., Султаналиева Р. Б. Использование анкеты FINDRISC как эффективного инструмента оценки риска нарушений углеводного обмена в Кыргызстане. *Международный научный журнал Символ науки* 2016; 26: 158-61).
14. Sheryzdanova DN, Turmukhambetova AA, Laryushina YeM, et al. Type 2 diabetes mellitus ten-year risk estimation in Karaganda region: populational cross-sectional study. *Medicine and ecology* 2016; 2: 64-9. Russian (Шерьязданова Д. Н., Ларюшина Е. М., Турмухамбетова А. А., и др. Оценка десятилетнего риска развития сахарного диабета 2 типа в Карагандинской области: популяционное кросс-секционное исследование. *Медицина и экология* 2016; 2: 64-9).
15. Viitasalo K, Lindström J, Hemio K, et al. Occupational health care identifies risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Prim Care Diabetes* 2012; 6: 95-102.
16. Salinero-Forta MA, Carrillo-de Santa Paua E, Abanades-Herranza JC, et al. en nombre del Grupo MADIABETES. Riesgo basal de Diabetes Mellitus en Atención Primaria segun cuestionario FINDRISC, factores asociados y evolucion clinica tras 18 meses de seguimiento. *Rev Clin Esp* 2010; 9: 448-53.
17. Karolinska Institutet, Department of Biosciences and Nutrition. Evaluation of the German Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed diabetes Christin Heidemann, Gert Mensink, Birgitta Strandvik. Master Thesis in Applied Public Health Nutrition (30 ECTS). Master Course in Applied Public Health Nutrition (120 ECTS), 2012: 47.
18. Kahn HS, Cheng YJ, Thompson TJ, et al. Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in US adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009; 150: 741-51.
19. Kanaya AM, Wassel Fyr CL, de Rekeneire N, et al. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care* 2005; 28: 404-8.
20. Melnichenko GA, Butrova SA, Larina AA. The effect of smoking on health and body weight. *Obesity and Metabolism* 2010; 1: 15-9. Russian (Мельниченко Г. А., Бутрова С. А., Ларина А. А. Влияние табакокурения на здоровье и массу тела. *Ожирение и метаболизм* 2010; 1: 15-9).
21. Butrova SA. From the epidemic of obesity to the epidemic of diabetes. *International Endocrinology Journal* 2013; 2 (50): 19-24. Russian (Бутрова С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Международный эндокринологический журнал* 2013; 2 (50): 19-24).
22. Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2014; 33 (4): 596-602.
23. Wikström K, Lindström J, Tuomilehto J, et al. Socio-economic differences in dysglycemia and lifestyle-related risk factors in the Finnish middle-aged population. *Eur J Public Health* 2011; 21 (6): 768-74.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ДАННЫЕ ГЛОБАЛЬНОГО РЕГИСТРА GLORIA AF

Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Ежов А. В.<sup>2</sup>, Зенин С. А.<sup>3</sup>, Козиолова Н. А.<sup>4</sup>, Кореннова О. Ю.<sup>5</sup>, Новикова Т. Н.<sup>6</sup>, Протасов К. В.<sup>7</sup>, Сумин М. Н.<sup>8</sup>, Чумакова Г. А.<sup>9</sup>, Lip G. Y. H.<sup>10</sup>, Huisman M. V.<sup>11</sup>, Rothman K. J.<sup>12</sup>

**Цель.** Проанализировать клинические особенности Российской популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, включенных во II фазу международного регистра пациентов Gloria AF.

**Материал и методы.** Представлены данные по клиническим характеристикам Российской популяции пациентов с фибрилляцией предсердий, полученные в результате анализа данных второй фазы программы Gloria AF. Gloria AF является международной проспективной наблюдательной программой, представляющей собой регистр пациентов с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий.

**Результаты.** Большинство пациентов, включенных в российскую популяцию регистра Gloria AF, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний: 93,6% пациентов имели артериальную гипертензию, 37,4% — ишемическую болезнь сердца, 14,4% имели инфаркт миокарда в анамнезе. 19,3% пациентов имели диагноз сахарного диабета, 56,4% — диагноз хронической сердечной недостаточности, 8,7% пациентов имели в анамнезе инсульт. Оценка риска инсульта показала, что среднее количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составило 3,2 балла, при этом 14,4% пациентов имели риск 1 балл, 85,6% пациентов — два и более балла, данный профиль риска сопоставим с данными полученными в общей популяции регистра Gloria AF, а также близки к данным регистра Garfield. Анализ профиля антитромботической терапии, получаемой пациентам, свидетельствует об интенсивном внедрении Новых Пероральных Антикоагулянтов в реальную клиническую практику исследовательских центров, принимающих участие в Gloria AF.

**Заключение.** Результаты свидетельствуют о сопоставимом с международными данными профилем риска Российской популяции пациентов с ФП, включенных во вторую фазу регистра Gloria AF, а также об интенсивном внедрении класса Новых Пероральных Антикоагулянтов в рутинную клиническую практику исследовательских центров, принимающих участие в регистре.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 21–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-21-27>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, анти-тромботическая терапия, клинические характеристики пациентов, антикоагулянты, регистры, реальная клиническая практика.

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Ижевская Государственная Медицинская Академия Минздрава России, Ижевск, Россия; <sup>3</sup>Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия; <sup>4</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия; <sup>5</sup>Омский государственный медицинский университет, Клинический Кардиологический диспансер, Омск, Россия; <sup>6</sup>Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>7</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>8</sup>ООО Берингер Ингельхайм, Москва, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия; <sup>10</sup>University of Birmingham, Бирмингем, Великобритания; <sup>11</sup>Leiden University, Лейден, Нидерланды; <sup>12</sup>Research Triangle Institute, США.

Шляхто Е. В.\* — д.м.н., профессор, академик РАН, Ежов А. В. — д.м.н., профессор, Зенин С. А. — д.м.н., Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор, Новикова Т. Н. — к.м.н., доцент, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, Сумин М. Н. — к.м.н., доцент, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, Lip G. Y. H. — MD, Huisman M. V. — MD, PhD, Rothman K. J. — Dr.P.H., M.P.H., D.D.M.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 shlyakhto@inbox.ru

НОАК — новые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 11.08.2017  
 Рецензия получена 30.08.2017  
 Принята к публикации 04.09.2017

## CLINICAL PORTRAIT OF THE ATRIAL FIBRILLATION PATIENT IN RUSSIAN FEDERATION. DATA FROM THE GLOBAL REGISTRY GLORIA AF

Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>, Ezhov A. V.<sup>2</sup>, Zenin S. A.<sup>3</sup>, Koziolova N. A.<sup>4</sup>, Korennova O. Yu.<sup>5</sup>, Novikova T. N.<sup>6</sup>, Protasov K. V.<sup>7</sup>, Sumin M. N.<sup>8</sup>, Chumakova G. A.<sup>9</sup>, Lip G. Y. H.<sup>10</sup>, Huisman M. V.<sup>11</sup>, Rothman K. J.<sup>12</sup>

**Aim.** To analyze clinical specifics of the Russian population of non-valvular atrial fibrillation patients participating in the 2nd phase of international registry Gloria AF.

**Material and methods.** The data on clinical characteristics presented, of the Russian population of atrial fibrillation patients, gathered in the second phase of Gloria AF study. The study is an international prospective observational program representing the registry of patients with the first time diagnosed atrial fibrillation.

**Results.** Most patients included into Russian population of the Gloria AF registry had one or several comorbidities: 93,6% had arterial hypertension, 37,4% — coronary heart disease, 14,4% — myocardial infarction in anamnesis. Nineteen and three percent of patients had diabetes, 56,4% — chronic heart failure, 8,7% had stroke in anamnesis. Stroke risk assessment showed that the average score by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc was 3,2 points, and 14,4% had the risk as 1 pt, 86,6% — two and more points. Such profile of risk was comparable with the data from general population of Gloria AF, and close to those from Garfield registry. Antithrombotic therapy profile analysis points on an intensive implementation of the Novel Oral Anticoagulants into real clinical practice of the investigative centers participating in the Gloria AF.

**Conclusion.** The results witness on comparable with the international data risk profile in Russian Federation population of AF patients included into the second phase of Gloria AF registry, as on an intensive implementation of the new class Novel Oral Anticoagulants into routine clinical practice of research centers participating in the registry.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 21–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-21-27>

**Key words:** atrial fibrillation, stroke prevention, antithrombotic therapy, clinical properties of patients, anticoagulants, registries, real clinical practice.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia; <sup>2</sup>FSBEI HE Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health, Izhevsk, Russia; <sup>3</sup>Novosibirsk Oblast Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia; <sup>4</sup>Wagner E. A. Perm State Medical University of the Ministry of

Health, Perm, Russia; <sup>5</sup>Omsk State Medical University, Clinical Cardiological Dispensary, Omsk, Russia; <sup>6</sup>I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg; <sup>7</sup>Irkutskaya State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of FSBEI APE RMAPGE of the Ministry of Health, Irkutsk, Russia; <sup>8</sup>LLC

Boehringer Ingelheim, Moscow, Russia; <sup>9</sup>FSBEI HE Altaysky State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul, Russia; <sup>10</sup>University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>11</sup>Leiden University, Leiden, The Netherlands; <sup>12</sup>Research Triangle Institute, USA.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся и клинически значимых сердечных аритмий. По некоторым прогнозам распространенность ФП в возрастной группе населения 55 лет и старше к 2060г может увеличиться более чем в 2 раза по сравнению с 2000г [1]. Клиническая значимость ФП связана с пятикратным возрастанием риска инсульта и 1,5-2 кратным увеличением смертности в популяции пациентов, страдающих данным видом аритмии [2, 3]. В силу этого, не вызывает сомнений, что использование эффективных стратегий профилактики инсульта является важнейшей составляющей в ведении пациента с ФП, а также является важным инструментом снижения социально-экономического бремени данной патологии.

Антагонисты витамина К долгое время являлись золотым стандартом в профилактике инсульта у пациентов с ФП. Их использование существенно ограничивалось известными недостатками данных препаратов, в частности, большим числом лекарственных и пищевых взаимодействий, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, медленным началом и окончанием действия, необходимостью регулярного лабораторного контроля и периодической корректировки дозы [4].

Несколько лет назад арсенал препаратов антитромботической терапии, используемых для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, пополнился новой группой препаратов — Новыми Пероральными Антикоагулянтами (НОАК), к которым относятся дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в настоящее время не зарегистрирован на территории Российской Федерации). Данные препараты лишены многих недостатков, присущих антагонистам витамина К. В частности, они характеризуются быстрым началом и окончанием действия, минимумом лекарственных и отсутствием пищевых взаимодействий, стабильным антикоагулянтным эффектом, используются в фиксированной дозе и не требуют контроля антикоагулянтного эффекта [5].

С момента регистрации препаратов данной группы в Российской Федерации использование их с целью профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП увеличивается с каждым годом. Принимая во внимание разнообразие препаратов, которые могут использоваться, а также их клинические и фармакологические различия, важной задачей, стоящей перед медицинским сообществом, является анализ клинических особенностей популяции пациентов с ФП,

имеющих показания к назначению антикоагулянтов для профилактики инсульта, а также документирование исходов применения данных препаратов в реальной клинической практике. В решении данного вопроса основная роль принадлежит наблюдательным исследованиям.

Одним из таких исследований является Gloria AF — глобальный регистр пациентов с ФП, спланированный для проспективного сбора информации о пациентах с недавно поставленным диагнозом ФП и имеющих факторы риска инсульта, а также для анализа эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике.

Целью настоящей публикации является анализ клинических особенностей Российской популяции пациентов с неклапанной ФП, включенных во II фазу наблюдательного исследования Gloria AF.

### Материал и методы

Gloria AF является международной проспективной наблюдательной программой, представляющей собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП. Спонсор Gloria AF — компания Boehringer Ingelheim GmbH. Программа Gloria AF включает в себя три фазы. Фаза I исследования проводилась до регистрации дабигатрана и по своему дизайну представляла собой поперечное исследование, целью которого было описание клинического профиля и антитромботической терапии в популяции пациентов с неклапанной ФП до появления на рынке НОАК. Фаза II исследования Gloria AF началась сразу после регистрации дабигатрана в странах, участвующих в данном проекте, и заключалась в сборе информации об исходных клинических характеристиках пациентов с неклапанной ФП и факторами риска инсульта независимо от назначенной им антитромботической терапии с последующим продленным наблюдением и регистрацией информации об исходах лечения у пациентов, которым был назначен дабигатрана этексилат. Задачей III Фазы регистра Gloria AF является оценка показателей эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с антагонистами витамина К.

Согласно протоколу, планируется, что в регистр Gloria AF будут включены до 56000 пациентов примерно из 50 стран Азии, Европы, Северной Америки, Латинской Америки, Африки и Ближнего Востока.

Российская Федерация принимает активное участие в программе Gloria AF. На территории страны открыты 30 исследовательских центров, расположенных в следующих городах: Москва, Санкт-Петербург,

# ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!



**ПРАДАКСА® — широко изученный  
профиль безопасности<sup>1-10</sup>**



**ПРАДАКСА® 150 мг х2 —  
единственный НОАК,  
превзошедший варфарин  
в снижении риска ишемического  
инсульта у пациентов  
с фибрилляцией предсердий<sup>9-13\*</sup>**

\* — неклапанная фибрилляция предсердий.  
НОАК — новые оральные антикоагулянты

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa)®<sup>1</sup>. 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 тромбозов и пациентов после ортопедических операций, профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану 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; существенный 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 внутримозговое кровоизлияние; наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода; врожденные артериовенозные дефекты; сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (Фондапаринус и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения 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 дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на всасываемость; 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 независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулы. **Особые указания при применении препарата:** с целью профилактики ВТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота (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 представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также 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 применяется 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 не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границ нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

000 «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445404. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingenheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: 000 «Берингер Ингельхайм». Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV\_Local\_Russia@boehringer-ingenheim.com

Литература: 1. Graham D et al Circulation 2015; 131: 157-164; 2. Villness T et al; Thrombosis Haemostasis; 2015; 114; 1290-1298; 3. Seeger J et al; Thrombosis Haemostasis; 2015; 114; 1277-1289; 4. Larsen T et al; JACC 2013; 61; 2264-2273; 5. Larsen T et al; The American Journal of medicine; 2014; 127; 329-336; 6. Lauffenburger JC et al; J Am Heart Assoc 2015; 7. Gorst-Rasmussen et al. Pharmacoeconomics Drug Saf 2016; doi:10.1002/pds.4034; 8. Graham DJ. et al. JAMA Intern Med. 2016; 176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954; 9. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151; 10. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875-1876; 11. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365:981-992; 12. Patel M et al N Engl J Med 2011; 365:883-91. 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872; 13. Pradaxa, European SmPc; доступно по ссылке: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) 09 августа 2017

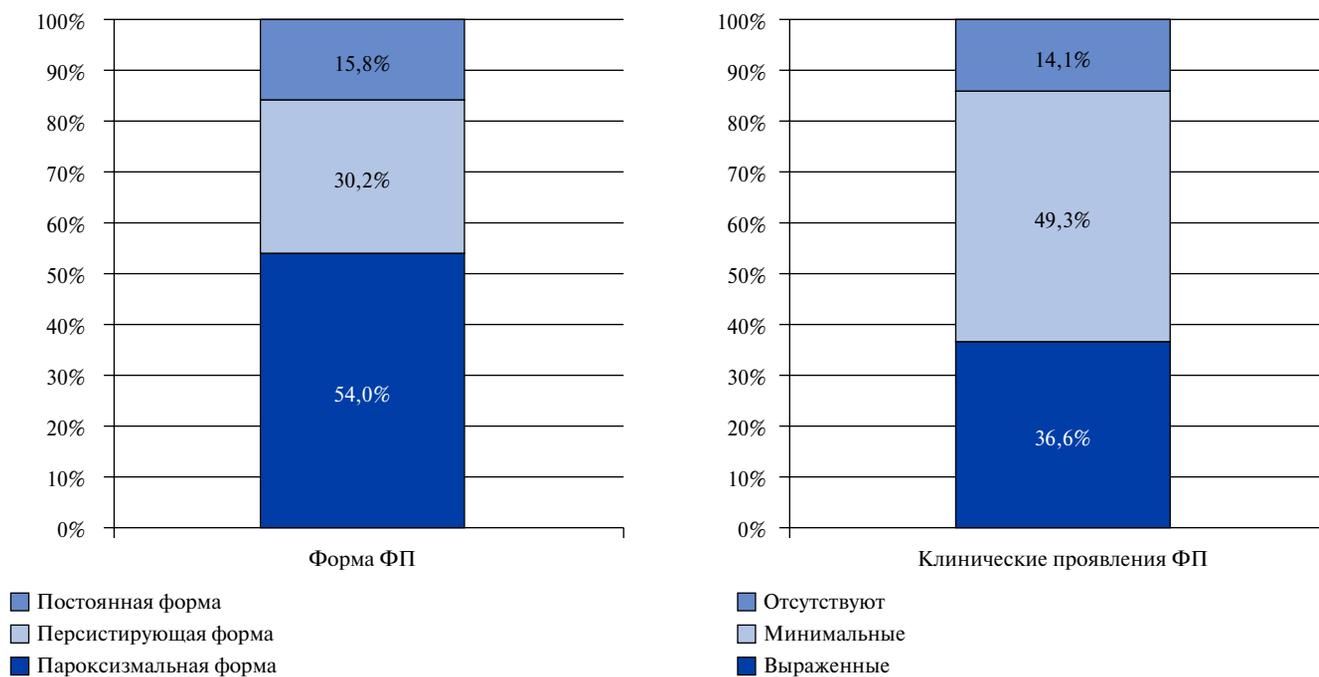


Рис. 1. Характеристика ФП у пациентов, включенных во II фазу регистра Gloria AF российскими центрами.

Рязань, Саратов, Самара, Краснодар, Ростов-на-Дону, Ижевск, Оренбург, Пермь, Екатеринбург, Челябинск, Омск, Новосибирск, Кемерово, Барнаул, Красноярск, Иркутск, Чита, Владивосток.

В основу настоящей публикации легли результаты анализа исходных клинических характеристик Российских пациентов, включенных во II фазу Gloria AF. На территории Российской Федерации в исследование были включены 404 пациента, анализ данных которых представлен в настоящей статье.

**Популяция пациентов.** Согласно протоколу программы Gloria AF во II фазу регистра включали пациентов с возрасте 18 лет и старше с диагнозом ФП, поставленным не ранее, чем за три месяца до исходного визита в рамках исследования, у которых риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составлял 1 балл или более. В регистр не включали пациентов с механическими клапанными протезами сердца или патологией клапанов, которая, вероятно, могла бы потребовать протезирования во время наблюдения в рамках регистра; пациентов, ранее получивших более 60 дней терапии антагонистами витамина К независимо от показания; пациентов с ФП, вызванной обратимыми причинами; пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; пациентов, имеющих иные, кроме ФП, показания к антикоагулянтной терапии. Исследователям было настоятельно рекомендовано последовательно включать в регистр всех пациентов, которые соответствовали критериям отбора.

Во время исходных визитов в стандартной электронной индивидуальной регистрационной карте

пациента исследователи регистрировали их клинические и демографические характеристики.

На основании полученных данных по исходным клиническим характеристикам включенных в исследование пациентов рассчитывались описательные статистические показатели: для непрерывных величин рассчитывали среднее и стандартное отклонение и/или медиану и 25%-75% перцентили. Для категориальных величин рассчитывали частоту встречаемости признака. Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC)

### Результаты

Во II фазу регистра Gloria AF в мире было включено 15092 пациента.

В Российской Федерации с момента включения первого пациента (ноябрь 2012г) до закрытия базы данных (декабрь 2014г) в регистр было включено 404 пациента. Средний возраст пациентов составил 63,5 лет.

54% пациентов имели пароксизмальную форму ФП, 30,2% — персистирующую, 15,8% — постоянную. У 36,6% наличие ФП сопровождалось клиническими симптомами, у 49,3% выраженность симптомов была минимальной, тогда как у 14,1% участников исследования ФП носила бессимптомный характер (рис. 1).

Большинство включенных пациентов имели хотя бы одно сопутствующее заболевание (табл. 1): 93,6% пациентов имели артериальную гипертонию, 37,4% — ишемическую болезнь сердца, 14,4% — анамнез инфаркта миокарда; 19,3% пациентов имели

Таблица 1

**Демографические и клинические характеристики  
Российской популяции пациентов, включенных  
во вторую фазу регистра Gloria AF (n=404)**

Характеристика	Данные по Российской популяции пациентов
Возраст, среднее (СО), годы	63,5 (10,1)
Женский пол, n (%)	203 (50,2%)
Индекс массы тела, Среднее (СО), кг/м <sup>2</sup>	30,37 (5,37)
Клиренс креатинина, среднее (СО), мл/мин	86,8 (30,9)
Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)	
Инсульт в анамнезе	35 (8,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	58 (14,4%)
Ишемическая болезнь сердца	151 (37,4%)
Хроническая сердечная недостаточность	228 (56,4%)
Артериальная гипертензия	378 (93,6%)
Сахарный диабет	78 (19,3%)
Кровотечения в анамнезе	22 (5,4%)
Риск инсульта	
CHADS <sub>2</sub> , средний балл (СО)	2,0 (1,0)
Категории риска по CHADS <sub>2</sub>	
Низкий риск (0 баллов), n (%)	6 (1,5%)
Умеренный риск (1 балл), n (%)	132 (32,7%)
Высокий риск (2 и более баллов), n (%)	266 (65,8%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, средний балл (СО)	3,2 (1,5)
Категории риска по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
Низкий риск (0 баллов)	0 (0%)
Умеренный риск (1 балл)	58 (14,4%)
Высокий риск (2 и более баллов)	346 (85,6%)
Риск кровотечений	
HAS-BLED, средний балл (СО)	1,0 (0,8)

**Сокращения:** СО — стандартное отклонение, n — количество пациентов.

диагноз сахарного диабета, 56,4% — диагноз хронической сердечной недостаточности, 8,7% пациентов имели в анамнезе инсульт, у 5,4% в прошлом были зафиксированы эпизоды кровотечений.

Оценка риска инсульта в популяции пациентов Gloria AF показала, что среднее количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> составило 2,0. При этом, 32,7% пациентов имели 1 балл, а 65,8% — 2 и более баллов по данной шкале. Средний риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 3,2 балла, 14,4% пациентов имели риск 1 балл, 85,6% пациентов — два и более балла. Средний риск кровотечений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, составил 1,0 балл.

Согласно полученным данным, 18,6% пациентов, включенных в регистр, получали с целью профилактики кардиоэмболического инсульта антагонисты витамина К, 11,1% пациентов получали для профилактики инсульта ацетилсалициловую кислоту. НОАК получали 69,8% пациентов. Не получали никакой анти тромботической терапии 0,5% оцениваемой популяции.

### Обсуждение

Представленные данные позволяют оценить клинический портрет Российского пациента с неклапанной ФП, имеющего факторы риска инсульта и провести сравнение с глобальными данными Gloria AF, а также с клиническим профилем пациентов, включенных в другие глобальные регистры пациентов с ФП. В качестве источника данных о клиническом портрете пациента на глобальном уровне мы использовали данные по общей популяции пациентов регистра GLORIA AF, а также данные регистра GARFIELD [6] как наиболее сходного с GLORIA AF по дизайну и принципам проведения. Регистр GARFIELD представляет собой продолжающееся международное многоцентровое наблюдательное исследование, в которое включали пациентов с неклапанной ФП, выявленной в течение последних 6 недель, и имеющих как минимум один дополнительный фактор риска, который, по мнению врача-исследователя, повышает риск инсульта.

В таблице 2 представлены клинические характеристики Российской популяции пациентов Gloria AF в сравнении с глобальной популяцией регистра, а также в сравнении с популяцией регистра GARFIELD.

Распределение пациентов с различными формами ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) было примерно сопоставимо при сравнении российской популяции пациентов с общей популяцией пациентов GLORIA AF, однако существенно отличалось от данных GARFIELD, что могло отражать особенности определений и требований к регистрации информации о форме ФП, принятой в различных исследованиях.

Анализ анамнеза и сопутствующей патологии пациентов показал следующее. Доля пациентов с инсультом в анамнезе составляла 8,7% в российской популяции регистра GLORIA AF и 10,5% в общей популяции исследования. В общей популяции пациентов регистра GARFIELD доля пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе составила 12,7%.

Инфаркт миокарда в анамнезе был зарегистрирован у 14,4% российской популяции пациентов регистра GLORIA AF и у 10,6% общей популяции исследования, а доля пациентов с ишемической болезнью сердца — 37,4% и 20,3%, соответственно. В регистре GARFIELD доля пациентов с ишемической болезнью сердца составила 19,9%. Встречаемость пациентов с ХСН составила 56,4% в российской популяции GLORIA AF, 24,2% в общей популяции исследования и 20,6% в регистре GARFIELD. Встречаемость пациентов с сахарным диабетом была примерно сопоставима в российской популяции GLORIA AF (19,3%), в общей популяции исследования (23,1%) и в популяции регистра GARFIELD (21,9%).

Таблица 2

**Демографические и клинические характеристики Российской популяции пациентов II фазы GLORIA AF в сравнении с международными данными регистров GLORIA AF и GARFIELD**

Характеристика	Российская популяция пациентов Gloria AF	Глобальная популяция пациентов Gloria AF [14]	Глобальная популяция пациентов регистра GARFIELD [6]
Возраст, годы	63,5 (10,1)*	71,0 (64,0-78,0)**	69,8 (11,4)*
Женский пол, n (%)	50,2%	45,5%	43,8%
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,37 (5,37)*	27,5 (24,5-31,4)**	27,8 (5,4)
Форма ФП			
Постоянная форма	15,8%	11,1%	13,1%
Персистирующая форма	30,2%	35,5%	15,6%
Пароксизмальная форма	54%	53,4%	25,2%
Впервые выявленная	-	-	46,1%
Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)			
Инсульт в анамнезе	8,7%	10,5%	12,7% (инсульт или ТИА)
Инфаркт миокарда в анамнезе	14,4%	10,6%	9,4% (острый коронарный синдром)
Ишемическая болезнь сердца	37,4%	20,3%	19,9%
Хроническая сердечная недостаточность	56,4%	24,2%	20,6%
Артериальная гипертензия	93,6%	74,6%	78,1%
Сахарный диабет	19,3%	23,1%	21,9%
Кровотечения в анамнезе	5,4%	5,6%	2,9%
Риск инсульта			
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,2 (1,5)*	3,0 (2,0-4,0)**	3,3 (1,6)*
Категории риска по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc			
Низкий риск (0 баллов)	0%	0%	2,3%
Умеренный риск (1 балл)	14,4%	13,9%	11,8%
Высокий риск (2 и более баллов)	85,6%	86,1%	85,9
Риск кровотечений			
HAS-BLED	1,0 (0,8)*	1,0 (1,0-2,0)**	1,5 (0,9)*

**Примечание:** \* — среднее (CO), \*\* — медиана (25% — 75% перцентили).

**Сокращения:** CO — стандартное отклонение, n — количество пациентов.

Безусловно, заслуживает внимания более высокая встречаемость ишемической болезни сердца, ХСН и артериальной гипертензии в Российской популяции GLORIA AF в сравнении с глобальными данными исследования GLORIA AF и регистра GARFIELD, что с одной стороны может отражать особенности диагностики указанных заболеваний в реальной клинической практике Российской Федерации, а с другой стороны выявленная особенность коррелирует с известным фактом, что Россия относится к категории стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском [7].

Средний риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc в российской популяции пациентов GLORIA AF составил 3,2±1,5 баллов, что, в целом, не противоречит глобальным результатам, полученным в GLORIA AF, и результатам регистра GARFIELD. Приблизительно был сопоставим с международными данными также процент пациентов, имеющих риск инсульта 2 и более баллов по данной шкале, который составил 85,6%, 86,1% и 85,9%, соответственно. В контексте данного обсуждения уместно отметить, что риск

инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> у пациентов Российской популяции GLORIA AF (2,0±1,0) был сопоставим с риском инсульта у пациентов в популяции рандомизированных клинических исследований HOAK RE-LY (2,1±1,1) [8] и ARISTOTLE (2,1±1,1) [9], тогда как в исследовании ROCKET AF риск инсульта был существенно выше (3,48±0,94) [10]. Последнее, по всей видимости, отражает особенности критериев включения/исключения в исследованиях HOAK. В частности, известно, что в исследовании ROCKET AF доля пациентов, которых можно было включать при наличии только двух факторов риска инсульта, в соответствии с протоколом, была ограничена 10% от всей популяции пациентов [11].

Согласно полученным данным Российской популяции регистра Gloria AF, 88,36% пациентов получали пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта, что примерно соответствует доле пациентов российской популяции исследования, у которых были зарегистрированы факторы риска инсульта. 11,14% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту и только 0,5% не получали анти-

тромботическую терапию вообще. Следует отметить, что согласно данным регистра РЕКВАЗА, собранным в марте-мае 2012г, частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП в реальной клинической практике Рязанской области составила 4,4% [12]. Отличия данных РЕКВАЗА и данных GLORIA AF в отношении частоты назначения антикоагулянтов могут быть объяснены региональными различиями подходов к профилактике инсульта у пациентов с ФП, временем сбора данных, спецификой исследовательских центров, принимавших участие в различных регистрах, а также различиями критериев отбора пациентов в исследования. Обращает внимание, что в общей популяции пациентов регистра Gloria AF доля пациентов, получавших пероральные антикоагулянты, составила 79,9%, антитромбоцитарные препараты получали 12,1%, не получали антитромботическую терапию 7,8% [13]. Следует отметить довольно высокий процент пациентов, получающих НОАК в российской популяции Gloria AF (69,8%), что может быть обусловлено интенсивным внедрением данного класса препаратов в Российских клиниках, принимавших участие в исследовании.

Ограничения данного исследования заключаются в том, что на полученные данные о практикуемых в Российской Федерации подходах к профилактике инсульта у пациентов с ФП мог оказать влияние отбор центров в исследование, так как большинство исследовательских центров были локализованы на базе крупных лечебно-профилактических учреждений областного или городского уровня, либо на академических клинических базах. По всей видимости, именно с этим связана высокая доля пациентов, которые получали НОАК в Российской популяции исследования. Вместе с тем, следует отметить, что с целью формирования максимально репрезентативной популяции пациентов, отражающей реальную

клиническую практику Российской Федерации, отбор центров производился таким образом, чтобы обеспечить максимально равномерное распределение по территории Российской Федерации. Кроме того, одним из требований, предъявляемых к исследовательским центрам, было тотальное последовательное включение всех пациентов, соответствующих критериям включения/исключения.

### Заключение

Анализ данных по исходным клиническим характеристикам российских пациентов с ФП, полученным в регистре GLORIA AF, позволяет обратить внимание на следующие закономерности:

Во-первых, на сопоставимый с глобальными популяциями исследования GLORIA AF и регистра GARFIELD исходный риск инсульта в российской популяции пациентов, а также на сопоставимую с глобальными данными GLORIA AF и GARFIELD долю пациентов с инсультом и с инфарктом в анамнезе.

Во-вторых, следует отметить большую распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в российской популяции пациентов GLORIA AF в сравнении с глобальной популяцией исследования и регистра GARFIELD, что может, с одной стороны, отражать особенности диагностики данных заболеваний в условиях реальной клинической практики, а с другой, может быть ассоциировано с более высокими кардиоваскулярными рисками в популяции пациентов Российской Федерации.

В-третьих, следует отметить довольно высокий процент пациентов, получавших НОАК, что может быть связано с интенсивным внедрением данного класса препаратов в реальную клиническую практику исследовательских центров — участников регистра Gloria AF.

### Литература

- Krijthe BP, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 2013; 34 (35): 2746-51.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22 (8): 983-8.
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*, 2016; 18 (11): 1609-78.
- De Caterina R, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*, 2013; 110 (6): 1087-107.
- Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015; 17 (10): 1467-507.
- Bassand JP, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*, 2016; 37 (38): 2882-9.
- Piepoli MF, et al. 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). *Eur Heart J*, 2016; 37 (29): 2315-81.
- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361 (12): 1139-51.
- Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365 (11): 981-92.
- Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365 (10): 883-91.
- Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*, 2010; 159 (3): 340-7.e1.
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Loukianov MM, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacother. Card*, 2013; 9 (1): 4-14.
- Huisman MV, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*, 2015; 128 (12): 1306-13.e1.
- Huisman MV, et al. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69 (7): 777-85.

## ИЕРАРХИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Таратухин Е. О.

Работа с факторами риска (ФР) — ключевая составляющая первичной и вторичной профилактики неинфекционной патологии. К сердечно-сосудистым заболеваниям это имеет прямое отношение. С биопсихосоциальной точки зрения, ФР можно подразделить на соматические, психологические и социальные. Соответственно, работа с ними может проводиться с учётом этих особенностей.

**Цель.** На основании данных современной литературы и эмпирических данных сформулировать представление об иерархии ФР сердечно-сосудистой патологии относительно их положения на соматическом, психологическом и социокультурном уровнях.

**Материал и методы.** Исследование включает в себя систематический обзор литературы и работу с больными инфарктом миокарда (ИМ). Систематический обзор включил в себя 430 источников преимущественно за последние один-два года, посвящённых биопсихосоциальным аспектам возникновения ИМ и течения постинфарктного периода. Эмпирическая часть состояла из исследований методом глубинного интервью (n=18), полуструктурированного интервью (n=32), ряда опросников (n=304) больных, перенёсших ИМ, в период от 4 суток до 3 месяцев после события.

**Результаты.** На основании междисциплинарных данных литературы построено представление о соматопсихических и психосоматических процессах при заболевании ИМ. С привлечением понятий гуманитарных наук, нейрофилософии рассмотрены восходящие (bottom-up) и нисходящие (top-down) процессы биопсихокультурального взаимодействия, описывающие как влияние социума и культуры на соматическое состояние человека, так и соматических процессов на поведение человека (больного ИМ) в социуме. На основании исследования больных ИМ изучены особенности психологических и социокультурных компонентов их заболевания — предшествовавших событию ишемии и продолжающихся. Факторы риска, традиционно изучаемые в кардиологии и являющиеся мишенью кардиореабилитации и вторичной профилактики, располо-

жены в иерархической форме 7 уровней: морфо-функциональные, нейрогуморальные, психофизиологические, когнитивно-аффективные, феноменологические, социокультурные, а также (эпи)генетические.

**Заключение.** Подобная теоретическая модель может быть приложена к любым ФР и помочь практической работе с ними, благодаря стратификации подходов и усилий в модификации, помощи пациенту в приверженности здоровым изменениям.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 28–33**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-28-33>

**Ключевые слова:** пациент-центрированная медицина, биопсихосоциальный, биопсихокультуральный, психосоматика, трансдисциплинарный, междисциплинарный, эпигенетика, медицинская антропология.

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

Таратухин Е. О. — к.м.н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — факторы риска, АГ — артериальная гипертензия.

Рукопись получена 14.07.2017  
 Рецензия получена 18.08.2017  
 Принята к публикации 25.08.2017

## RISK FACTORS HIERARCHY

Taratukhin E. O.

Risk factors (RF) management is the key component of the primary and secondary prevention of non-communicable diseases. It applies fully to cardiovascular medicine. From biopsychosocial point of view RF can be distinguished to somatic, psychological and social. And management of RF might be framed by such distinction.

**Aim.** Based upon the data from recent literature and original studies, to formulate the concept of the RF hierarchy related with their position on somatic, psychological and socio-cultural levels.

**Material and methods.** The study includes systematic literary review and empirical work with myocardial infarction (MI) patients. Systematic review included 430 sources primarily published last year, on psychosomatic aspects of MI and course of postinfarction period. Empirical part consisted of the in-depth interviews study (n=18), semi-structured interview (n=32) and a range of questionnaires (n=304) of post-MI patients, during the time frame 4 days to 3 months after event.

**Results.** Based upon the interdisciplinary data, the relationship constructed, of somatopsychic and psychosomatic processes around the MI. Taking the meanings from the humanities, neurophilosophy, the bottom-up and top-down biopsychocultural processes are considered, in the biopsychocultural interrelation, that describe social and cultural influence on somatic state, and of somatics on behavior of an ill person

(MI patient) in the society. Based on the study of MI patients, the specifics studied, of psychological and socio-cultural components of the illness — that preceded the MI and the continuing. Risk factors, traditionally addressed in cardiology and being the target of cardiorehabilitation and secondary prevention, are stratified to 7 levels of hierarchy: morpho-functional, neurohumoral, psychophysiological, cognitive-affective, phenomenological, sociocultural, and (epi)genetic.

**Conclusion.** Such theoretical model might be applied to any RF and to help practitioner by stratification of approaches and efforts in modification, and in facilitation of healthy behavior changes.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 28–33**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-28-33>

**Key words:** patient-centered medicine, biopsychosocial, biopsychocultural, psychosomatics, transdisciplinary, interdisciplinary, epigenetics, medical anthropology.

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

Благодаря масштабным эпидемиологическим исследованиям, на сегодняшний день существует ясность относительно факторов риска, требующих наибольшего внимания. Начиная с дислипидемии

и дисфункции эндотелия, и заканчивая экологией и деструктивной городской средой, — эти факторы находятся в фокусе практической медицины. К ним применяются воздействия на уровне государства, они

входят в программы совершенствования здравоохранения на мировом уровне [1-3]. Тем не менее, пока отсутствует чёткая структура факторов риска (ФР) относительно биопсихосоциальной оси, хотя этот междисциплинарный подход, появившись во второй половине прошлого века, становится ведущим в понимании сложности устройства человека. Социальные и психологические аспекты, в частности, необходимо учитывать при работе с неинфекционной патологией [4, 5].

Биопсихосоциальный подход предполагает объединение наук о человеке, дисциплинарное деление которых исторически было связано с различием исследовательских подходов. Биологические основы, соматика, принадлежат естественно-научной системе взглядов, в основе которой лежит усреднение, генерализация, воспроизводимость, а главное, потенциальная стабильность изучаемого явления или его предсказуемое изменение. Психологическая часть занимает промежуточное положение, относясь отчасти к естественно-научному подходу — психофизиология, — но принадлежа и гуманитарным наукам, потому что такие психические процессы, как эмоции, мышление, мотивации начинаются в области культурного бытия человека. Наконец, “социальная” часть полностью принадлежит гуманитарной сфере, противоположной естественной. В ней нет фиксированных и предсказуемых законов, статистических закономерностей. В гуманитарной сфере властвует индивидуальность человека — и исследователя, и исследуемого. Медицина имеет дело со всеми тремя, и как указывается во множестве работ, смещение акцента в сторону биомедицины — временное явление, объяснимое быстрым развитием естественно-научных методов работы с человеком, телом человека. Между тем, психологические и социокультурные аспекты вовлечены в болезненные изменения не менее серьёзно, чем биологические. Психосоциальные факторы стоят “во главе угла” кардиореабилитации и вторичной профилактики [6].

В исследовании, результат которого — данная статья, одной из задач было выработать способ стратификации различных факторов риска сердечно-сосудистой патологии относительно биопсихосоциальной оси. Такая стратификация позволит выстраивать работу с ними более осознанно.

### Материал и методы

Работа включала в себя систематический обзор литературы и эмпирическое исследование в форме опросников и специальных интервью с больными, госпитализированными по поводу острого коронарного синдрома, а также приглашёнными амбулаторно после госпитализации. В исследование не включались больные с выраженной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV; Killip II-IV в остром периоде),

с выраженной сопутствующей патологией (включая дыхательную недостаточность, онкологические или аутоиммунные заболевания). Результаты отдельных исследований опубликованы в других статьях.

Этап работы с литературой включал в себя поиск современных оригинальных исследований, связывающих соматические и психологические процессы при инфаркте миокарда. Поиск производился в базах Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ. Глубина поиска 40 лет, однако предпочтение отдавалось современным источникам; более ранние как правило, были рассмотрены в тех или иных обзорах литературы — в этом случае, для анализа использовались обзоры. Всего, по ключевым словам, обнаружено более 100 тысяч ссылок, после фильтрации по предмету, методам, нозологии осталось около 20 тысяч, из которых для дальнейшей работы было отобрано 1355. После анализа источников в работе цитировано 430, из которых 224 — за 2016–2017гг. Отдельные фрагменты обзоров литературы опубликованы в других статьях (Шмилович и Таратухин, Российский кардиологический журнал 2017, 6; Шайдюк и др., РКЖ 2017, 9; Таратухин и Гордеев, Кардиология 2017, в печати).

Эмпирический этап включил в себя исследование с применением глубинного интервью (опубликовано в Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017, 1), полуструктурированного интервью, а также ряда опросников (опубликовано в Семиохина и др., РКЖ 2017, 1; Таратухин, КВТиП 2017, 3; Айрапетян и др., РКЖ 2017, 8). Всего было включено 354 пациента (n=18, 32 и 304, соответственно).

После обработки данных качественными и количественными методами разработана теоретическая схема факторов риска сердечно-сосудистой патологии на примере ишемической болезни сердца.

### Результаты

Для представления соотношений биологического и социокультурного в медицинской практике — работе с больным — целесообразно использовать континуальный график (рис. 1). По горизонтальной оси в двух противоположных полюсах располагается “только соматика” и “только культура”. Под “соматикой” понимается естественно-научный взгляд на человека как биологическое тело с механизмами поддержания гомеостаза. Под “культурой” понимается исключительно социальное бытие человека, погружённого в символические отношения с другими людьми. С точки зрения медицины, первое есть отсутствие социального человека, работа с его телом. В полном смысле это клиническая смерть, реанимационные мероприятия. Второе, противоположное, есть соматическое здоровье, отсутствие каких-либо дефицитов, дисфункции, высокая активность, тренированность тела. В такой ситуации работа врача



Рис. 1. “Биосоциальный континуум” и роль работы с личностью пациента.

с телом пациента не происходит, это состояние как правило и считается здоровьем. Какое-либо дальнейшее улучшение возможно физически (спорт) или при работе с психологическим уровнем: то, что принято называть развитием личности, тренировкой способностей, разного рода нетрадиционными, эзотерическими практиками.

Медицинская помощь, фактически, находится между двумя полюсами; доля “культурного”, “личностного”, в противоположность телесному, соматическому, зависит от степени болезненности того или иного состояния. В ситуациях жизнеугрожающих, декомпенсированных, акцент в деятельности врача делается на соматической работе, а именно, на стабилизации гомеостаза. Напротив, в ситуациях стабильных, не тяжёлых, больше внимания уделяется качеству жизни, совладанию с заболеванием, вторичной профилактике, стремлению к полному выздоровлению. В таком континууме важно иметь в виду, что соматопсихические связи опосредуют влияние социального человека — личности — на биологическое тело рядом известных механизмов. И напротив, факторы соматические (ответ острой фазы, эндогенная депрессия, психоорганический синдром) влияют существенно на социального человека.

В соответствии с таким представлением, работа с факторами риска неинфекционной патологии может быть стратифицирована по степени преобладания роли социального человека, личности, относительно биомедицинской части работы с ним.

#### Биологические факторы

К биологическим факторам относится множество изученных на сегодняшний день состояний метаболизма: дислипидемия, дизглицемия, активность матриксных металлопротеаз, снижение синтеза оксида азота (II), системное воспаление, — а также морфо-функциональных нарушений: артериальная гипертензия, повышение сопротивления сосудов, так называемый стресс сосудистой стенки (shear stress) и др. Биологические факторы изучаются сами по себе как нарушения, ведущие к морфологическим изменениям — к развитию атеросклеротической бляшки, к поддержанию протромботического состояния крови, к повреждению бляшки с её осложнением.

Эту группу факторов можно подразделить на морфо-функциональные и нейро-гуморальные, где вторые являются регуляторным звеном более

высокого уровня и опосредуют действие психологических факторов.

Терапия, направленная на коррекцию биологических факторов риска, включает в себя гиполипидемические препараты, средства снижения артериального давления (как целевой эффект), антитромботические средства. Инструментальное лечение направлено на коррекцию морфо-функциональных изменений — главным образом, морфологических (расширение просвета артерии при стенокардии, реноваскулярной гипертензии). Немедикаментозные аспекты ведения больных, такие как физическая активность или диета, на биологические факторы влияют опосредованно, улучшая оксигенацию тканей, изменяя баланс вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов, симпатической и парасимпатической систем. Отказ от курения также имеет основной эффект на биологическом уровне, освобождая от продуктов горения, от биологически активных веществ, имеющих прямое повреждающее действие или влияющих подобно медиаторам.

#### Психологические факторы

К психологическим относятся психофизиологические, когнитивные и феноменологические. Первые связывают нейро-гуморальную регуляцию с фундаментальными психологическими процессами (например, лимбическая система, гипоталамус, префронтальная кора как области, определяющие поведение).

К этой группе факторов риска относятся, в первую очередь, эмоциональные состояния, длительно персистирующие или острые: тревога, депрессия, обида, вина, стресс, гнев, — а также специально выделенные “типы личности” (А и D) как склонные испытывать определённые эмоции в ответ на социальные события. Роль депрессии доказана для сердечно-сосудистой патологии, её влияние опосредовано через механизмы регуляторные (дисбаланс вегетативной нервной системы, хроническое воспаление) и через поведенческие механизмы (тенденция к курению, гиподинамии, неправильному питанию, неприверженности терапии).

Другим фактором, на который делается акцент, является стресс. Будучи событием психологического уровня, стресс реализуется через соматические механизмы (повышение артериального давления и частоты сокращений сердца, вазоконстрикция, высвобождение глюкозы, липидов, и др.). В то же время, стресс является ответом на факторы социальные и как психологический процесс возникает в случае провоцирующего события. Эмоции входят в группу психологических факторов риска, а их влияние на соматическое состояние обусловлено исходной “локализацией” переживания эмоции в соматической сфере, как на это указывают нейрофизиологи.

Феноменология — учение о том, каким образом в сознании представлены внешние и внутренние пси-

хические события. Стресс имеет корни на этом уровне, поскольку как “вегетативная буря” начинается в ответ на некое переживание или представление — нечто ставшее значимым для человека и запустившее реакцию стресса.

К этой группе также относятся события и понятия, вызывающие в целом то или иное аффективное состояние или ту или иную эмоцию. Психологический уровень, опосредуя влияния социального бытия человека на соматическое состояние и наоборот, универсален относительно культуры. Он представлен механизмами, составляющими набор возможностей “одушевления” человека как физического объекта, и описывает эти механизмы от ближайшего к соматике уровня до непосредственно символического, или культурного. Тем не менее, на феноменологическом, или субъективно-культурном уровне процессы значительно зависят от опыта человека.

### Социокультурные факторы

Влияние общества и культуры на представления и поведение человека происходит множеством путей от неосознаваемых установок до целенаправленного манипулирования поведением и интенциями. Масс-медиа, реклама, искусство и другие культурные практики могут нести в себе как прямой посыл к тем или иным действиям, так и вести к ним вторично. *Курение* можно назвать наиболее репрезентативным. Демонстрация курения в искусстве, создание притягательных образов в рекламе, оформление упаковок сигарет, существование стереотипов относительно тех или иных форм курения (кальян, сигары, трубка) создают дискурс, в который, при наличии предпосылок, оказывается вовлечён человек. Другой социокультурный фактор — *потребление пищи* за рамками её основной биологической роли. Культурные практики застолья, перекусов, “быстрой” еды, “сладкого”, гурманства ведут к разобщению энергетических и пластических потребностей тела человека с реальным поступлением. Результатами действия таких практик становятся ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, подагра и другие связанные с потреблением пищи заболевания. *Алкоголь* входит в данную группу факторов как форма реализации социальной идентичности. Тосты, “штрафные”, правило “пей до дна”, различные приметы и суеверия, связанные с отказом от алкоголя, включая остракизм, — ведут к избыточному его употреблению. Эстетика упаковывания и позиционирования алкогольных напитков наделяет спиртосодержащие жидкости дополнительными особенностями переживания, симулируя их ценность (“на ледниковой воде”, “на талой воде”, с “традициями”, “историей”, и тому подобное). *Гиподинамия* также входит в группу социокультурных факторов ввиду значительного числа средств передвижения в городе (автомобиль, общественный транспорт, лифт, трапалатор, эскалатор)

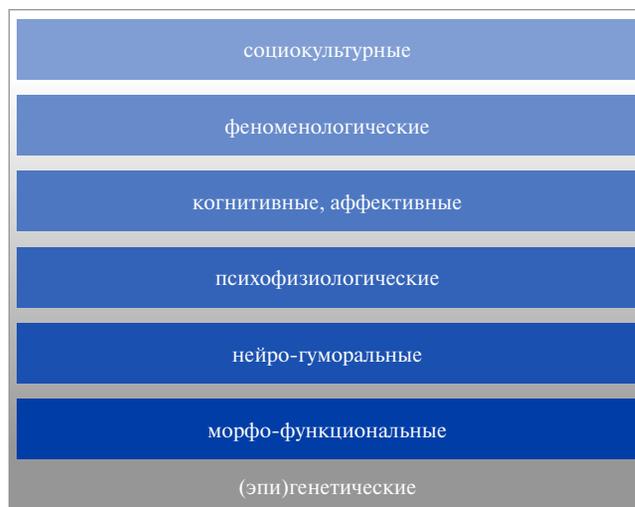


Рис. 2. Схема уровней факторов риска.

и преобладанием видов занятости, не связанных с двигательной активностью (офисная работа).

### Генетика (эпигенетика)

Отдельно следует выделить генетический — точнее, эпигенетический, — компонент. На базовом уровне генетика располагается ниже биологического уровня, определяя особенности биохимического состава тела. Такие явления, как дислипидемия, протромботическое состояние, склонность к вазоспазму имеют в той или иной мере наследственно обусловленный характер. Изучаемые в последние годы закономерности эпигенетики позволяют делегировать часть влияния генетики внешним факторам, включая экологические и социокультурные. Регуляция транскрипции тех или иных генов происходит с учётом химических влияний (загрязнения окружающей среды, пищевых добавок), синтезируемых в организме веществ (например, микробиотой кишечника), а также психологических состояний (дистресс, депрессия). Влияние генетики, таким образом, распространяется на более высокие уровни иерархии ФР. Более того, генетически обусловлены психологические процессы, включая ту или иную аффективность, интеллект, темперамент, которые оказывают влияние на поведение человека, его социальную самоидентификацию, способности к совладанию с фрустрирующими ситуациями. Потому генетический/эпигенетический уровень выделяется отдельно как распространяющийся на все остальные, за исключением социокультурного.

### Иерархия

Основные факторы риска можно стратифицировать согласно представленным выше уровням (рис. 2). В практической работе такое понимание будет способствовать оптимизации усилий по их модификации.

Курение как фактор риска имеет положение на всех уровнях от биологического до социокультур-

ного. На биологическом уровне реализуется основной негативный эффект, тогда как на более высоких — собственно зависимость (психофизиологическая ввиду биологически активных компонентов дыма; психологическая ввиду моторных стереотипов, автоматизмов, привычки; социально-психологическая ввиду принадлежности к группе, устоявшихся ритуалов; социокультурная ввиду эстетических, арт-компонентов практики курения).

Ожирение на биологическом уровне связано с изменениями тех или иных медиаторов (адипокины, симпатические амины), липидов (гипертриглицеридемия), глюкозы и её регуляторов (инсулин, чувствительность к инсулину). Различные формы ожирения оказывают различный метаболический эффект. На психофизиологическом уровне ожирению может способствовать низкая физическая активность, низкий уровень метаболических процессов (включая эндокринные нарушения), модулирование пищевого поведения гипогликемией, гиперинсулинемией, гиполептинемией. Пищевое поведение также зависит от органолептических свойств пищи (жирная, углеводистая пища), что включено в психологический и феноменальный уровни. Это, в частности, играет роль при психиатрических расстройствах, связанных с перееданием. Культурные практики потребления пищи, наделения пищи теми или иными смыслами (застолье, празднование) способствуют потреблению, превышающему энергетический расход. Социокультурный уровень включает в себя эстетизацию пищевых практик, стимулирование (усиление) вкуса, а также визуальных аспектов пищи (сервировка, упаковывание).

Артериальная гипертензия как состояние находится на биологическом уровне; как синдром занимает психофизиологический уровень, а как болезнь (эссенциальная АГ) включает также феноменальный и социокультурный. Биологически это состояние ведёт к вазоспазму, изменению механики кровообращения, гистологическим проявлениям. Нейро-гуморальный уровень включает в себя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатико-адреналовой системы, преобладание эндотелина над оксидом азота (II). Психофизиологический уровень включает регулируемую активность на уровне центральной нервной системы, запускаемую эмоциями и другими процессами феноменологического уровня.

### Обсуждение

Оказание помощи больным ИБС требует сложного взаимодействия врачей, организаторов здравоохранения, общесоциальных и политических институтов. Кроме того, сам пациент как активный участник изменений, которые с ним должны происходить, может сводить на нет усилия здравоохранения, если

в его представлениях, установках, интенциях имеется отрицание рекомендуемых действий.

Сложность ключевых факторов риска требует делегирования различных подходов к их коррекции разным формам оказания медицинской помощи. Так, при выраженном ожирении может производиться резекция желудка — и это будет воздействие на биологическом уровне, хотя его ожидаемый результат находится на уровне поведения, опосредуя снижение аппетита. Применение фармакологических средств влияет на психофизиологию (сIBUTрамин) или на нейро-гуморальный уровень (стимуляторы метаболизма). Но если на пациента продолжают действовать феноменальные факторы (его пищевые установки, семейный уклад) или социокультурные факторы (доступность и внешний вид пищи, кулинарные телепередачи), восходящие влияния от психофизиологии и биологии на социального человека могут не возыметь достаточного действия. Напротив, работа с социокультурными компонентами (диета как таковая, исключение контакта с высококалорийной пищей, исключение разговоров о пище и тому подобное) может оказаться бесполезной, и нисходящие влияния не будут результативны, если значительно изменены процессы гуморальной регуляции пищевого поведения, например, при развитии инсулинорезистентности, формировании базальной гиперинсулинемии. В таких случаях полезна оценка степени изменений факторов того или иного уровня и прецизионный выбор врачебных либо психологических вмешательств.

Дислипидемия может быть результатом наследственной патологии как таковой, может быть следствием изменений пищевого поведения, может являться сопутствующей ожирению, сахарному диабету. Работа с этим состоянием на биологическом уровне предполагает приём холестеринснижающих средств, и этим нередко ограничивается, оставляя за рамками множество значимых регуляторных факторов. Физическая активность как механизм нормализации липидного состава плазмы крови, рекомендуемый пациентам наряду с соблюдением диеты, является особым паттерном поведения. На феноменальном уровне он включает в себя аспекты самоидентификации (социальной, гендерной, половой идентичности), возможностей (городская среда, характер трудовой занятости), стереотипов (принятое в семье, среде отношение к спорту). На социокультурном уровне он также включает медийное пространство (социальная реклама, пропаганда), эстетизацию (красивое тело, фитнес), искусство (кино, фотография, литература), в которых аспекты физической активности могут быть изображены прямо или быть опосредованы отношением или маркированы — как негативно, так и позитивно. При этом, эстетические качества носителя (т.е., самого материала, вос-

принимаемого пациентом в его повседневности) могут подкреплять нежелание поддерживать активность или желание это делать.

Подобные характеристики при дальнейшей экспликации могут быть применены ко всем факторам риска ишемической болезни сердца. За рамками пока остаётся эпигенетический компонент, поскольку его исследования ведутся не так давно и пока не связаны с клинической практикой. Но уже имеющиеся данные позволяют предполагать широкие перспективы его приложения.

### Заключение

Организация эффективной профилактики ИБС невозможна без рационального, осознанного распределения сил. Эффективность тех или иных действий, начиная безрецептурной продажей статинов и заканчи-

вая организацией велодорожек вдоль тротуаров, зависит от уровня устройства фактора риска, на который направлено действие. Игрет роль также соотношение и взаимовлияние факторов риска. К примеру, при нарушенном обмене глюкозы и дизинсулинемии вряд ли может быть эффективна простая рекомендация соблюдать диету, а равно пропаганда здорового питания. С другой стороны, постоянное влияние эстетизированных табачных изделий и алкоголя (реклама, упаковка) могут нивелировать эффект фармакотерапии и даже приводить к побочным явлениям при совместном употреблении (гепатотоксичность). Трансдисциплинарная биопсихокультуральная модель, предложенная в результате исследования, позволяет интегрировать дисциплинарно различные, но в своей медицинской сути единые аспекты первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии.

### Литература

1. Pineda E, Sanchez-Romero M, Brown M, et al. Achieving the 2025 WHO global health body-mass index targets: a modelling study on progress of the 53 countries in the WHO European region. *The Lancet*, 2016; 388: 90. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32326-1
2. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*, 2017; 389 (10075): 1229-37. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32380-7
3. WHO. Health in all policies. Framework for country action. France: World Health Organization; 2014; 22p.
4. 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
5. Taratukhin EO. 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
6. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015; 22 (10): 1290-306. DOI: 10.1177/2047487314543075

## СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Петрова М. М.<sup>1</sup>, Прокопенко С. В.<sup>1</sup>, Еремина О. В.<sup>1</sup>, Можейко Е. Ю.<sup>1</sup>, Каскаева Д. С.<sup>1</sup>, Ганкин М. И.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК), и оценить влияние цитиколина на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=36) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколина: внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 мес. В группе сравнения (n=30) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась.

**Результаты.** К 12-му месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. В контрольной группе через 12 мес. после операции коронарного шунтирования когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

**Заключение.** Нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением искусственного кровообращения, и, тем самым, достичь наиболее высокого уровня повседневного функционирования пациентов после коронарного шунтирования.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 34–41  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-34-41>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование, транскраниальная доплерография.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Прокопенко С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Еремина О. В.\* — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Можейко Е. Ю. — д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, руководитель кабинета профилактики инсульта, диагностики когнитивных нарушений СКЦ ФМБА России, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Ганкин М. И. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики.

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

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦНС — центральная нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ИК — искусственное кровообращение, ТКД — транскраниальная доплерография, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, RI — индекс резистентности, СМА — средняя мозговая артерия, ЛСК — линейная скорость кровотока, Vps — пиковая систолическая скорость.

Рукопись получена 14.11.2016  
 Рецензия получена 30.01.2017  
 Принята к публикации 02.02.2017

## CEREBRAL CIRCULATION AND COGNITIVE STATUS OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS AFTER BYPASS SURGERY

Petrova M. M.<sup>1</sup>, Prokopenko S. V.<sup>1</sup>, Eremina O. V.<sup>1</sup>, Mozheiko E. Yu.<sup>1</sup>, Kaskaeva D. S.<sup>1</sup>, Gankin M. I.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess the condition of cerebral blood flow and cognitive functions in coronary heart disease (CHD) patients underwent on-pump coronary bypass surgery and to evaluate the influence of citicoline on the condition of higher cerebral functions during early and delayed follow-up after the surgery.

**Material and methods.** At the Federal Center of Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk city), 66 patients investigated, with CHD. Patients were selected to two groups. In the main group (n=36) as a cerebral protector citicoline was used intravenously pre-operation, dosage 1000 mg on 200 mL 0,9% saline, and then 7 days after operation with further intake 900 mg daily for 2 months. Comparison group (n=30) did not undergo cerebroprotection in perioperational period.

**Results.** By the 12th month after surgery, the parameters of cognition returned to baseline. In the controls, cognitive function returned to baseline only by the test "visual verbal memory" (direct reproduction).

**Conclusion.** Neuroprotection by citicoline can be regarded as a method for improvement of cognitive functioning after such harming influences as on-pump surgery, and therefore to reach higher everyday functioning abilities after coronary bypass.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 34–41  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-34-41>

**Key words:** coronary heart disease, cognitive disorders, coronary bypass, transcranial Doppler.

<sup>1</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Хирургическая реваскуляризация миокарда путем такой операции, как АКШ, на настоящий момент является наиболее эффективным способом лечения ИБС, снижающим риск развития сосудистых ослож-

нений [1]. Вместе с тем, давно известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) после операции КШ в послеоперационном периоде существует проблема нарушения функций централь-

ной нервной системы (ЦНС). Поражение ЦНС является одним из основных осложнений коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [2, 3]. Высокий уровень развития кардиохирургических технологий привел к значительному снижению частоты развития тяжелых неврологических осложнений, таких как инсульт и послеоперационный делирий. На первый план выходят менее выраженные нарушения, проявляющиеся, в первую очередь, изменениями высших психических (когнитивных) функций. Вместе с тем, у пациентов с развившимися цереброваскулярными осложнениями послеоперационный период протекает менее благоприятно. Известно, что послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) может привести к более тяжелым когнитивным расстройствам — деменции, которая препятствует деятельности пациентов как профессиональной, так и социальной, что связано с социальной дезадаптацией и ранней инвалидизацией [4, 5]. Развитие ПОКД может привести не только к повышению частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, но и к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре и периода восстановления после операции, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение.

Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациента, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции [3, 6]. Вместе с тем, вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК до сих пор остаются во многом нерешенными [7, 8]. Данная проблема особенно актуальна у пациентов трудоспособного возраста, у которых послеоперационное когнитивное снижение влияет на социальную активность и вероятность возврата к трудовой деятельности. Последствия этого приводят к снижению качества жизни пациентов и их семей, а также отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом [1, 6, 9]. Ранняя диагностика и раннее начало терапии способствуют предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания и развития деменции, улучшению качества жизни пациентов. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции включает клинические методы исследования (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование) и инструментальные методы (МРТ — наличие очаговых и диффузных изменений в головном мозгу). В последние годы транскраниальная доплерография (ТКД) стала одним из ведущих методов оценки неврологических исходов кардиохирургических вмешательств с искусственным крово-

обращением (ИК). В различных исследованиях было зарегистрировано как увеличение скорости церебрального кровотока во время и после операций с ИК, так и снижение церебральных гемодинамических показателей [1, 6]. Данные о факторах, влияющих на показатели мозгового кровотока в послеоперационном периоде, противоречивы. Остается неясным, отражают ли выявляемые изменения церебрального кровотока ишемическое страдание структур мозга или же они связаны с влиянием иных факторов. Современная кардиохирургия нуждается в разработке адекватных методов обследования пациентов для своевременного выявления и квалификации возникающих осложнений со стороны центральной нервной системы как в период ожидания операции, так и после перенесенного кардиохирургического вмешательства.

### Материал и методы

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС, мужского и женского пола. Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с тяжелой соматической патологией. Кроме того, предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батаре тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) были критериями исключения из настоящего исследования. Все пациенты получали лечение в соответствии с Российскими Федеральными стандартами терапии послеоперационного периода АКШ, включающее антиагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины.

Пациенты были разделены на две группы. В основной группе ( $n=36$ ) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин: внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 мес. В группе сравнения ( $n=30$ ) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась. Средний возраст больных в 1-й группе составил  $61,5 \pm 1,1$  года, во 2-й группе —  $58,9 \pm 1,18$  лет ( $p > 0,05$ ). Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Как видно из таблицы 1, статистически значимых различий по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии не выявлено.

Таблица 1

## Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС

Показатель	На фоне цитиколина (n=36)	Группа контроля (n=30)	Достоверность
Возраст, лет	61,5±1,1	58,9±1,18	>0,05
Время ИК, мин	87,9±17,9	90,9±21,6	>0,05
Время пережатия аорты, среднее, мин	60,1±24,3	64,4±28,2	>0,05
Функциональный класс, %			
II	22 (61)	21 (66)	
III	14 (39)	11 (34)	
ФК по NYHA, %			
II	20 (55,5)	17 (53)	
III	16 (44,5)	15 (47)	
Перенесенный ИМ (чел./%)	32 (88,8)	28 (87)	

Диагноз ИБС верифицировался на основании критериев ВОЗ, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Оценку функционального класса СН проводили по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964). Тяжесть стенокардии соответствовала II-III функциональному классу (табл. 1). Дооперационное обследование включало: общесоматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование. Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра.

В исследование включены пациенты с умеренными когнитивными нарушениями, согласно критериям (Peterson R, 1997). Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE (Folstein MF, 1975), согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства [10]. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) (Dubois P, et al., 1999), теста рисования часов (Brodsky H, 1997), исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульце) (Захаров В, 2005), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала (Dubois B, 2002), теста ассоциаций (семантическая речевая активность) (Bertola L, 2014), серийного счета из шкалы Маттиса (Digitspan, WAIS). Методика “Заучивание 10 слов” проводилась в несколько этапов: 1 этап — с первого предъявления, 2 этап — суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап — отсроченное воспроизведение (Лурия А. Р., 1962). Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В послеоперационном

периоде, через 6-12 мес. проводились аналогичные обследования: общесоматическое, методы функциональной диагностики (ЭхоКГ, ДСсЦДК БЦА), нейропсихологическое тестирование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Качественные переменные анализировались с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений. При исследовании показателей центральной гемодинамики (ЭхоКГ) в обеих группах прослеживается схожая направленность изменений показателей УО (ударный объем) и ФВ (фракция выброса) левого желудочка в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 12 мес. В раннем послеоперационном периоде происходит достоверное снижение УО, ФВ. Снижение ФВ и УО в первые дни после операции, вероятно, связаны с послеоперационной хирургической “травмой” и следствием применения искусственного кровообращения. При этом, в I и II группе средние показатели УО и ФВ в раннем послеоперационном периоде не отличались. Однако в этих группах через 6 мес. мы увидели процессы улучшения показателей УО и ФВ, вероятно, связанные с улучшением коронарного кровотока, адаптационными процессами к расширению физической активности и уменьшением влияния послеоперационной хирургической “травмы” (табл. 2, 3).

Таблица 2

## Динамика показателей ЭхоКГ в группе на фоне цитиколина (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции		
		12 суток	6 месяцев	12 месяцев
ФВ (%)	45,5±8,61	44,6±8,55	51,4±5,5	57,3±5,17
	$p_1-p_2=0,741$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,082$ $p_1-p_4=0,003$			
УО (мл)	63,6±9,2	62,2±5,53	65,2±8,62	70,9±14,0
	$p_1-p_2=0,889$ $p_2-p_3=0,044$ $p_3-p_4=0,082$ $p_1-p_4=0,003$			

Таблица 3

## Динамика показателей ЭхоКГ в группе контроля (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции КШ		
		12 суток	3 месяца	6 месяцев
ФВ (%)	47,2±5,77	45,7±6,25	52,1±5,03	56,7±5,19
	$p_1-p_2=0,431$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,001$ $p_1-p_4=0,001$			
УО (мл)	63,9±8,89	63,2±5,08	68,0±8,35	72,5±14,03
	$p_1-p_2=0,967$ $p_2-p_3=0,06$ $p_3-p_4=0,155$ $p_1-p_4=0,001$			

Таблица 4

## Динамика показателей транскраниальной доплерографии на фоне приема цитиколина (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 суток	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с СМА, г	66,5±11,09	73,1 ± 20,32	88,42 ± 27,5	74,4±18,4	72,9±10,9
	$p_1-p_2=0,17$ $p_2-p_3=0,023$ $p_3-p_4=0,550$ $p_4-p_5=0,556$ $p_1-p_5=0,102$				
Ri	0,56±0,05	0,57±0,04	0,57±0,06	0,55±0,06	0,55±0,05
	$p_1-p_2=0,46$ $p_2-p_3=0,266$ $p_3-p_4=0,779$ $p_4-p_5=0,498$ $p_1-p_5=0,528$				
Vps, см/с СМА, л	68,4±12,1	74,6±16,01	82,4±24,2	76,3±14,0	73,2±10,1
	$p_1-p_2=0,395$ $p_2-p_3=0,021$ $p_3-p_4=0,75$ $p_4-p_5=0,569$ $p_1-p_5=0,331$				
Ri	0,54±0,04	0,57±0,04	0,57±0,05	0,55±0,04	0,55±0,03
	$p_1-p_2=0,097$ $p_2-p_3=0,168$ $p_3-p_4=0,017$ $p_4-p_5=0,373$ $p_1-p_5=0,916$				

Таблица 5

## Динамика показателей транскраниальной доплерографии в группе контроля (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 суток	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с СМА, г	64,1±9,75	80,37±30,3	98,8±23,4	75,2±17,4	74,1±9,55
	$p_1-p_2=0,064$ $p_2-p_3=0,002$ $p_3-p_4=0,001$ $p_4-p_5=0,81$ $p_1-p_5=0,004$				
Ri	0,55±0,05	0,57±0,03	0,58±0,06	0,56±0,04	0,56±0,06
	$p_1-p_2=0,49$ $p_2-p_3=0,35$ $p_3-p_4=0,79$ $p_4-p_5=0,90$ $p_1-p_5=0,63$				
Vps, см/с СМА, л	68,9±11,86	78,1±18,06	99,8±22,7	76,8±13,3	73,9±10,1
	$p_1-p_2=0,032$ $p_2-p_3=0,001$ $p_3-p_4=0,001$ $p_4-p_5=0,133$ $p_1-p_5=0,112$				
Ri	0,55±0,03	0,57±0,03	0,58±0,05	0,57±0,04	0,56±0,07
	$p_1-p_2=0,29$ $p_2-p_3=0,04$ $p_3-p_4=0,77$ $p_4-p_5=0,72$ $p_1-p_5=0,40$				

Однотипная динамика в группах отмечается при изменении ЛСК (линейная скорость кровотока) по СМА (средняя мозговая артерия) в виде достоверного нарастания скорости кровотока на 2-е и 10-е сутки после операции КШ, при этом нарастает RI (индекс периферического сопротивления). Через 6 мес. в группах показатели ЛСК по СМА оставались

повышенными. Исходя из этих данных, мы предполагаем, что применение цитиколина в послеоперационном периоде напрямую не влияет на ЛСК в СМА. Кровоток в большей степени связан с улучшением выброса ЛЖ на фоне восстановления функции после операции КШ. Отсутствие достоверной динамики по RI подтверждает наше предположение (табл. 4, 5).

Таблица 6

Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования на фоне терапии цитиколином (M+m)

Нейропсихологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,4±1,36	27,5±1,15	28,2±0,92	28,5±0,77
		$p_{1-2}=0,95$	$p_{2-3}=0,001$	$p_{3-4}=0,01$	$p_{1-4}=0,001$
FAB		15,9±0,81	16,1±0,70	16,3±0,82	16,6±0,68
		$p_{1-2}=0,36$	$p_{2-3}=0,14$	$p_{3-4}=0,002$	$p_{1-4}=0,001$
Тест рисования часов		9,27±0,94	9,11±0,85	9,27±0,88	9,30±0,78
		$p_{1-2}=0,34$	$p_{2-3}=0,05$	$p_{3-4}=0,71$	$p_{1-4}=0,83$
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,38±0,68	5,36±0,83	5,5±0,77	5,58±0,90
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,002$	$p_{3-4}=0,982$	$p_{1-4}=0,001$
	2 этап	32,7 ±5,43	34,8±4,59	35,6±4,38	35,7±4,7
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,002$	$p_{3-4}=0,982$	$p_{1-4}=0,001$
	3 этап	5,08±1,13	5,25±1,13	5,44±0,77	5,47±0,50
		$p_{1-2}=0,608$	$p_{2-3}=0,33$	$p_{3-4}=0,851$	$p_{1-4}=0,063$
Зрительное запоминание непосредственное воспроизведение		4,36±0,72	4,27±0,61	4,55±0,5	4,58±0,5
отсроченное воспроизведение		2,83 ±1,08	2,91±1,13	2,94±0,67	3,02±1,04
Тест ассоциации		16,3±1,62	16,5±1,66	16,8±1,18	16,9±1,22
Тест Шульте		54,4±1,2	58,6±6,97	55,3±5,85	53,0±4,54
		$p_{1-2}=0,029$	$p_{2-3}=0,032$	$p_{3-4}=0,001$	$p_{1-4}=0,077$

Примечание: статистически значимым принимался уровень различий при значении  $p < 0,05$ , тест Вилкоксона.

Скорость кровотока достоверно коррелировала с фракцией выброса ( $r=0,481$ ,  $p < 0,05$ ), с ударным объемом ( $r=0,499$ ,  $p < 0,05$ ). В послеоперационном периоде в основной группе на фоне терапии цитиколином была отмечена положительная динамика в пробе на запоминание 10 слов, MMSE и Шульте (табл. 6). Мы не получили статистически значимых различий по показателям внимания (“тест повторения цифр”) и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации), при отсроченном воспроизведении (запоминании 10 слов, зрительном запоминании 5 слов) между результатами тестирования до и после операции.

Терапия цитиколином в послеоперационном периоде способствовала регрессу выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений — жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе встречались в группе сравнения значительно реже по отношению к основной группе ( $p < 0,05$ ).

В группе сравнения, где нейропротекция не проводилась, во всех предлагаемых тестах произошло ухудшение по тестируемым функциям — беглость речи, нарушение динамического праксиса, непосредственное и отсроченное воспроизведение набора слов, снижение внимания (табл. 6).

Мнестические нарушения носили неспецифический характер, не было избирательного поражения

одной из сенсорных модальностей (слухо-речевой, зрительной). Нарушались в равной степени процессы запоминания и воспроизведения. Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2-4 попыток), что говорит о флюктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А. Р. Лурия. Таким образом, во 2-й группе после операции отмечены когнитивные расстройства в виде снижения и колебания уровня непосредственного воспроизведения, снижения отсроченного воспроизведения на фоне снижения уровня внимания и темпа психической деятельности.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы на 8-10 сут., выявлены статистически значимые различия: MMSE ( $p=0,001$ ), Шульте ( $p=0,046$ ), при исследовании ассоциативного мышления ( $p=0,007$ ), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение),  $p=0,003$  (тест Манна-Уитни).

В основной группе пациентов через 6 мес. после коронарного шунтирования на фоне терапии цитиколином отмечена положительная динамика: дооперационного уровня показатели достигнуты по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены только по тестам MMSE ( $p=0,001$ ) и шкале FAB ( $p=0,002$ ), в субтестах

Таблица 7

## Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования в группе контроля (M+m)

Нейропсихологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,6±1,2	26,3±1,75	26,9±1,24	27,1±1,25
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,017$	$p_{3-4}=0,011$	$p_{1-4}=0,005$
FAB		16,2±1,37	15,4±1,67	15,9±1,47	16,2±1,25
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,01$	$p_{3-4}=0,088$	$p_{1-4}=0,886$
Тест рисования часов		8,9±1,27	8,4±1,45	8,6±0,99	8,86±0,86
		$p_{1-2}=0,003$	$p_{2-3}=0,858$	$p_{3-4}=0,027$	$p_{1-4}=0,453$
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,66±1,21	5,06±0,98	5,3±0,74	5,43±0,62
		$p_{1-2}=0,037$	$p_{2-3}=0,454$	$p_{3-4}=0,307$	$p_{1-4}=0,537$
	2 этап	37,8±5,7	33,3±4,8	35,2±4,38	36,7±3,53
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,027$	$p_{3-4}=0,001$	$p_{1-4}=0,387$
	3 этап	5,5±1,22	5,1±0,94	5,4±0,72	5,43±0,62
		$p_{1-2}=0,099$	$p_{2-3}=0,017$	$p_{3-4}=0,307$	$p_{1-4}=0,537$
Зрительное запоминание непосредственное воспроизведение		4,33±0,66	3,7±0,63	4,0±0,69	4,3±0,59
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,017$	$p_{3-4}=0,007$	$p_{1-4}=0,001$
отсроченное воспроизведение		3,2±0,55	2,7±0,59	2,93±0,44	3,16±0,46
		$p_{1-2}=0,004$	$p_{2-3}=0,049$	$p_{3-4}=0,017$	$p_{1-4}=0,813$
Тест ассоциации		17,2±2,04	15,2±2,29	16,1±2,1	16,6±1,77
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,017$	$p_{3-4}=0,005$	$p_{1-4}=0,068$
Тест Шульте		51,2±20,3	56,2±19,0	54,1±16,8	52,2±9,75
		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,017$	$p_{3-4}=0,41$	$p_{1-4}=0,08$

**Примечание:** статистически значимым принимался уровень различий при значении  $p < 0,05$ , тест Вилкоксона.

на “динамический праксис”, а также при исследовании внимания по таблицам Шульте ( $p=0,001$ ). Результаты 6-месячного катамнестического наблюдения на фоне терапии цитиколином представлены в таблице 6.

В группе сравнения через 6 мес. наблюдения показатели когнитивных функций несколько улучшились, но не достигли дооперационного уровня. Отмечено достоверное улучшение слухоречевой памяти по показателям теста заучивания 10 слов при отсроченном воспроизведении ( $p=0,01$ ), при общем количестве воспроизведений в 5 попытках ( $p=0,017$ ). В то же время, по сравнению с ранним послеоперационным периодом показатели непосредственного воспроизведения не претерпели статистически значимых изменений ( $p=0,45$ ) (тест Вилкоксона). При исследовании зрительной памяти выявлена положительная динамика при непосредственном ( $p=0,01$ ), отсроченном ( $p=0,02$ ) воспроизведении по сравнению с 8-10 сутками после коронарного шунтирования. Отмечается достоверное улучшение по тестам FAB ( $p=0,01$ ), MMSE ( $p=0,01$ ), а также конструктивный праксис — “тест рисования часов” ( $p=0,08$ ), таблица 7.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 6 мес. выявлены статистически значимые различия: MMSE ( $p=0,001$ ), при исследовании ассоциативного мышле-

ния ( $p=0,002$ ), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение),  $p=0,002$  (тест Манна-Уитни).

В динамике через 12 мес. в основной группе у пациентов после коронарного шунтирования на фоне терапии цитиколином сохраняется стабильная положительная динамика по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены по тестам MMSE ( $p=0,001$ ) и шкале FAB ( $p=0,001$ ), тесте на ассоциативное мышление ( $p=0,027$ ), а также при запоминании 10 слов (непосредственное воспроизведение),  $p=0,001$ . В контрольной группе через 12 мес. наблюдения показатели когнитивных функций достигли дооперационного уровня только по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение),  $p=0,001$ . Но отмечено достоверное улучшение MMSE ( $p=0,005$ ), а также показатели зрительного запоминания (непосредственное воспроизведение),  $p=0,001$ .

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 12 мес. выявлены статистически значимые различия: MMSE ( $p=0,001$ ), при тесте рисования часов ( $p=0,002$ ), при зрительном запоминании 5 слов (отсроченное воспроизведение),  $p=0,002$  (тест Манна-Уитни).

С целью выявления взаимосвязей между полученными данными нами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который показал, что с уве-

личением возраста ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ( $r=0,55, p<0,05$ ), при исследовании внимания по таблицам Шульце ( $r=0,34, p<0,05$ ), по тесту рисования часов ( $p=0,48, p<0,05$ ), при исследовании ассоциативного мышления ( $r=0,51, p<0,05$ ). С увеличением времени искусственного кровообращения ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ( $r=0,55, p<0,05$ ), при заучивании 10 слов (отсроченном воспроизведении) ( $r=0,35, p<0,05$ ), при исследовании ассоциативного мышления ( $r=0,39, p<0,05$ ).

За весь период наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось серьезных нежелательных явлений и летальных исходов.

Проведена оценка взаимосвязи показателей нейропсихологического тестирования с уровнем тревоги, корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ( $r=0,02, p>0,05$ ).

### Заключение

Развитие ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, является актуальной медико-социальной задачей. Влияние общей анестезии и операционной травмы на человеческий организм по-прежнему представляет большой научный интерес. Послеоперационная когнитивная дисфункция — это расстройство когнитивных функций человека, развивающееся в раннем и сохраняющееся в отдаленном послеоперационном периоде. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [6, 11, 12], до сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции.

Состояние церебрального кровотока во время искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде определяется совокупным воздействием целого ряда биофизических и патофизиологических факторов. Имеет место повреждение мозгового кровотока, действие оперативного вмешательства.

В условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии скорость церебрального кровотока в норме замедляется. В то же время, гемодилуция на фоне объемной кровопотери приводит к увеличению скорости кровотока в мозговых артериях вследствие снижения вязкости крови. Такая тенденция имеет место у большинства кардиохирургических пациентов в течение первых недель после операции с ИК [1, 13, 14]. Вместе с тем, восстановление коронарного кровообращения приводит к улучшению фракции выброса, ударного объема, с последующим позитивным влиянием и на мозговую гемодинамику.

Анализируя полученные данные, мы отметили значимое снижение исходного уровня когнитивных функций через 8-10 дней после коронарного шунтирования в группе без использования ранней нейропротекции. В нейропсихологическом статусе у значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения. Результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. В группе пациентов на фоне приема цитиколина результаты тестирования показали сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции. К 6-му месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. На наш взгляд, это объясняется тем, что происходит улучшение холинергической передачи, благодаря модулирующему действию цитиколина на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [3, 7]. Учитывая вышеизложенное, актуально применение послеоперационных мер, направленных на нейропротекцию. Одним из методов нейропротекции послеоперационной когнитивной дисфункции считается применение цитиколина.

В контрольной группе на фоне сопоставимого улучшения ФВ, УО и улучшения скорости кровотока, когнитивные нарушения оказались более стойкими. Это свидетельствует о том, что улучшение гемодинамики в результате АКШ недостаточно для восстановления ПОКД, необходимым является дополнительное нейропротективное действие. В контрольной группе через 12 мес. после операции коронарного шунтирования когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

Несомненно, улучшение когнитивных функций было связано и с позитивным действием коронарного шунтирования на увеличение сократительной способности сердца, а, следовательно, и церебральную перфузию. При этом, дополнительное применение цитиколина, вероятно, уменьшило негативное воздействие различных факторов оперативного вмешательства. Таким образом, нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением искусственного кровообращения и тем самым достичь наиболее высокого уровня повседневного функционирования пациентов после коронарного шунтирования.

## Литература

1. Bokeria LA, Goluhova EZ, Polunina AG, et al. Cerebral blood flow in surgery operations with cardia bypass. *Creative cardiology*. 2010; 1: 97-108. Russian (Бокерия Л. А., Голухова Е.З., Полупина А. Г., и др. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением. *Креативная кардиология*. 2010; 1: 97-108).
2. Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, Zhukova OV. Postoperative cognitive disorders in cardiac surgery: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Bulletin SO RAMN*. 2013; 33 (4): 90-106. Russian (Левин Е.А., Постнов В.Г., Васяткина А.Г., Жукова О.В. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 33 (4): 90-106).
3. Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, et al. The use of cytotoline after bypass surgery. *Doctor*. 2014; 8: 75-78. Russian (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. *Врач*. 2014; 8: 75-8).
4. Moroz VV, Kornienko AN, Mozalev AS, et al. The problem of brain disturbance in cardiac surgery with cardia bypass. *General reanimatology*. 2008; IV (4): 16-20. Russian (Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С., и др. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2008; IV (4): 16-20).
5. Fontes MT. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. *Anesth.Analg*. 2013; 116: 456-8.
6. Bokeria LA, Goluhova EZ, Vanichkin AV. Echocardiographic correlates in cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Creative cardiology*. 2015; 4: 13-25. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015; 4: 13-25).
7. Bertola L, Mota N, Copelli M, et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 1-10.
8. Ovezov AM. Cytokoline in prophylaxis of postoperative cognitive dysfunction in total intravenous anesthesia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2013; 7: 27-32. Russian (Овезов А.М. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7: 27-32).
9. Petrova MM, Shnayder NA, Eremina OV. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Methodic recommendations*. Krasnoyarsk. 2007. Russian (Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией. *Методическое пособие для послеоперационного образования врачей*. Красноярск. 2007).
10. Selnes OA. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 250-7.
11. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *ActaAnaesth. Scand*. 2010; 54 (8): 951-6.
12. Evered L. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg*. 2011; 112: 1179-85.
13. Bokeriya LA, Polunina AG, Goluhova EZ. Microembolization of cerebral blood flow in surgical operations with cardia bypass: intraoperational, hemorological and echocardiographic correlates. *Annals of surgery*. 2009; 6: 79-87. Russian (Бокерия Л.А., Полупина А.Г., Голухова Е.З. Микроэмболизация церебрального кровотока при операциях с искусственным кровообращением: интраоперационные, геморологические и эхокардиографические корреляты. *Анналы хирургии*. 2009; 6: 79-87).
14. Bonser PM, Pagano D. *Brain Protection in Cardiac Surgery*. Springer Verlag London Limited. 2011; 19: 45-55.

## ТЕЛОЦИТЫ В СИНО-АТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ ЧЕЛОВЕКА. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ПЕЙСМЕКЕРНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВОДИТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИМПУЛЬС

Митрофанова Л. Б.<sup>1</sup>, Горшков А. Н.<sup>1,2</sup>, Коновалов П. В.<sup>1</sup>, Крылова Ю. С.<sup>3</sup>, Полякова В. О.<sup>3</sup>, Кветной И. М.<sup>3</sup>

Синусный узел (СУ) состоит преимущественно из пейсмекерных Р-клеток, переходных Т-клеток, а также из Пуркинье-подобных клеток, располагающихся по периферии узла. Р-клетки, особенно в центре СУ, окружены плотной грубоволокнистой фиброзной тканью и не контактируют с Т-клетками. Мы выдвигаем гипотезу, что в СУ есть телоциты, которые могут играть роль в проведении электрического импульса от пейсмекерных клеток к рабочему миокарду.

**Цель.** Морфологический анализ телоцитов в составе СУ.

**Материал и методы.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование СУ было проведено в 10 аутопсийных случаях. Метод двойной метки использовался с комбинациями первичных антител к HCN4/connexin43 и CD34/connexin43. Конфокальная лазерная микроскопия с 4 коктейлями антител к CD34/S100, CD34/connexin43, SMA/connexin43, S100/vimentin проводилась в 3 из 10 случаев. Дополнительные тканевые образцы СУ от 3 других пациентов подверглись электронной микроскопии и электронной иммуноцитохимии с HCN4.

**Результаты.** Во всех исследованных СУ были обнаружены клетки с иммунофенотипом телоцитов. В центре узла их было в 2 раза больше, чем на периферии (20,3±4,8 против 10,8±4,4 клеток при х400). Телоциты имели тесные контакты с Р-клетками, сократительным миокардом, сосудами и экспрессировали HCN4. Их ультраструктурные характеристики полностью соответствовали телоцитам, обнаруженным в других органах и других отделах сердца.

**Заключение.** Был обнаружен еще один тип клеток, способных проводить и, возможно, генерировать электрический импульс в СУ. На наш взгляд, электрическая гетерогенность СУ может быть объяснена присутствием телоцитов.

**Ключевые слова:** телоциты, синусный узел человека, иммуногистохимическое исследование, электронная и конфокальная микроскопия.

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ гриппа, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б.\* — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Горшков А. Н. — к.б.н., зав. лаборатории внутриклеточного сигналинга и транспорта, с.н.с. НИЛ патоморфологии, Коновалов П. В. — к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клиники, Крылова Ю. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, Полякова В. О. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией клеточной морфологии отдела патоморфологии, Кветной И. М. — д.м.н., профессор, зав. отдела патоморфологии.

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

ИГХ — иммуногистохимия, КЛСМ — конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, ПСС — проводящая система сердца, СУ — синусный узел, HCN — hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels.

Рукопись получена 11.11.2016  
Рецензия получена 30.11.2016  
Принята к публикации 02.12.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 42–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-42-49>

## SINO-ATRIAL NODE TELOCYTES IN THE HUMAN HEART. MORPHOLOGICAL EVIDENCE FOR PACEMAKING AND CONDUCTION PROPERTIES

Mitrofanova L. B.<sup>1</sup>, Gorshkov A. N.<sup>1,2</sup>, Konovalov P. V.<sup>1</sup>, Krylova Yu. S.<sup>3</sup>, Polyakova V. O.<sup>3</sup>, Kvetnoy I. M.<sup>3</sup>

The sinus node (SN) is built predominantly from pacemaking P-cells, transient T-cells, and Purkinje-like cells located on the periphery of the node. P-cells, especially in the center of SN, are surrounded by dense hardfiber fibrous tissue and do not contact with T-cells. We come up with a hypothesis that in the SN there are telocytes that may play role in electrical impulse conduction from pacemaking cells to contracting myocardium.

**Aim.** Morphological analysis of telocytes in SN.

**Material and methods.** Histological and immune-histochemical study of SN done on 10 autopsies. The double trace method was used, with combinations of primary antibodies to HCN4/connexin43 and CD34/connexin43. Confocal laser microscopy with 4 cocktails of antibodies to CD34/S100, CD34/connexin43, SMA/connexin43, S100/vimentin was done in 3 among 10 cases. Additional tissue specimens from SN of 3 other patients underwent electronic microscopy and immune cytochemistry analysis with HCN4.

**Results.** In all studied SN, there were cells with immune phenotype of telocytes. In the center of the node, their number was 2 times more than in periphery (20,3±4,8 versus

10,8±4,4 cells in x400). Telocytes had dense contacts with P-cells, contracting myocardium, vessels, and expressed HCN4. Their ultrastructural characteristics completely resembled telocytes that are found in other organs and other heart tissues.

**Conclusion.** Another type of cells was found, able to conduct and, probably, generate electrical impulse in the SN. In our opinion, electrical heterogeneity of the SN might be explained by the presence of telocytes.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 42–49**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-42-49>

**Key words:** telocytes, sinus node of the human, immune histochemistry, electronic and confocal microscopy.

<sup>1</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>Ott's SRI of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia.

Несмотря на то, что сино-атриальный, или синусный, узел (СУ) был описан Keith A. и Flack M. в начале прошлого века, существует много разногласий в его топографии и строении из-за большой вари-

абельности. Мало известно о человеческом СУ, например, о последовательности его активации, экспрессии ионных каналов и региональных различиях [1]. Последнее имеет большое значение для хирургов,

так как точное расположение узла и его артерии невозможно предсказать безошибочно. В любом случае вся область соединения верхней полой вены с правым предсердием должна рассматриваться как зона риска при оперативных вмешательствах [2].

В большинстве случаев СУ находится субэпикардially, представлен плотной фиброзной тканью, состоящей из коллагеновых и эластических волокон, среди которых “замурованы” мелкие округлые светлые Р-клетки — водители ритма размером 5-10 мкм с небольшим количеством миофибрилл, миофиламентов, случайно расположенными митохондриями, слабо развитым саркоплазматическим ретикулумом и лизосомами. Р-клетки образуют небольшие группы, которые окружены базальной мембраной, а каждая клетка — плазматической мембраной [3]. Связь между клетками осуществляется через соприкасающиеся клеточные мембраны и лишь отчасти — через десмосомы. В СУ описывают также переходные Т-клетки с контактами конец-в-конец, конец-в-бок, бок-в-бок, с расположенными под углом большим количеством миофибрилл, чем в Р-клетках и размером от 12 до 16 мкм, длиной от 40 до 250 мкм, а также крупные бледные Пуркинье-подобные клетки с меньшим количеством миофибрилл и большим содержанием митохондрий диаметром от 20 до 50 мкм [4]. Большую часть клеточного состава узла составляют клетки-пейсмекеры (Р-клетки), меньшую — крупные клетки Пуркинье-подобного типа [5]. Последние находятся по периферии СУ. Р-клетки, Т-клетки и Пуркинье-подобные клетки являются специализированными формами кардиомиоцитов в составе узла. Кроме того, в СУ описывают фибробласты, макрофаги, тучные клетки, перициты, шванновские клетки, кровеносные сосуды и нервные волокна. Крупные пучки нервных волокон и ганглиев располагаются вокруг узла, в основном, в эпикарде. Считается, что генерируемый Р-клетками электрический импульс передается на рабочий миокард через Т-клетки [6]. На наш взгляд, интересным является факт, что клетки-пейсмекеры, особенно в центральной зоне СУ, разделены друг от друга грубой фиброзной тканью и не контактируют с Т-клетками. Остается непонятным, как же осуществляется проведение электрического импульса.

Телоциты — уникальный тип интерстициальных клеток со специфическими отростками — телоподиями, и дилатированными сегментами — подомами. Они имеют одновременно иммунофенотип интерстициальных, эндотелиальных, гладкомышечных, нервных, тучных и гемопоэтических стволовых клеток, экспрессируют CD117, vimentin, CD34, SMA, S100, NSE, а также connexin43 — белок щелевых межклеточных контактов (gap junctions) [7]. Телоциты найдены в матке, маточных трубах, кишечнике, молочной железе, поджелудочной железе, коже, мио-

карде желудочков и предсердий и других органах, обладают пейсмекерной активностью [8]. В телочитах желудка кошки найдены Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels (HCN) [9], присутствующие в Р-клетках СУ. Это интегральные белки катионных каналов мембран клеток сердца, центральной и периферической нервной системы и фоторецепторов сетчатки глаза. HCN-каналы обозначают как “каналы-водители ритма”, поскольку они участвуют в генерации ритмической активности клетками сердца и головного мозга.

Таким образом, остаются вопросы: 1) как проводится электрический импульс от Р-клеток к сократительному миокарду правого предсердия, 2) все ли мы знаем о клеточном составе СУ?

Мы выдвигаем гипотезу о том, что в СУ находятся телоциты, которые, возможно, принимают участие в проведении электрического импульса к сократительному миокарду.

Цель исследования: морфологический анализ телоцитов в составе СУ.

#### Материал и методы

Все аутопсии выполнялись в СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и были одобрены Этическим комитетом Центра. Макроскопическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование СУ выполнялось у 10 умерших от сердечно-сосудистых, онкологических и гематологических заболеваний пациентов (табл. 1), конфокальная микроскопия — у 3 из них. Дополнительные образцы СУ для электронной микроскопии были получены от 3 других больных. Образцы забирались в течение 15-30 мин после смерти. Таким образом, исследовалось 13 СУ.

**Макроскопическое исследование СУ.** Для исследования СУ мы иссекали фрагмент передней стенки правого предсердия с правым ушком, 1 см верхней полой вены и *crista terminalis*, в центре которой находилась пограничная борозда (рис. 1). Затем перпендикулярно пограничной борозде, от правого ушка к верхней полой вене с шагом в 3 мм скальпелем выполнялись серийные срезы (рис. 2).

**Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.** Парафиновые срезы СУ окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону и трихромом Массона. Выполнялись традиционное иммуногистохимическое исследование с одним первичным антителом к HCN4 и метод двойной метки с 2 первичными антителами: коктейль CD34/HCN4 и CD34/connexin43. При этом использовались кроличье поликлональное антитело к HCN4 (Alamone Labs, Jerusalem, Israel), мышинное моноклональное антитело к CD34 (clone QBEnd-10, DAKO, Denmark), кроличье поликлональное антитело к connexin43 (Diagnostic Biosystems, USA). Затем выполнялось

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов, морфологические данные и методы исследования

№	Пол	Возраст	Заболевание	Причина смерти	Масса сердца (г)	Средняя длина и ширина СУ на гистологическом срезе (см)	Методы исследования
1	М	65	ДКМП	ХСН	563	1,0 x 0,2	Г, ИГХ, КЛСМ
2	М	68	ИБС	ОИМ	463	1,2 x 0,2	Г, ИГХ, КЛСМ
3	Ж	28	Некомпактный миокард ЛЖ	ТЭЛА	587	1,2 x 0,2	Г, ИГХ, КЛСМ
4	М	41	Аортальный стеноз	ХСН	764	0,8 x 0,5	Г, ИГХ
5	М	55	ДКМП	ХСН	678	0,8 x 0,1	Г, ИГХ
6	Ж	19	Лейкоз	Пневмония	320	1,0 x 0,4	Г, ИГХ
7	М	63	Аортальный стеноз	ХСН	704	0,7 x 0,3	Г, ИГХ
8	Ж	48	Рак матки	Интоксикация	356	1,5 x 0,5	Г, ИГХ
9	М	69	ИБС	ОИМ	438	1,2 x 0,3	Г, ИГХ
10	Ж	72	ИБС	ОИМ	479	1,0 x 0,7	Г, ИГХ
11	М	65	ИБС	ОИМ	478	1,0 x 0,2	Г, ЭМ
12	М	46	Лейкоз	Пневмония	398	1,2 x 0,5	Г, ЭМ
13	М	49	Лейкоз	Пневмония	378	1,0 x 0,3	Г, ЭМ

**Сокращения:** Г — гистологическое исследование, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, КЛСМ — конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, ЭМ — электронная микроскопия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

морфометрическое исследование размеров узла и его клеток с помощью Leica LAS Image Analysis System (LeicaQWin Plus v3, Leica Microsystems IS, Cambridge, UK).

**Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.** Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) проводилась с 4 коктейлями первичных антител: CD34/S100, CD34/connexin43, SMA/connexin43, vimentin/S100. Использовались вышеуказанные для иммуногистохимического исследования антитела, а также кроличье поликлональное антитело к S100 (DAKO, Denmark), мышинное моноклональное антитело к SMA (clone IA4, DAKO, Denmark), мышинное моноклональное антитело к виментину (clone V9, DAKO, Denmark).

В качестве вторичных антител применялись Alexa Fluor 647<sup>®</sup> goat anti-mouse (Abcam, UK), Alexa Fluor 488<sup>®</sup> goat anti-rabbit (Abcam, UK). После промывания срезы контрастировались с DAPI (appliChem). В результате мышинные антитела имели красную флуоресценцию, кроличьи — зеленую, двойное (одновременное) окрашивание антителами — оранжево-желтую флуоресценцию, а ядра клеток окрашивались в синий цвет. КЛСМ проводилась на Olympus FV1000D (Япония).

**Электронная микроскопия.** Для электронной микроскопии образцы СУ фиксировались в 2,5%-ом растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего промывались в трёх сменах фосфатного буфера. Далее выполнялась фиксация кусочков в 1% растворе тетроксид осмия на том же буфере, при той же температуре в течение 1 ч. После фиксации

объекты были дегидратированы в серии растворов этанола возрастающей концентрации, пропитаны ацетоном и заключены в эпоксидную смолу Эпон. Полутонкие срезы (1-2 мкм) были окрашены толуидиновым синим для выбора зон СУ. Затем из блоков, содержащих клетки проводящей системы, на ультрамикротоме Leica UC7 были получены ультратонкие срезы толщиной 50-70 нм. Срезы были помещены на медные сетки и отконтрастированы в спиртовом растворе уранил-ацетата и водном растворе цитрата свинца. Электронномикроскопическое исследование срезов было выполнено на микроскопе Libra JEM 1011 (JEOL, Japan).

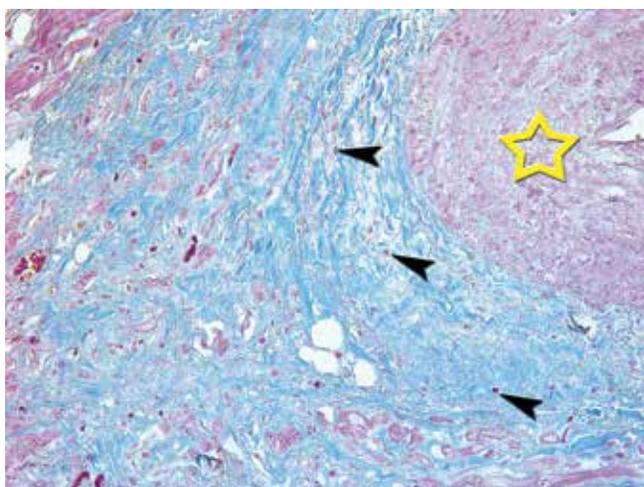
Для электронной иммуноцитохимии фрагменты СУ фиксировались в 4% растворе параформальдегида в фосфатном буфере с добавлением 0,2% глутаральдегида в течение 1 часа. Далее объекты дегидратировали в серии растворов этанола возрастающей концентрации и заключали в акриловую смолу LRWhite (Sigma inc.). Полимеризация смолы проходила в закрытых желатиновых капсулах при температуре +52° С. На ультрамикротоме Leica UC7 были получены ультратонкие срезы изучаемого материала толщиной 50-70 нм. Срезы были собраны на никелевые сетки для электронной микроскопии. С целью блокирования неспецифического связывания антител срезы на сетках обрабатывали 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (Sigma Inc.) в фосфатном буфере в течение 15 мин при комнатной температуре. HCN4 на ультратонких срезах выявляли непрямой методом. В качестве первичного было использовано кроличье поликлональное антитело HCN4 (Alamone Labs, Israel). Сеточки со срезами инкубировали в рас-



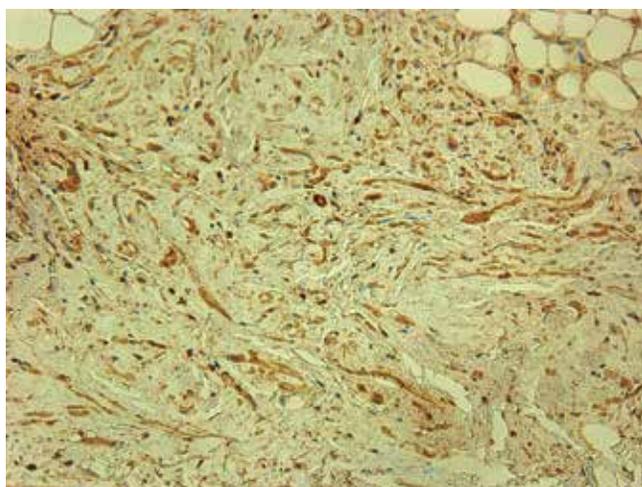
**Рис. 1.** Фрагмент передней стенки правого предсердия с правым ушком и верхней полой веной. Пограничная борозда указана отрезком.



**Рис. 2.** Серийные срезы передней стенки правого предсердия с синусным узлом. Зона синусного узла с артерией обведена кружком.



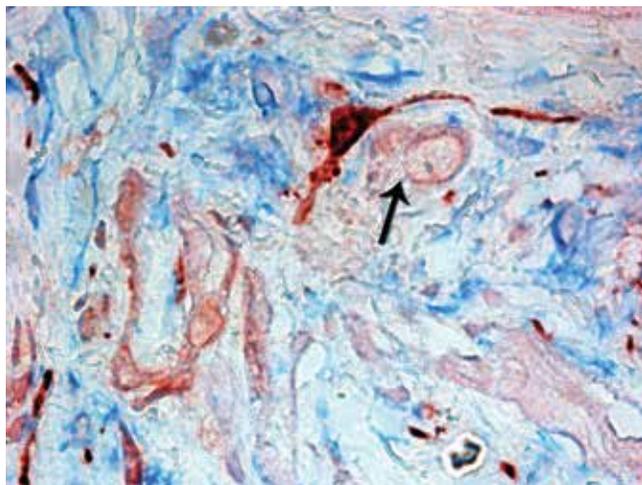
**Рис. 3.** Синусный узел. Специализированные клетки-пейсмекеры проводящей системы сердца “замурованы” в грубую фиброзную ткань (указаны стрелками; центральная артерия указана звездочкой; трихром Массона,  $\times 100$ ).



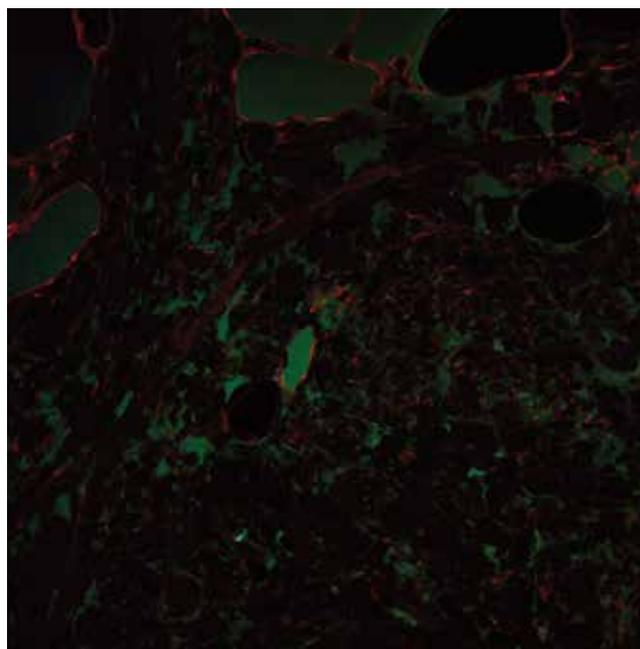
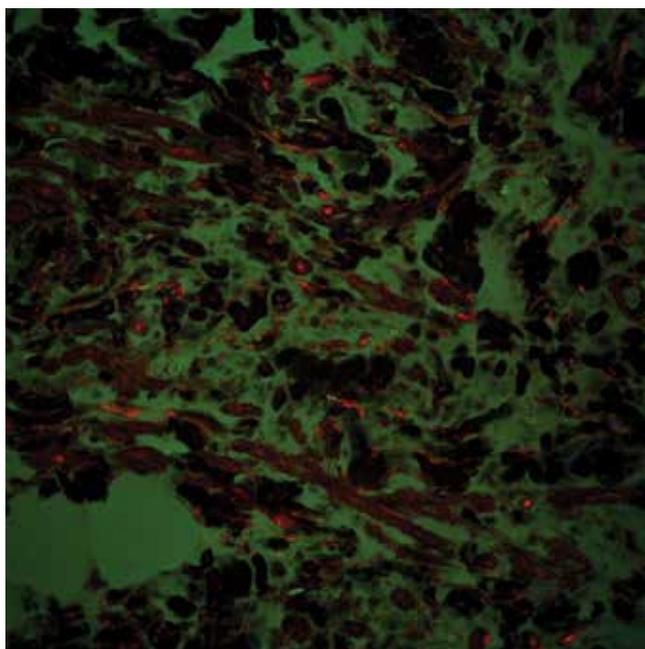
**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование. HCN4 в клетках проводящей системы сердца (коричневое окрашивание).  $\times 200$ .

творе указанных антител на фосфатном буфере (1:100) в течение 1 часа и отмывали в 0,05% растворе Твина-20 в фосфатном буфере. В качестве вторичных антител использовали антитела козы против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с коллоидным золотом диаметром 10 нм (Sigma; разведение 1:100, инкубация в течение 1 часа). После проведения иммунной реакции сетки со срезами были контрастированы в водном растворе уранил-ацетата и водном растворе цитрата свинца. Электронно-микроскопическое исследование срезов выполнялось на том же микроскопе JEOL JEM 1011. Цифровые электронные микрофотографии были получены с использованием камеры Morada (Digital Imaging Solutions Inc.).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка проводилась с применением программы “Statistica 10” (StatSoft, USA). Для оценки количественных



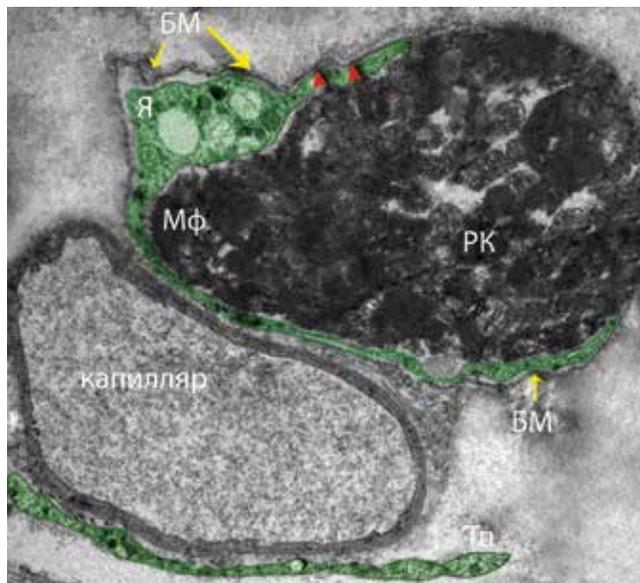
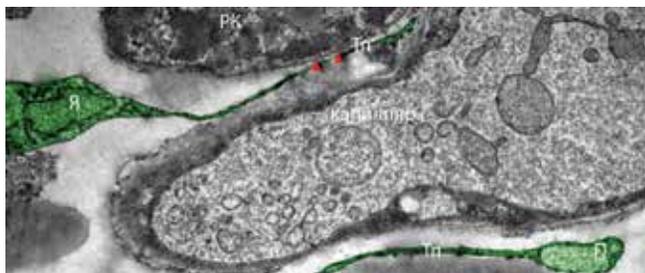
**Рис. 5.** Иммуногистохимическое исследование. Двойная метка connexin43 и CD34. Клетка с иммунофенотипом телоцита и телоподиями (бордовое окрашивание) рядом с клеткой-пейсмекером (указана стрелкой).  $\times 1000$ .



А

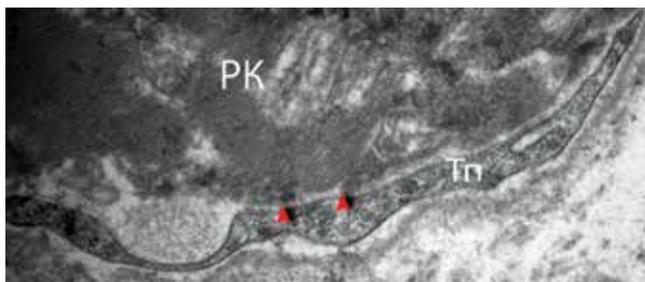
Б

**Рис. 6 (А, Б).** А — двойная иммунофлуоресценция CD34 (красная флуоресценция эндотелия сосудов) и S100 (ярко-зелёная флуоресценция) в СУ. Наблюдается коэкспрессия CD34 и S100 на отростках телоцитов (оранжевое окрашивание); х60. Б — двойная иммунофлуоресценция виментина (красная флуоресценция) и S100 (ярко-зелёная флуоресценция) в СУ. Наблюдается коэкспрессия виментина и S100 на отростках телоцитов (оранжевое окрашивание в центре); матово-зеленая автофлуоресценция тканей; х40.



А

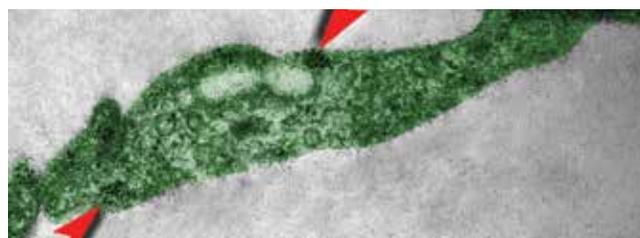
Б



В

**Рис. 7 (А, Б, В).** Ультраструктура телоцитов в составе СУ. А — компактная ядросодержащая область телоцита и отходящая от нее телоподия; локальное утолщение (подома) в составе телоподии; локализация телоподии вблизи от кровеносного капилляра и Р-клетки. Б — проникновение телоцита под базальную мембрану Р-клетки (БМ, белые стрелки). Виден межклеточный контакт, в составе которого выявляются электронно-плотные структуры, соединяющие мембраны телоподии и Р-клетки. Телоциты выделены зеленым цветом, межклеточные контакты указаны красными стрелками. В — межклеточный контакт телоподии с Р-клеткой в виде электронно-плотных палочковидных структур.

**Сокращения:** Я — ядро телоцита, Тп — телоподии, П — подома, РК — Р-клетка, БМ — базальная мембрана Р-клетки, МФ — миофиламенты.



**Рис. 8.** Электронная иммуноцитохимия СУ. Скопления HCN4 преимущественно на мембране телоподии телоцита (выделен зеленым цветом) в виде кластеров коллоидного золота (красные стрелки).

параметров с нормальным распределением вычислялись следующие показатели: среднее арифметическое ( $M$ ), ошибка среднего арифметического ( $m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ). Для сравнения нескольких независимых групп по качественным признакам использовался непараметрический критерий Краскила-Уоллиса. Достоверными считались различия, когда вероятность справедливости нулевой гипотезы ( $p$ ) не превышала 0,05.

### Результаты

**Световая микроскопия.** Во всех 13 случаях был обнаружен СУ, средние размеры которого на гистологических срезах составили  $1,0 \pm 0,2 \times 0,3 \pm 0,2$  см. Он был представлен округлыми Р-клетками с бледной цитоплазмой, диаметром 3,6-8,2 мкм, в среднем  $4,6 \pm 3,1$  мкм, которые располагались по 1-2 или группами, были “замурованы” в плотную фиброзную ткань и на большем протяжении не имели контактов с другими специализированными клетками проводящей системы сердца (рис. 3). Т-клетки с контактами бок-в-бок и конец-в-бок имели диаметр 6-16 мкм, средний —  $11,6 \pm 4,3$  мкм. Клетки типа клеток Пуркинье располагались по периферии СУ, имели бледную цитоплазму, диаметр — от 19 до 40 мкм, в среднем —  $29,2 \pm 10,7$  мкм. Узел имел центральную артерию, был окружен жировой тканью, нервными волокнами и ганглиями. В 2 из 10 случаев артерия СУ располагалась не в центре, а на периферии.

**Иммуногистохимическое исследование.** При иммуногистохимическом исследовании с HCN4 (рис. 4) все специализированные клетки ПСС экспрессировали данный маркер. Кроме этих клеток антиген экспрессировали и клетки треугольной, овальной или булавовидной формы с длинными отростками (характерная структурная организация телочитов) (рис. 4). Иммуногистохимическое исследование с двойной меткой выявило одновременную экспрессию CD34 и connexin43 в этих клетках (рис. 5). При этом, они имели тесный контакт с Р-клетками и рабочими кардиомиоцитами. В этих клетках также одновременно экспрессировались HCN4 и CD34.

Среднее количество этих клеток с иммунофенотипом телочитов в одном поле зрения при  $\times 400$  составило  $16,2 \pm 4,5$ . При этом, характер распределения клеток был неравномерный. Так, наибольшее среднее количество клеток ( $20,3 \pm 4,8$ ) отмечалось в центральной части СУ. Напротив, по периферии узла, преимущественно среди жировой ткани, среднее количество клеток составляло  $10,8 \pm 4,4$ . Средняя длина клеток была  $29,2 \pm 12,4$  мкм, а средний диаметр самой широкой (треугольной, овальной или булавовидной) части клеток был  $2,6 \pm 0,6$  мкм.

**Конфокальная микроскопия.** Конфокальная микроскопия СУ позволила увидеть коэкспрессию CD34 и S100, CD34 и connexin43, SMA и connexin43, S100

и vimentin в вышеописанных клетках с несколькими длинными, тонкими отростками, соответствующих иммунофенотипу телочитов. Метод позволил выявить густую сеть из длинных отростков-телоподий с дихотомным делением и тесные контакты телоподий телочитов с Р-клетками (рис. 6).

**Электронная микроскопия.** Электронно-микроскопическое исследование обнаружило, что в интерстиции СУ регулярно присутствуют клетки, имеющие компактную ядросодержащую область размером 6-12 мкм и образующие длинные тонкие, нередко извитые цитоплазматические отростки толщиной 0,1-0,3 мкм, длиной 40 мкм и более (рис. 7А). Достоверно оценить истинную длину отростков на ультратонких срезах затруднительно, т.к. отростки имеют неправильную форму и частично могут уходить из плоскости среза. Ультраструктурная организация данных клеток полностью совпадает с неоднократно описанными ранее в других органах и других областях сердца телочитами [10]. Характерной особенностью упомянутых цитоплазматических отростков (телоподий) являются периодически встречающиеся по их ходу утолщения (подомы) толщиной 0,4-0,8 мкм. В составе СУ телочиты и их телоподии локализованы преимущественно в близости от специализированных клеток проводящей системы сердца и от мелких кровеносных сосудов.

Телоподии часто располагаются непосредственно снаружи базальной мембраны, выстилающей специализированные кардиомиоциты ПСС, на расстоянии 0,2-0,4 мкм от их плазматической мембраны. В некоторых случаях нами было выявлено проникновение телочитов под базальную мембрану Р-клеток, сближение мембран телоподий и Р-клетки на 20-30 нм и формирование межклеточных контактов в этой области (рис. 7Б). В данных контактах обнаруживаются электронно-плотные палочковидные структуры, обеспечивающие структурную ассоциацию мембран в составе контакта (рис. 7В). Телочиты активно секретируют во внеклеточную среду везикулы (экзосомы) диаметром 0,1-0,2 мкм, по-видимому, являющиеся средством коммуникации с соседними клетками.

Электронно-микроскопическая иммунодетекция HCN4 на ультратонких срезах СУ позволила обнаружить данный белок в составе телоподий телочитов, что соответствует нашим данным иммуногистохимии. Непрямое иммуномечение выявляет HCN4 в виде небольших скоплений коллоидного золота преимущественно на мембране телоподий (рис. 8).

### Обсуждение

Таким образом, в результате исследования с использованием иммуногистохимического анализа, в том числе с двойной меткой, КЛСМ и электронной микроскопии, было доказано наличие телочитов

в СУ, которые одновременно экспрессировали connexin43 и CD34, connexin43 и SMA, vimentin и S100, HCN4 и CD34. Этот иммунофенотип может соответствовать только телоцитам. Факт наличия экспрессии коннексина43 в СУ противоречит результатам исследований других авторов [11]. Это, возможно, связано с тем, что работы выполнялись на мелких объектах — мышцах.

Региональную неоднородность узла описывают не только с точки зрения морфологии клеток, которую мы в своем исследовании подтвердили, но и пейсмекерной активности, конфигурации потенциала действия и проводимости, плотности ионных токов, экспрессии белков gap junction (Cx40, Cx43 и Cx45), вегетативной регуляции и старения. С электрофизиологической точки зрения СУ является гетерогенной структурой, которая экспрессирует уникальный набор ионных каналов, необходимых для генерации и распространения потенциала действия. Verker AO, et al. впервые на человеческом СУ продемонстрировали роль  $I_f$  тока в пейсмекерной активности и определении частоты сердечных сокращений [12]. Ген ионных каналов, отвечающих за этот ток, принадлежит семейству генов HCN, состоящих из четырех изоформ. В СУ человека были описаны три его изоформы — HCN1, -2, -4. Считается, что в сердце человека преобладают изоформы HCN1 и HCN4. Известно также, что HCN1-ток обладает наиболее быстрой кинетикой активации, а HCN4 — самой медленной.

Экспрессия телоцитами HCN4, доказанная нами с помощью иммуногистохимического исследования с двойной меткой и электронной иммуноцитохимии, на наш взгляд, свидетельствует о том, что эти клетки могут проводить электрический импульс от клеток пейсмекеров к рабочему миокарду, и, возможно, даже генерировать электрический импульс. На наш взгляд, Brioschi C, et al. [13], описывающие в своей работе HCN4-позитивные мелкие клетки, организованные в группы, которые связаны между собой 3D сетью тонких отростков, на самом деле описывают Р-клетки, оплетенные сетью телоцитов. Эти же авторы утверждают, что миоциты кроличьего СУ с интенсивной экспрессией HCN4 являются пейсмекерными клетками. Наше исследование демонстрирует, что высокая интенсивность (плотность) экспрессии HCN4 в центральной части СУ вызвана не только наличием там Р-клеток, но и большого количества телоцитов.

В нашей работе было показано, что телоциты находятся рядом не только с клетками-пейсмекерами, но и с рабочим миокардом на границе СУ.

Телоциты в миокарде были подробно описаны ранее другими авторами с помощью электронной микроскопии [14]. В миокарде выявлена трехмерная сеть из телоподий телоцитов, густо обволакивающих кардиомиоциты и контактирующих со всеми клетками и структурами [15]. Доказано модулирующее влияние телоцитов на миоциты, иммунные, сосудистые и нервные клетки [16]. Кроме gap junctions они имеют точечные, наноконтакты и плоские контакты с иммунными, нервными клетками, эндотелиоцитами, перицитами, шванновскими клетками и кардиомиоцитами. Описывают, что часто телоциты близки к базальной пластинке кардиомиоцитов, но расстояние между двумя клеточными мембранами составляет около 150 нм, в то же время, есть точечные слияния (dot fusion), точечные узлы-контакты (dot junctions), соединяющие клеточные мембраны. В этих местах в цитоплазме кардиомиоцитов отмечают плотный материал (подобный Z-линии). Обычно контакты телоцитов с кардиомиоцитами располагаются в зоне вставочных дисков, реже вне этих зон. В СУ мы видели межклеточные контакты между клетками-пейсмекерами и телоцитами в виде параллельных друг к другу и перпендикулярных к мембранам электронно-плотных наноконтактов, и плоские контакты телоподий с мембраной кардиомиоцита. При этом, телоцит находился под базальной мембраной, общей для двух Р-клеток.

Феномен пейсмекерного сдвига (pacemaker shift) также демонстрирует, что СУ неоднороден. Исследования Voyett MR, et al. выявили электрическую гетерогенность СУ с замедленным проведением импульса в центре и более быстрым по периферии [17]. Ряд авторов считают, что СУ — сложный комплекс неоднородной ткани, имеющий много зон для генерации импульса с доминирующими и дочерними фокусами, которые и обуславливают электрофизиологическую гетерогенность клеток СУ [18]. На наш взгляд, электрическую гетерогенность можно объяснить одновременным наличием 2 типов клеток, способных к проведению электрического импульса в СУ — Т-клеток и телоцитов, а также 2 типов клеток, способных генерировать этот импульс — Р-клеток и телоцитов. Замедленное проведение импульса в центре может быть связано и с тем, что в центральной части СУ телоцитов в 2 раза больше, чем на периферии. Густая 3D-сеть телоподий этих клеток может являться субстратом для macro reentry.

Таким образом, в результате исследования был выявлен еще один тип клеток, на наш взгляд, способных генерировать и проводить электрический импульс в СУ.

## Литература

1. Schuessler RB, Boineau JP, Bromberg BI. Origin of the sinus impulse. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(3): 263-74.
2. Anderson KR, Ho SY, Anderson RH. Location and vascular supply of sinus node in human heart. *Br Heart J* 1979; 41:28-32.
3. Saunchez-Quintana D, Yen Ho S. Anatomy of cardiac and atrioventricular specialized conduction system. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(11): 1085-92.
4. Waller BF, Gering LE, Branyas NA, Slack JD. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part I. *Clin Cardiol* 1993; 16: 249-52.
5. James TN. Anatomy of the conduction system of the heart. In *The Heart* (Ed. Hurst JW). McGraw-Hill. New York, 1982: 46-56.
6. James TN. Cardiac innervation: anatomic and pharmacologic relations. *Bill NY Acad Med* 1967; 43(12): 1041-86.
7. Popescu LM, Nicolescu MI. Resident stem cells and regenerative therapy. In: *Telocytes and Stem cells*. New York: Elsevier, 2013: 205-31.
8. Zhu YF, Wang XY, Lowie BJ, Parsons S, White L, Kunze W, Pawelka A, Huizinga JD. Enteric sensory neurons communicate with interstitial cells of Cajal to affect pacemaker activity in the small intestine. *Pflugers Arch* 2014; 466: 1467-75.
9. Si X, Huang L, Gong Y, Lu J, Lin L. Role of calcium in activation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels caused by cholecystokinin octapeptide in interstitial cells of cajal. *Digestion* 2012; 85(4): 266-75.
10. Kostin S. Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. *J Cell Mol Med* 2010; 14(7): 1917-21.
11. Liu J, Dobrzynki H, Yanni J, Boyett MR, Lei M. Organization of the mouse sinoatrial node: structure and expression of HCN channels. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 729-38.
12. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MMGJ, Peters RJG, Broekhuis E, Lam K, Coronel R, de Bakker JMT, Tan HL. Pacemaker current (I<sub>f</sub>) in the human sinoatrial node. *European Heart Journal* 2007; 28: 2472-78.
13. Brioschi C, Micheloni S, Tellez JO, Pisoni G, Longhi R, Moroni P, Billeter R, Barbuti A, Dobrzynski H, Boyett MR, DiFrancesco D, Baruscotti M. Distribution of the pacemaker HCN4 channel mRNA and protein in the rabbit sinoatrial node. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47(2): 221-227.
14. Kostin S. Cardiac telocytes in normal and diseased hearts. *Semin Cell Dev Biol*. 2016; 55: 22-30.
15. Cretoiu D., Hummel E., Zimmermann H., Gherghiceanu M., Popescu L. M. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography. *J. Cell. Mol. Med.* 2014; 11(18): 2157-64.
16. Popescu LM, Gherghiceanu M, Cretoiu D, Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J Cell Mol Med* 2005; 9:714-30.
17. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4): 658-87.
18. Gomes JA, Winters SL. The origins of the sinus node pacemaker complex in man: demonstration of dominant and subsidiary foci. *JACC* 1987; 9(1): 45-52.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш.

**Цель.** Изучение клинических проявлений и характера нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при идиопатической артериальной гипотензии (ИАГ) у молодых женщин.

**Материал и методы.** Выполнен сравнительный анализ частоты субъективных и объективных признаков хронических заболеваний вен (ХЗВ), параметров ультразвукового ангиосканирования венозного кровообращения нижних конечностей между 105 женщинами с ИАГ (САД 98 мм рт.ст. и менее) и 48 женщинами с нормальным артериальным давлением (САД 120-129 мм рт.ст.). Средний возраст женщин обеих групп составил 19 (18-22) лет.

**Результаты.** Молодые женщины с гипотензией предъявляют жалобы, которые ассоциируются с ХЗВ: боль в ногах зафиксирована у 31% женщин, судороги в ногах по ночам — у 27%, отеки голеней и стоп к концу дня — у 12% и трофические нарушения кожи нижних конечностей — у 4% женщин. ИАГ характеризуется высокой частотой объективных начальных признаков хронических заболеваний вен — телеангиоэктазий/ретикулярных варикозных вен (30%), что в два раза чаще, чем при нормальном артериальном давлении. При ИАГ зарегистрировано снижение структурно-функциональных параметров вен нижних конечностей по сравнению с нормальным артериальным давлением: меньший диаметр и площадь просвета вен; меньшая толщина стенок и низкий тонус вен; снижена скорость венозного кровотока, а также меньшая продолжительность и скорость венозных рефлюксов. При ИАГ диагностированы ультразвуковые признаки ХЗВ: в 45% случаях — венозная недостаточность, варикозное поражение вен — в 4% случаев. 78% молодых женщин с гипотензией, при наличии венозных рефлюксов в сочетании с низким тонусом вен, жалуются на боль в ногах, что в 5 раз чаще, чем при нормальном давлении.

**Заключение.** При ИАГ у молодых женщин чаще фиксируют признаки ХЗВ заболеваний вен, которые протекают с более выраженной клинической картиной и нарушениями венозной гемодинамики, чем при нормальном артериальном давлении.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 50–54  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-50-54>

**Ключевые слова:** артериальная гипотензия, хронические заболевания вен, женщины.

ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Баев В. М.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО, Самсонова О. А. — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО, Агафонова Т. Ю. — доцент кафедры профилактики внутренних болезней, Дусакова Р. Ш. — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО.

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

ИАГ — идиопатическая артериальная гипотензия, ХЗВ — хронические заболевания вен, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, УЗИ — ультразвуковое исследование, CEAP — Comprehensive Classification System for Chronic Venous Disorders, ОБВ — общая бедренная вена, МКБ — международная классификация болезней.

Рукопись получена 24.02.2017  
 Рецензия получена 20.03.2017  
 Принята к публикации 24.03.2017

## CLINICAL AND HEMODYNAMIC SPECIFICS OF LOWER EXTREMITIES VENOUS CIRCULATION IN YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC SYSTEMIC HYPOTENSION

Baev V. M., Samsonova O. A., Agafonova T. Yu., Dusakova R. Sh.

**Aim.** To assess clinical signs and characteristics of venous circulation disorders in lower extremities in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

**Material and methods.** The comparison was performed, of the prevalence of subjective and objective signs of the chronic vein disease (CVD), and parameters of ultrasound vessel imaging of lower extremities circulation in 105 women with IAH (SBP 98 mmHg and below) and 48 women with normal arterial pressure (SBP 120-129 mmHg). Mean age in both groups 19 (18-22) y.o.

**Results.** Young hypotensive women present with complaints associated with CVD: leg pain in 31%, cramps at night in 27%, knee and feet edema by the end of the day — in 12%, trophic disorder of the skin — in 4%. CVD is characterized by a high prevalence of objective early signs of chronic veins diseases — teleangiectasia/reticular varicose (30%) that 2 times more common in low blood pressure. In IAH there is a decline found of structural and functional parameters of the low extremities veins comparing to normal blood pressure: lower diameter and the area of the lumen of the veins; lower thickness of walls

and lower the tone; lower velocity of flow and lower the duration and velocity of venous reflux. In IAH there are ultrasound signs of CVD: in 45% — venous failure, varicose veins in 4%. In 78% young women with hypotension and venous reflux with low tone, there are complaints on leg pain 5 times more common than in normal pressure.

**Conclusion.** In IAH young women more commonly present with CVD that show more prominent clinical picture and venous hemodynamics disorder than in normal blood pressure.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 50–54  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-50-54>

**Key words:** arterial hypotension, chronic vein disease, females.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Европейское общество кардиологов называет низкое артериальное давление, как и артериальную гипертензию, фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Среди всех форм хронической

артериальной гипотензии выделяют идиопатическую артериальную гипотензию (ИАГ), причина которой не установлена (МКБ 10 — класс 95, шифр I95.0). Среди молодых женщин с ИАГ 42% отмечают при-

знаки нарушения периферического кровообращения — холодные руки/ноги), 13% отмечают отеки голеней [3]. Клиническая картина при низком артериальном давлении обусловлена изменениями гемодинамики и гипоперфузией органов [4]. Дзилиховой К. М. зафиксировано замедление кровотока, повышение резервной емкости венозного русла и затруднение оттока по венам голени у подростков 7-14 лет с артериальной гипотензией [5]. Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипотензии у молодых женщин, в частности, венозного тромбоемболизма во время беременности и родов, требует изучения венозного кровотока нижних конечностей при ИАГ.

Целью работы явилось изучение клинических проявлений и характера нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при идиопатической артериальной гипотензии у молодых женщин.

### Материал и методы

Объект исследования — молодые женщины с ИАГ. Предмет исследования — венозный кровоток нижних конечностей. Критерии включения: добровольцы женского пола, возраст — от 18 до 35 лет, ИАГ. Низким систолическим артериальным давлением (САД) считали уровень в диапазоне 61-98 мм рт.ст. [6]. Низким диастолическим артериальным давлением (ДАД) считали уровень 59 мм рт.ст. и менее [6]. Нормальное САД определяли как 120-129 мм рт.ст., нормальное ДАД — как 80-84 мм рт.ст. [1]. Критерии исключения: синдромы Марфана, Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность в любом сроке. Протокол исследования № 3 от 25 марта 2015г утверждён этическим комитетом ПГМУ. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на обследование. Исследование выполнено в три этапа.

Первый этап исследования проходил на базе поликлиники ПГМУ в период профосмотра по допуску к занятиям физкультурой. Осмотрено 1287 пациентов, из числа которых сформированы две группы. 1-я группа (с ИАГ) состояла из 105 человек, медиана возраста составила 19 (18-20) лет, САД 97 (92-98) мм рт.ст., ДАД 65 (60-70) мм рт.ст. 2-я группа (с нормальным артериальным давлением) состояла из 48 человек, медиана возраста была 20 (19-22) лет, САД — 123 (121-125) мм рт.ст., ДАД — 79 (74-82) мм рт.ст. На данном этапе пациентам выполняли анкетирование по выявлению субъективных признаков ХЗВ нижних конечностей.

На втором этапе из 1-ой группы была сформирована тестовая группа из 72 человек с ИАГ, из 2-ой

группы сформирована контрольная — из 37 человек с нормальным уровнем АД. На данном этапе пациентам тестовой и контрольной групп проводили объективный осмотр признаков ХЗВ нижних конечностей и УЗИ венозного кровообращения нижних конечностей.

На третьем этапе, из числа пациентов с выявленными при ангиосканировании признаками ХЗВ (только с венозными рефлюксами, в том числе при наличии одного рефлюкса) сформированы новые подгруппы — “Тестовая подгруппа с УЗ-признаками ХЗВ” и “Контрольная подгруппа с УЗ-признаками ХЗВ”. Данным подгруппам выполняли повторный анализ анкет по выявлению субъективных признаков ХЗВ нижних конечностей, по оценке выраженности и тяжести ХЗВ.

**Методы исследования.** Тип исследования: одномоментный. Артериальное давление измеряли после 5-минутного отдыха, двукратно, на правом плече в положении сидя, предплечье на столе, с интервалом в 3 минуты. Использовали тонометр A&D UA-777 (A&D Company Ltd., Япония, 2012). Рассчитывали среднее значение двух измерений. Ангиосканирование поверхностных, глубоких и перфорантных вен правой и левой нижних конечностей выполняли в покое, в положении лежа на цветном ультразвуковом сканере SonoScape S 6 (SONOSCAPE Co. Ltd., Китай, 2015). При ангиосканировании дополнительно использовали нагрузочную пробу Вальсальвы, оценивали кровоток при проксимальной и дистальной компрессиях, при ортостазе (для оценки тонуса общей бедренной вены) [7]. Патологическим считали рефлюкс продолжительностью более 0,5 сек при пробе Вальсальвы [8]. Самооценка признаков ХЗВ выполнена с помощью опросника, разработанного нами на основе “Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических заболеваний вен” и классификации CEAP [8, 9]. Объективный осмотр признаков ХЗВ проведен в соответствии с рекомендациями CEAP и Ассоциацией флебологов России [8, 9]. Оценку выраженности и тяжести ХЗВ определяли по сумме баллов с использованием CEAP [9].

Статистический анализ выполнен в программе “Statistica 6.1” с помощью непараметрической статистики (критерий Лилифорса,  $p < 0,05$ ). Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann-Whitney U-test, сравнение долей — с помощью критерия Z. Различия достоверными считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На первом этапе анализ самооценки признаков ХЗВ показал, что относительно специфичные для ХЗВ симптомы не являются характерными для молодых женщин 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Различие в самооценке признаков ХЗВ между женщинами 1 и 2 группы

Вариант вопроса	Группа 1 n=105	Группа 2 n=48	P
	Абс., %		
Отмечаете вы у себя боли в ногах (особенно в положении стоя или сидя, ощущение тепла, жжения, зуда) к концу дня или под воздействием жаркой погоды или в жарком помещении?	33 (31%)	11 (23%)	0,38
Отмечаете вы у себя тяжесть и ощущение распирания в ногах к концу дня, усиливающиеся под воздействием жаркой погоды или жарком помещении?	33 (31%)	15 (31%)	0,67
Боли и тяжесть в ногах уменьшаются или вовсе исчезают после отдыха в горизонтальном положении или при использовании медицинских компрессионных изделий (чулки, бинты).	67 (64%)	23 (48%)	0,06
Отмечаете вы у себя быструю утомляемость, боли в ногах при ходьбе?	23 (22%)	7 (15%)	0,40
Отмечаете вы у себя судорожные подергивания икроножных мышц ног по ночам, чаще в жаркую погоду?	28 (27%)	12 (25%)	0,72
Отмечаете вы у себя отеки (увеличение конечности) на голени и стопах к концу дня?	13 (12%)	8 (17%)	0,64
Боли в ногах, судороги, отеки усиливаются перед менструацией.	12 (11%)	7 (15%)	0,78
Трофические кожные расстройства нижней части голени (сухость и изменение цвета кожных покровов голени, заключающееся в появлении различной степени интенсивности коричневого оттенка, выпадение волос).	4 (4%)	1 (2%)	0,73
Вы принимаете таблетированные контрацептивы?	8 (8%)	1 (2%)	0,33

Примечание: P — достоверность различий.

Таблица 2

Различие в параметрах УЗ-ангиосканирования правой ОБВ у пациентов тестовой и контрольной групп в покое

Параметр	Тестовая группа n=72	Контрольная группа n=37	P
	Абс., (%)		
Дистальная компрессия (отсутствие усиления скорости кровотока)	1 (1%)	2 (5%)	0,52
Проксимальная компрессия (появление ретроградного кровотока)	15 (21%)	8 (22%)	0,90
Проба Вальсальвы (все рефлюксы)	25 (35%)	8 (22%)	0,19
Проба Вальсальвы (рефлюкс более 0,5 сек)	21 (29%)	7 (19%)	0,28
Тромботические массы	0 (0%)	0 (0%)	-
Неравномерное расширение и извитость	0 (0%)	0 (0%)	-
	Me (25%-75%)		
Диаметр, мм	7,6 (6,7-8,9)	7,6 (6,4-9,4)	0,59
Площадь просвета, мм <sup>2</sup>	49,9 (38,9-71,6)	60,7 (39,1-71,9)	0,049
Толщина стенки, мм	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	0,249
Скорость кровотока, см/сек	26,2 (20,3-38,4)	27,9 (22,4-39,0)	0,09
Рефлюкс, сек	1,0 (0,6-1,6)	1,6 (0,9-2,5)	0,000
Рефлюкс, см/сек	19,5 (12,8-25,7)	23,4 (18,0-35,3)	0,003

Примечание: P — достоверность различий.

На втором этапе исследования объективный осмотр признаков ХЗВ нижних конечностей выявил у 30% молодых женщин тестовой группы начальные проявления ХВЗ (телеангиэктазии/ретикулярный варикоз: класс C1 по CEAP), что в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (15%), при  $p=0,001$ . Более выраженные объективные изменения согласно классификации CEAP (варикозно-измененные подкожные вены, отек голени или голеностопного сустава, трофические изменения кожи и подкожных тканей, открытые или зажившие венозные язвы) не зафиксированы.

Ангиосканирование вен у женщин тестовой группы выявило проявления венозной недостаточности:

— венозные рефлюксы при пробе Вальсальвы отмечены у 45% женщин с ИАГ, 35% рефлюксов (т.е. 78% от общего их числа) были патологическими (продолжительностью более 0,5 сек). Появление ретроградного кровотока при проксимальной компрессии — в 32% случаев. В 90% случаев среди пациентов тестовой группы с ХЗВ регистрировали по 1-2 венозных рефлюкса, в единичных случаях регистрировали по 5 рефлюксов. Чаще всего рефлюксы диагностировали в бассейнах общей бедренной вены,

поверхностной вены бедра и реже в задней большеберцовой вене и малой поверхностной вене.

— отсутствие усиления скорости кровотока при дистальной компрессии выявлено в 6% случаев.

Неравномерность и извитость вен отмечены у 4% женщин тестовой группы, различий с контрольной группой нет.

Отличиями структурно-функциональных параметров вен тестовой группы (в состоянии покоя, лежа) явились: меньший диаметр вен, меньшая площадь просвета вен, меньшая толщина стенок вен, низкий тонус, меньшая средняя скорость кровотока (скорость венозного оттока), меньшая продолжительность рефлюкса и меньшая скорость рефлюкса при пробе Вальсальвы. Приводим данные протокола УЗИ правой общей бедренной вены (ОБВ) пациентов тестовой и контрольной группы (табл. 2).

Оценка тонуса вен показала его выраженное снижение в виде значительного повышения индекса ортостатической дилатации как в тестовой группе — 143 (68-235), так и контрольной — 132 (88-209),  $p=0,48$  (нормальное значение индекса 50 и менее). Снижение тонуса вен (индекс ортостатической дилатации более 50) зарегистрировано у 90% пациентов тестовой группы. При ортостатической нагрузке в тестовой группе площадь сечения вен увеличилась в 2,6 раза — с 49,9 (38,9-71,6) мм<sup>2</sup> до 119,4 (108,3-145,8) мм<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ). В контрольной группе увеличение произошло только в 2 раза — с 60,7 (39,1-71,9) мм<sup>2</sup> до 126,8 (112,2-137,7) мм<sup>2</sup>, ( $p=0,000$ ).

Анализ самооценки признаков ХЗВ выявил, что женщины с ИАГ и сниженным венозным тонусом чаще отмечали жалобы на боли в ногах (особенно в положении стоя или сидя, ощущение тепла, жжения, зуда) к концу дня или под воздействием жаркой погоды или в жарком помещении (68%). У женщин с нормальным артериальным давлением и сниженным венозным тонусом частота такой жалобы была ниже — 43%,  $p=0,043$ . У молодых женщин с ИАГ, имеющих сочетание венозного рефлюкса и сниженного тонуса вен, имелась повышенная частота жалоб на быструю утомляемость, боли в ногах при ходьбе (78%), что в 5 раз чаще, чем при нормальном артериальном давлении, сочетающимся с венозным рефлюксом и сниженным тонусом вен (14%),  $p=0,000$ .

На третьем этапе исследования сочетанный анализ самооценки признаков ХЗВ, объективного осмотра признаков ХЗВ и данных УЗИ показал, что при наличии УЗ-признаков ХЗВ, но с отсутствием видимых или пальпируемых признаков ХЗВ, боль в ногах отмечали молодые женщины с ИАГ чаще (54%), чем женщины с нормальным давлением и аналогичным диагнозом ХЗВ (11%),  $p=0,02$ .

Анализ выраженности симптомов и тяжести ХЗВ у женщин с ИАГ и УЗ-признаками ХЗВ показал высокую частоту жалоб на умеренную боль, не требующую

приема обезболивающих средств (44% случаев). Среди женщин с нормальным давлением и УЗ-признаками ХЗВ такую степень выраженности боли имеют 11%,  $p=0,02$ . По другим критериям степени тяжести ХЗВ: жалобах на сильную боль, требующую приема обезболивающих средств (2%), на степень выраженности отека (16%) и венозной хромоты (6%), — у женщин с ИАГ не было различий с контрольной подгруппой ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение

Снижение параметров венозного кровотока мы можем объяснить снижением объема и нагрузки кровообращения, гипотрофией сердца, которые обусловлены более низкой массой тела молодых женщин, чем у сверстниц с нормальным АД [4, 6]. В нашем исследовании у пациентов тестовой группы частота венозных рефлюксов, в том числе и патологических, соответствовала частоте контрольной группы, т.е. нельзя напрямую утверждать, что наличие ИАГ у молодых женщин способствует нарушению венозного кровотока нижних конечностей. Частота рефлюксов как в тестовой, так и в контрольной группе оказалась высокой — до 50%, что соответствует частоте начальных проявлений ХЗВ по данным международной программы VEIN CONSULT [10]. В настоящее время ведущую роль в генезе ХЗВ отводят снижению тонуса вен нижних конечностей [11]. В большинстве выполненных работ по изучению венозного кровотока нижних конечностей в ортостазе регистрируется увеличение просвета вен на 50%, что соответствует реакции вен у здоровых добровольцев. Дальнейшее увеличение просвета характеризует увеличение емкости вены и развитие венозной недостаточности [12]. Шумская В.В. показала, что просвет вен нижних конечностей в горизонтальном и вертикальном положении достоверно коррелирует со стадиями ХВН [13]. Значительное снижение тонуса вен было зарегистрировано Барановым Г.А. уже в начальной стадии ХЗВ (С1 по СЕАР) среди 199 больных с ХВН [14].

Следует предположить, что молодые женщины с ИАГ имеют более высокую субъективную чувствительность к изменениям венозного кровотока, чем женщины с нормальным давлением. Эта субъективная особенность женщин с низким давлением описана ранее и характеризуется высокой частотой жалоб на проблемы здоровья по причине особенностей психоэмоционального поведения, в отличие от женщин с нормальным АД [3]. Среди женщин с болями в ногах 11-30% имеют другие причины болевого синдрома, не связанные с патологией вен [15].

### Заключение

Статус здоровья молодых женщин с ИАГ снижен из-за относительно специфичных для хронических

заболеваний вен жалоб (боль, судороги в ногах, отеки и трофические нарушения кожи нижних конечностей). Но субъективные симптомы ХЗВ не имеют прямой связи с ИАГ. Только при наличии ультразвуковых признаков ХЗВ (сниженный венозный тонус или сочетание рефлюксов в поверхностных и глубоких венах с низким тонусом) выявляется прямая связь ИАГ с разными видами боли в ногах. Клинико-патогенетической особенностью ИАГ у молодых женщин является более

частая встречаемость ретикулярного варикоза вен на ногах и нарушение венозной гемодинамики (рефлюксов) нижних конечностей. Структурно-функциональными особенностями вен нижних конечностей у молодых женщин с ИАГ являются их низкие параметры: меньший диаметр и площадь просвета вен; меньшая толщина стенок и низкий тонус вен; сниженная скорость венозного кровотока, меньшая продолжительность и скорость венозных рефлюксов.

### Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-357.
2. Banach M. Blood pressure j-curve: current concepts. *Current Hypertension Reports* 2012; 6, 14: 556-66.
3. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Low Blood Pressure in Young Women: Poor Concentration, Apathy, Acute Morning Weakness and Dyspeptic Symptoms. *Middle East Journal of Scientific Research* 2013; 14(4). DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.14.4.2116.
4. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)*, 2014; 6(1): 1-6.
5. Dzilihova KM, Dzegoeva MG, Kaloeva ZD, et al. State Regional pulse volume in children and adolescents with primary arterial hypotension. *Pediatrics* 2015; 2(94): 38-41. Russian (Дзилихова К. М., Дзгоева М. Г., Калоева З. Д. и др. Состояние регионального пульсового кровенаполнения у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией. *Педиатрия* 2015; 2(94): 38-41).
6. Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Pathogenic Role of the Age and Height in the Development of Low Blood Pressure in Young Women. *Biology and Medicine* 2015; 7(2). [http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7\\_2\\_2015/BM-082-15\\_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf](http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7_2_2015/BM-082-15_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf) (29 May 2016).
7. Vlasova IV. The method for determining the tone of the lower extremities. 2009. Роспатент RU 2402980 Cl. Russian (Власова И. В. Способ определения тонуса вен нижних конечностей. 2009. роспатент RU 2402980 Cl).
8. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic diseases of veins. *Phlebology* 2013; 2: 48. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология* 2013; 2: 48).
9. Eklöf B. Revision of the CEAP classification. 10 years after its introduction in 1994. *Medicographia* 2006; 2(28): 175-80.
10. Golovanova OV, Kuznetsov AN. Initial forms of chronic diseases of veins. What to do? *Stacionarozameshchajushchie technology: Ambulatory surgery* 2016; 1-2: 44-9. Russian (Голованова О. В., Кузнецов А. Н. Начальные формы хронических заболеваний вен. Что делать? Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия 2016; 1-2: 44-9).
11. Kulikova AN, Gafurova DR. The modern view of the ultrasonic diagnosis of varicose veins of the lower limbs and its recurrence. *Fundamental research* 2012; 12: 161-7. Russian (Куликова А. Н., Гафурова Д. Р. Современный взгляд на ультразвуковую диагностику варикозной болезни нижних конечностей и ее рецидивов. *Фундаментальные исследования* 2012; 12: 161-7).
12. Aleshkevich VV. Features orthostatic flebogemodinamiki lower limbs in healthy subjects and patients with chronic venous insufficiency: Abstract. Dis. Barnaul. 2005: 18. Russian (Алешкевич В. В. Особенности ортостатической флебогемодинамики нижних конечностей у здоровых и больных хронической венозной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2005: 18).
13. Shumskaja VV. Ultrasonographic assessment of venous reflux in the choice of method of surgical treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs: Abstract. Dis. Krasnodar, 2004: 18. Russian (Шумская В. В. Ультрасонографическая оценка венозного рефлюкса в выборе метода хирургического лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2004: 18).
14. Baranov GA, Dunaev PG. Ultrasound semiotics of the deep venous system in the lower limbs chronic venous insufficiency. *Regional circulation and microcirculation* 2005; 2(14): 25-7. Russian (Баранов Г. А., Дунаев П. Г. Ультразвуковая семиотика глубокой венозной системы при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2005; 2(14): 25-7).
15. Farygin VA, Sergeenkov MI, Butakov KV. Comprehensive treatment of pain syndromes with flat feet. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye* 2009; 36: 58-61. Russian (Фарыгин В. А., Сергеевков М. И., Бутаков К. В. Комплексное лечение болевых синдромов при плоскостопии. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья* 2009; 36: 58-61).

## ВЛИЯНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ахмедова Э. Б., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.

**Цель.** Изучение качества жизни и клинико-лабораторных показателей у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** Включены 67 больных обоих полов, в возрасте 39-69 лет. Все больные были распределены на 3 группы: пациенты с ИБС (I гр, n=21, средним возрастом 55,4±6,8 лет, муж/жен 16/5), с ИБС и СД 2 типа (II гр, n=21, 58,8±8,9 лет, муж/жен 18/6), и ИБС с ХОБЛ (III гр, n=22, 59,2±5,2 лет, муж/жен 16/6). Оценивались клинико-анамнестические, биохимические и показатели гемодинамики, а также изучалось качество жизни (КЖ) больных с помощью международного опросника EQ-5D.

**Результаты.** В группе больных ИБС с или без СД частота отмечалась высокая частота ожирения, тогда как в группе ХОБЛ средние показатели индекса массы тела (ИМТ) оказались ниже 29 кг/м<sup>2</sup>. По данным опросника EQ-5D снижение качества жизни больных с ИБС и СД, в основном, было обусловлено такими пунктами как "дискомфорт", "повседневная деятельность" и "тревога/депрессия". У больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ максимальное количество баллов набиралось по пунктам, отвечающим за "подвижность", "тревогу/депрессию". При отсутствии явной дилатации полости левого желудочка (ЛЖ), у пациентов II и III групп отмечены сравнительно низкие значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ сравнительно больных с изолированной ИБС. Также у больных с ХОБЛ и ИБС выявлены признаки перегрузки левого предсердия (ЛП), а также доплерографические признаки легочной гипертензии. Сочетание ИБС с СД сопровождалось повышением плазменных концентраций мочевины, а также более выраженной дислипидемией.

**Заключение.** Сопутствующие СД и ХОБЛ способствуют ухудшению показателей больных ИБС, характеризующиеся снижением качества жизни больных, повышением плазменных концентраций мочевины, а также более выраженной дислипидемией.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 55–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-55-59>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, коморбидность.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия.

Ахмедова Э. Б.\* — м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sun7-85@mail.ru

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДН — дыхательная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 22.05.2017

Рецензия получена 24.05.2017

Принята к публикации 31.05.2017

## INFLUENCE OF SOMATIC COMORBIDITY ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE

Akhmedova E. B., Mardanov B. U., Mamedov M. N.

**Aim.** To assess the life quality and clinical-laboratory parameters of the stable coronary heart disease (CHD) patients comorbid with diabetes type 2 (DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** Totally, 67 patients included, age 39-69 y.o. All patients were selected to 3 groups: CHD (group 1, n=21, mean age 55,4±6,8 y.o., males/females 16/5), CHD and DM (group 2, n=21, 58,8±8,9 y.o., M/F 18/6), and CHD and COPD (group 3, n=22, 59,2±5,2 y.o., M/F 16/6). Clinical and anamnestic, as biochemical and hemodynamic parameters were evaluated, and the life quality with EQ-5D score.

**Results.** In the CHD group with or none DM there was high rate of obesity, but in COPD group mean body mass index was lower than 29 kg/m<sup>2</sup>. By EQ-5D, life quality decrease in CHD and DM, at most was determined by the units as "dyscomfort", "everyday activities" and "anxiety/depression". In CHD patients with comorbid COPD maximum was collected in the points related to "mobility", "anxiety/depression". In the absence of significant dilation of the left ventricle (LV), in the patients of groups 2 and 3 there were relatively low values of ejection fraction (EF)

comparing to CHD only patients. Also, in COPD and CHD patients there were signs of the left atrium overload, as the Doppler signs of pulmonary hypertension. Comorbidity of CHD and DM was followed by increased plasma urea and more significant dyslipidemia.

**Conclusion.** Comorbid DM and COPD contribute on the worsening of CHD patients parameters with following decline in life quality, increased plasma urea and more significant dyslipidemia.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 55–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-55-59>

**Key words:** coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, comorbidity.

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

Начиная с 50-х годов XX века в странах с высоким и средним уровнем жизни произошло принципиальное изменение структуры смертности — на первое место вышли хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) [1, 2]. Наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, СД и хронические бронхолегочные заболевания. В России на долю ХНИЗ приходится 84% от всей смертности взрослого населения, а ССЗ среди них занимают 49,9% [3]. При этом, в более чем половине случаев причиной смерти явились различные клинические формы ИБС [4]. Помимо указанного, в мире с каждым годом растет распространенность и заболеваемость СД. Так, в 2014г насчитывалось порядка 387 млн больных СД, что составляло 8,3% взрослого населения [5]. Доказано, что риск развития летального исхода у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа увеличивается в 2-4 раза, особенно, после перенесенного инфаркта миокарда [6].

Особую группу составляют пациенты с ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Согласно популяционным данным, у больных ИБС и ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2-3 раза [7]. При этом, в ряде исследований доказано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ являются не дыхательные нарушения, а осложнения коронарной недостаточности [8]. По результатам регистра ПРОГНОЗ ИБС, относительный риск развития смерти у лиц с ИБС наличие СД повышало в 1,7 раз, а сочетание с хроническими заболеваниями легких — в 1,4 раза [9].

В последнее время в реальной клинической практике широко обсуждается концепция коморбидности соматических заболеваний. Было продемонстрировано, что в 60-70% случаев выявляется два и более соматических заболеваний у одного и того же пациента. В некоторых случаях между ними имеются патогенетические, причинно-следственные связи. В совокупности они значительно ухудшают качество и продолжительность жизни пациентов, повышая риск смерти [10].

Своевременное выявление и коррекция основных факторов риска ХНИЗ, а также особенностей соматических заболеваний у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности, у пациентов с ИБС, может значительно снизить потерю трудоспособности и смертность среди взрослого населения.

Таким образом, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение качества жизни и широкого спектра клинико-лабораторных показателей у больных стабильной ИБС в сочетании с СД 2 типа и ХОБЛ.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 67 больных со стабильной ИБС — стенокардией напряжения функционального класса (ФК) I-III и постинфарктным кардиосклерозом, в том числе в комбинации с ХОБЛ или СД 2 типа, в возрасте 39-69 лет, обоих полов, госпитализированных в 2015г в кардиологические отделения ФГБУ ГНИЦПМ.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV ФК по NYHA, состояния кетоацидоза, тяжелое течение ХОБЛ с дыхательной недостаточностью (ДН) III ст., тяжелая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, коллагенозы, заболевания крови, злоупотребление алкоголем.

С целью изучения вклада коморбидности в течение ИБС все больные были распределены по 3 группам.

Пациенты с ИБС и без какой-либо сопутствующей патологии составили первую (n=21, средним возрастом 55,4±6,8 лет, муж/жен 16/5), с ИБС и СД 2 типа — вторую (n=21, средним возрастом 58,8±8,9 лет, муж/жен 18/6), и ИБС с ХОБЛ — третью группу (n=22, средним возрастом 59,2±5,2 лет, муж/жен 16/6) (табл. 1, 2).

Наряду с изучением исходных клинико-анамнестических показателей всем пациентам проводилось определение ЧСС в покое и ЭКГ в 12 стандартных отведениях (Schiller, Швейцария). Измерение АД проводилось аускультативным методом по Н.С. Короткову с использованием V тона для определения диастолического АД.

Для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики и определения инотропной функции левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование трансторакальным доступом с помощью УЗ-аппарата IE-33 (“Philips”, Нидерланды).

Для проведения биохимического исследования крови отбор анализов осуществлялся утром натощак. Образцы крови объемом 10мл после экспозиции

Таблица 1

Демографические показатели обследованных пациентов

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	p <sub>1,2</sub>	p <sub>1,3</sub>
N	21	24	22		
Возраст, лет	55,4±6,8	58,8±8,8	59,2±5,2	н/д	<0,05
Мужчин, n	16	18	16	н/д	н/д
Женщин, n	5	6	6	н/д	н/д

Таблица 2

## Факторы риска и показатели качества жизни

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$
Отягощенная наследственность, n	13	18	9	<0,05	н/д
Курение, n	9	14	17	н/д	<0,01
— женщин, n	3	5	8		
— мужчин, n	6	9	9		
ПМС, n	4	5	5	н/д	н/д
ИМТ	31,2±3,9	36,5±6,2	28,6±4,8	<0,001	н/д
ПИКС, n	3	4	3	н/д	н/д
Шкала качества жизни EQ, баллов	1,12±0,56	2,43±1,01	1,83±0,67	<0,001	<0,01

**Примечание:**  $p_{1,2}$  — достоверность значений при сравнении I и II групп,  $p_{1,3}$  — достоверность значений при сравнении I и III групп, н/д — недостоверная разница межгрупповых показателей.

**Сокращения:** ПМС — постменопаузальный синдром, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 об<sup>-1</sup> для отделения сыворотки и проведения исследований на биохимическом автоанализаторе “Sapphire 400” (Япония). Определялись концентрации мочевины, креатинина, а также показатели липидного спектра. Уровни гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) — измерялись с помощью метода иммунотурбидиметрического теста по конечной точке.

Для изучения качества жизни больных оценивались психометрические и физические свойства с помощью международного опросника качества жизни EQ-5D. Использованный опросник состоит из двух частей: первая часть представлена как индекс здоровья, вторая часть имеет визуально-аналоговую шкалу — “термометр здоровья”, который оценивается от 0 до 100 баллов или миллиметров [11]. Опросники заполнялись самостоятельно пациентами в присутствии врача во время плановых визитов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился попарно между группами с ИБС, ИБС с СД и ИБС с ХОБЛ с соответствующим вычислением  $p$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, наследственный фактор при сборе анамнеза четко прослеживался более чем у половины исследуемых пациентов с ИБС. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе

больных с сопутствующим СД 2 типа практически у 75% среди родственников первой линии имелись случаи ИБС либо СД. Также обращает внимание факт, что больные I и II групп характеризовались наличием избыточного веса, который по значениям индекса массы тела (ИМТ) характеризовался как ожирение I степени. В сравнительном аспекте отмечена достоверная разница данного показателя между больными I и II групп. У больных ХОБЛ средние показатели ИМТ оказались ниже 29 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно международному исследованию DYSIS II, среди больных стабильной ИБС 37,8% страдали ожирением [12]. По данным Испанского исследования DIETRIC, у 80% пациентов с СД 2 типа с ИБС имелось ожирение [13].

В обследованной нами когорте больных выявлена высокая частота курения. Так, данной хронической интоксикации были подвержены 77% больных с ИБС и ХОБЛ, превышая количество подобных пациентов I группы практически в 2 раза ( $p < 0,01$ ).

Оценка результатов анкетирования по EQ-5 продемонстрировала, что больные с ИБС и коморбидными состояниями характеризовались более выраженным ограничением показателей качества жизни по сравнению с больными изолированной ИБС. Так, среднее количество баллов у больных I группы оказалось ниже аналогичной суммы в группах пациентов с ИБС и СД, а также ИБС и ХОБЛ на 84% и 63%, соответственно (оба  $p < 0,01$ ). При детальном изучении составляющих опросника выявлено, что снижение качества жизни больных с ИБС и СД, в основном, было обусловлено такими пунктами, как “дискомфорт”, “повседневная деятельность” и “тревога/депрессия”. У больных же с сопутствующей ХОБЛ максимальное количество баллов набиралось по пунктам, отвечающим за “подвижность”, “тревогу/депрессию”. Прикладная ценность и достоверность опросника EQ-5D для изучения качества жизни именно больных с ХОБЛ была доказана сравнительно

Таблица 3

Гемодинамические и лабораторные показатели больных сравниваемых групп

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,5±14,6	130,9±16,2	130,8±16,4	н/д	н/д
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82±6,3	80±6,9	79,3±7,2	н/д	н/д
ЧСС, уд./мин	66,3±6,7	66,9±9,6	77,5±7	н/д	<0,01
тМЖП, мм	9,4±1,5	10±1,9	9,3±0,9	н/д	н/д
тЗСЛЖ, мм	9,6±1,2	10,7±2,6	9,8±0,9	н/д	н/д
КДР ЛЖ, мм	54,5±5,2	56,4±9,3	53,2±8,9	н/д	н/д
ФВ ЛЖ, %	62,3±5,9	54,9±12,7	54,1±14,5	<0,05	<0,05
ЛП, мм	36,4±4,03	36,5±3,8	42,7±4,5	н/д	<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	23,8±4,4	26,6±2,9	34,5±4,7	н/д	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1±0,54	8±2,9	5,6±0,9	<0,05	н/д
HbA <sub>1c</sub> , %	5,5±0,92	8,5±2	5,9±0,84	<0,001	н/д
Мочевина, мкмоль/л	5,5±1,9	6,7±1,9	6,5±3,1	<0,05	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	93±12	100±17,6	91,3±14	н/д	н/д
ОХ, ммоль/л	5,6±2,3	6,5±0,9	6,14±1,7	<0,01	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1	3,8±0,95	3,2±1,6	<0,01	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,6±0,52	2,9±0,75	1,2±0,3	<0,001	н/д

**Примечание:** н/д — недостоверная разница показателей при межгрупповом сравнении.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, тЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ОХ — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

недавно по результатам 2 исследований с включением порядка 1000 амбулаторных пациентов со стабильным течением заболевания. Авторы заключают, что данный опросник полностью соответствует цели изучения прогноза больных с ХОБЛ, отличается удобством и может применяться в качестве оценки фармакоэкономической эффективности клинических исследований [14].

Средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у больных сравниваемых групп, находясь в диапазоне нормальных значений оказались сопоставимы (табл. 3). Достоверные различия выявлены в показателях частоты сердечных сокращений (ЧСС) между больными с изолированной ИБС и ИБС с ХОБЛ, где у последних средний показатель ЧСС в покое значимо превышал таковой в I группе на 16,6% (p<0,01).

Эхокардиографическое исследование выявило следующие изменения морфо-функциональных показателей больных сравниваемых групп. Так, при отсутствии явной дилатации полости левого желудочка, у пациентов II и III групп отмечены сравнительно низкие значения ФВ ЛЖ относительно больных с изолированной ИБС. Данный факт представляется интересным, так как количество больных с постинфарктным кардиосклерозом во всех группах было незначительным и сопоставимым.

У больных с ХОБЛ и ИБС выявлены признаки перегрузки ЛП, линейные размеры которого превы-

шали 42 мм. Также пациенты III группы ожидаемо характеризовались наличием доплерографических признаков легочной гипертензии. Средние значения систолического АД в легочной артерии больных III группы значимо превышали аналогичный показатель больных I и II групп на 43% и 31%, соответственно.

Лабораторное обследование пациентов включало определение гликемического, липидного профиля, а также концентрации мочевины и креатинина плазмы — как показателей функции почек (табл. 3). Так, достоверно более высокие показатели мочевины плазмы зарегистрированы как у больных с ИБС и СД, так и в случае ХОБЛ относительно пациентов с ИБС без коморбидности.

Также отмечена и более выраженная дислипидемия в группах больных ИБС с коморбидностью. Так, если среди больных ИБС и СД закономерно была выявлена гипертриглицеридемия, а также увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), средние значения которых превышали аналогичные показатели I группы на 78% и 46%, соответственно (p<0,01). В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) было показано, что у больных ИБС и СД была повышена концентрация в крови триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и ЛПНП [15].

**Заключение**

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют определенные особенности

течения стабильной ИБС при сопутствующих СД и ХОБЛ, характеризующиеся, в том числе, снижением качества жизни больных. Последнее было обусловлено ограничением повседневной деятельности и выраженностью тревоги и депрессии. Выяв-

ленные изменения сопровождались повышением плазменных концентраций мочевины, более выраженной дислипидемией, а также дисфункцией левого желудочка у больных ИБС и коморбидными состояниями.

### Литература

1. Boytsov SA, Chuchalin AG. Prophylaxis of chronic non-infectious diseases. Recommendation. 2013; 6-7. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. 2013; 6-7. <http://www.zdravpovgorod.ru/np-includes/upload/2014/03/12/4378.pdf>).
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control with them. Ed.: Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization, Geneva, 2013; 6-7.
3. Oganov RG. Vascular comorbidity: a common approach to prevention and treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015; 11 (1): 4-7. Russian (Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 4-7).
4. Demographic Yearbook of Russia 2014. Moscow: Rosstat; 2015. Russian (Демографический ежегодник России 2014. Москва: Росстат; 2015).
5. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
6. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006 Jan 14; 332 (7533): 73-8.
7. Man SF, Leipsic JA, Man JP, Sin DD. Is atherosclerotic heart disease in COPD a distinct phenotype? Chest 2011; 140 (3): 569-71.
8. Zhang J, Rutten FH, Cramer MJ, et al. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study. Fam Pract 2011; 28 (5): 474-81.
9. Tolpygina SN, Martsevich SY, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOSIS register. Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11 (6): 571-6. Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11 (6): 571-6).
10. Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009; 338: a2752.
11. Amirjanova VN, Erdes S. Validation of the Russian version of the general questionnaire EuroQol 5D (EQ-5D). Scientific and practical rheumatology. 2007; 3: 69-75. Russian (Амирджанова В.Н., Эрдес Ш. Валидация русской версии общего опросника EuroQol 5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007; 3: 69-75).
12. Ferrières J, Rouyer MV, Lautsch D, et al. Dyslipidemia International Study (DYSIS) II France Study Group. Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study. Arch Cardiovasc Dis. 2017 Mar; 110 (3): 167-78.
13. Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Alcalá López J, et al. Limited application of prevention measures in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease in Spain. DIETRIC study. Rev Clin Esp. 2005 Jan; 205 (1): 14-8.
14. Nolan CM, Longworth L, Lord J, et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. Thorax. 2016; 71 (6): 493-50.
15. Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, et al. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. J Am Heart Assoc. 2012 Oct; 1 (5).

## GLOBAL CHAOTIC PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY DURING EXPOSURE TO MUSICAL AUDITORY STIMULATION

Fontes A. M. G. G.<sup>1</sup>, Garner D. M.<sup>2</sup>, Amaral J. A. T. do<sup>3</sup>, Abreu L. C. de<sup>4</sup>, Raimundo R. D.<sup>5</sup>, Osório E. C.<sup>1</sup>, Valenti V. E.<sup>1</sup>

The physiological responses to auditory stimulation with music are relevant to understand and provide additional information regarding complementary and alternative therapies.

**Aim.** Investigate the acute effects of auditory stimulation on the globally chaotic parameters of Heart rate Variability (HRV).

**Material and methods.** 27 healthy male students. Measurements of the equivalent sound levels were conducted in a soundproof room. The RR-intervals recorded by the portable HR monitor. HRV was analysed in the following periods: control protocol — the 10-minutes period before the exposure and the 10-minutes period during the exposure to musical auditory stimulation.

**Results.** We have the values of CFP for seven groups for 27 subjects who are undergoing auditory stimulation; hence a grid of 7 by 27 to be assessed. The First Principal Component has a variance of 4,5282 and accounts for 64,7% of the total variance. The Second Principal Component has an eigenvalue of 2,4631 accounting for 99,9% of total variance. When we observe the results of PCA, CFP3 is very weakly influential with first principal component (PC1) at 0,012; whereas, CFP1 is much more influential with PC1 of 0,2288.

**Conclusion.** Musical auditory stimulation with a specific classic style did not acutely influence the global chaotic parameters of HRV.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-60-64>

**Key words:** cardiovascular system, autonomic nervous system, audiology, chaos.

<sup>1</sup>Center for the Study of Autonomic Nervous System (CESNA), Department of Speech Pathology, Faculty of Sciences, UNESP Marília, SP, Brazil; <sup>2</sup>Cardiorespiratory Research Group, Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Oxford, United Kingdom; <sup>3</sup>School of Medicine, USP, São Paulo, SP, Brazil; <sup>4</sup>Laboratory of Study Design and Scientific Writing, Department of Basic Sciences, School of Medicine of ABC, Santo André, SP, Brazil; <sup>5</sup>School of Public Health, USP, São Paulo, SP, Brazil.

**Corresponding author.** Vitor E. Valenti. Department of Speech Pathology. Av. HyginoMuzzi Filho, 737. 17.525-000 — Marília, SP. E-mail: vitor.valenti@marilia.unesp.br

BMI — body mass index, DFA — detrended fluctuation analysis, DBP — diastolic blood pressure, DPSS — discrete prolate spheroidal sequences, ECG — electrocardiographic, HR — heart rate, HRV — heart rate variability, MIRE — microphone in real ear, MTM — multi-taper method, PCA — principal component analysis, sDFA — spectral detrended fluctuation analysis, sMTM — spectral multi-taper method, SBP — systolic blood pressure, CFP — chaotic forward parameter.

Received February 09, 2017.

Revision received February 14, 2017.

Accepted February 21, 2017.

## ГЛОБАЛЬНЫЕ ХАОТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ МУЗЫКАЛЬНОЙ ЗВУКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Fontes A. M. G. G.<sup>1</sup>, Garner D. M.<sup>2</sup>, Amaral J. A. T. do<sup>3</sup>, Abreu L. C. de<sup>4</sup>, Raimundo R. D.<sup>5</sup>, Osório E. C.<sup>1</sup>, Valenti V. E.<sup>1</sup>

Физиологический ответ на звуковую стимуляцию представляет интерес в плане дальнейшего применения в ряду дополнительных методов лечения.

**Цель.** Изучить острые эффекты звуковой стимуляции на глобальный хаотический показатель вариабельности ритма сердца (ВРС).

**Материал и методы.** Двадцать семь здоровых мужчин, студентов. Измерение эквивалентных уровней звука проводилось в акустически закрытом помещении. Интервалы RR записывались портативным монитором частоты сокращений. Анализ ВРС проводился в следующие периоды: контрольный — за 10 минут до экспозиции звука, и в 10-минутные периоды во время звуковой стимуляции.

**Результаты.** Получены хаотические показатели (CFP) в 7 группах, для 27 участников, подвергшихся звуковой стимуляции, то есть включена в анализ сетка 7x27. Первый главный компонент имеет дисперсию 4,5282 и отвечает за 64,7% общей дисперсии. Второй главный компонент имеет собственный вектор 2,4631, отвечая за 99,9% общей дисперсии. Когда рассматривали результаты анализа главного компонента, CFP3 очень слабо влиял на первый главный компонент в точке 0,012; тогда как CFP1 был очень влиятелен на первый главный компонент в 0,2288.

**Заключение.** Музыкальная слуховая стимуляция в классическом стиле не влияла на глобальные хаотические параметры ВРС в остром эксперименте.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 60–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-60-64>

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, автономная нервная система, аудиология, хаос.

<sup>1</sup>Центр изучения автономной нервной системы, Департамент патологии речи, Факультет наук, Университет Марилья, Сан-Паоло, Бразилия; <sup>2</sup>Кардиореспираторная исследовательская группа, Отделение биологических и медицинских наук, Факультет наук о жизни, Университет Оксфорд Брукс, Оксфорд, Соединённое Королевство; <sup>3</sup>Школа медицины, Университет Сан-Паоло, Сан-Паоло, Бразилия; <sup>4</sup>Лаборатория Дизайна исследований и научного письма, Департамент фундаментальных наук, Школа медицины, Санто Андре, Сан-Паоло, Бразилия; <sup>5</sup>Школа общественного здоровья, Санто Андре, Сан-Паоло, Бразилия.

The physiological responses to auditory stimulation with music are relevant to understand and provide additional information regarding complementary and alternative therapies [1]. A previous study demonstrated that auditory stimulation with a relaxant music style two hours per day, two days per week during eight weeks improved the cardiac autonomic regulation of subjects

treated with a cardio-toxic drug [2], however, its acute effects are still controversial [3, 4].

In this sense, cardiac inter-beat intervals normally fluctuate in a chaotic wave [5, 6]. Methods derived from statistical physics have motivated researchers to study this phenomenon [7]. The RR-interval of the Electrocardiographic (ECG) trace is necessary for such analysis.

Heart Rate Variability (HRV) analysis using non-linear dynamical techniques is becoming an important area of research. This mathematical analysis of human illness is often termed “dynamical disease study” [8]. Such analysis usually requires observation for days or weeks. Usually, changes in the HRV patterns are an indicator of health status. High HRV is a signal of good adaptation and characterize a healthy person with efficient autonomic mechanisms. Whilst lower HRV is frequently an indicator of abnormal and insufficient adaptation of the autonomic nervous system; causing the subject low physiological function [9].

Detrended fluctuation analysis (DFA) quantifies the presence or absence of fractal correlation properties of the consecutive heart beats. Applied to a number of dynamic phenomena, including HRV, fractal indices appear capable of detecting subtle changes in the dynamics of RR-intervals better than standard linear statistics. Spectral entropy and techniques based on “chaotic globals” attempt to overcome this disadvantage; avoiding limited data hazard [10, 11].

As mentioned above, the literature indicates the beneficial effects of musical auditory stimulation for a protracted time on HRV<sup>2</sup>. However, no previous study investigated the short-term effects of music on global chaotic parameters of HRV. The knowledge of physiological responses induced by music exposure is important to development of future therapies to prevent the development of cardiovascular disorders. Thus, we endeavored to investigate the acute effects of a selected baroque musical auditory stimulation on the globally chaotic parameters of HRV.

### Material and methods

**Study population.** The subjects were 27 healthy male students — all non-smokers, aged between 18 and 22 years old. All volunteers were informed about the procedures and the objectives of the study and gave written informed consent. All study procedures were approved by the Ethics Committee in Research of the Faculty of Sciences of the Universidade Estadual Paulista, Campus of Marilia (CEP-2011-385), and were in accordance with Resolution 196/96 National Health 10/10/1996.

Exclusion criteria included body mass index (BMI)  $>35 \text{ kg/m}^2$ ; systolic blood pressure (SBP)  $>140 \text{ mmHg}$  or diastolic blood pressure (DBP)  $>90 \text{ mmHg}$  (at rest); cardiac arrhythmias (atrial flutter or fibrillation, multiple ventricular or atrial ectopy, second or third degree atrioventricular block); smoking; left ventricular dysfunction; reported neurological or respiratory disorders; and relevant auditory disorders.

**Initial Evaluation.** Baseline information collected included: age, gender, weight, height and body mass index (BMI). Weight was determined using a digital scale (W 200/5, Welmy, Brazil) with a precision of 0,1 kg. Height was determined using a stadiometer (ES 2020, Sanny, Brazil) with a precision of 0,1 cm and 2,20 m of extension.

BMI was calculated as  $\text{weight/height}^2$ , with weight in kilograms and height in meters.

**Measurement of the auditory stimulation.** Measurements of the equivalent sound levels were conducted in a soundproof room using a SV 102 audiodosimeter (Svantek, Poland). The device was programmed to take measurements in the “A” weighting circuit with a slow response.

The measurement was made during the 10-minute session of relaxing classical baroque music. An insert-type microphone (MIRE — Microphone In Real Ear) was placed inside the auditory canal of the subject, just below the speaker, which was connected to a personal stereo. Before each measurement, the microphone was calibrated with an acoustic CR: 514 model calibrator (Cirrus Research plc).

For the analysis, we used Leq (A), which is defined as the equivalent sound pressure level and which corresponds to the constant sound level in the same time interval. It contains the same total energy as the sound. We also analyzed the frequency spectrum of the sound stimulation (octave band). The music ranged from 63-84 dB.

**HRV analysis.** The RR-intervals recorded by the portable HR monitor (with a sampling rate of 1000 Hz) were downloaded to the Polar Precision Performance program (v.3.0, Polar Electro, Finland). The software enabled the visualization of HR and the extraction of a cardiac period (RR-interval) file in “txt” format. Following digital filtering complemented with manual filtering for the elimination of premature ectopic beats and artefacts, 500 RR-intervals were used for the data analysis. Only series with sinus rhythm greater than 95% were included in the study.

**Protocol.** Data collection was carried out in the same soundproof room for all volunteers; the temperature was between 21° C and 25° C and the relative humidity was between 50 and 60%. Volunteers were instructed not to drink alcohol or caffeine for 24 hours before the evaluation. Data were collected on an individual basis, always between 6 and 9 pm to standardize the protocol. All procedures necessary for the data collection were explained to each subject separately, and the subjects were instructed to remain at rest and avoid talking during the collection.

HRV was analysed in the following periods: control protocol — the 10-minutes period before the exposure to musical auditory stimulation and the 10-minutes period during the exposure to musical auditory stimulation: (Pachelbel: Canon in D, 63-84 dB).

**Chaotic Assessment.** *Chaotic Global Parameters.* Since the time-series are very short we must apply power spectra to the data. Applying such algorithms converge faster than computed on inter-peak temporal separations. Precision is increased for any fine detailed structure when we use Welch method for spectral entropy [11] or spectral detrended fluctuation analysis (sDFA). The spectral multi-taper method (sMTM) applies the multi-taper spectrum. In sections 2.6.2 to 2.6.4, we summarize the chaotic global

parameters. For detailed treatment, please refer to Garner and Ling [10].

**Spectral Entropy.** Spectral entropy is a function of the irregularity of amplitude and frequency of the power spectrums peaks. It is derived by applying Shannon entropy [11] to power spectra. Here, we calculate the power spectrum by Welch's method [10]. We set the parameters for the Welch power spectrum to: sampling frequency of 2Hz, zero overlap, a Hamming window with FFT length of 256, and no detrending.

This output is then normalized so that the sum of the magnitude is equal to unity; giving a normalized power spectrum. We then calculate an intermediate parameter which is the median Shannon entropy of the value obtained from three different power spectra using the Welch power spectra under three test conditions: a perfect sine wave, uniformly distributed random variables, and finally the experimental oscillating signal.

These values are then again normalized mathematically so that the sine wave gives a value of zero, uniformly random variables give unity, and the experimental signal between zero and unity. This final value corresponds to spectral entropy.

**sDFA.** DFA can be applied where statistics such as mean, variance and autocorrelation fluctuate with time. The difference with the sDFA algorithm is that the DFA is applied to the frequency rather than time on the horizontal axis. If the scaling exponent,  $\alpha$  in DFA is not constant for the duration of time for the dataset; such variability can introduce further errors even over short time periods (10-15 minutes). This reduces when power spectra are analyzed by DFA algorithm, but phase information is lost. To obtain sDFA we calculate the spectral adaptation in exactly the same way as for spectral entropy using a Welch power spectrum with the same settings; but DFA rather than Shannon entropy is the algorithm applied.

**sMTM.** sMTM is founded on the elevated intensity of broadband noise in power spectra generated by irregular and chaotic signals. Multi-taper method (MTM), provides an approximation of both line components and the continuous background of the spectrum. MTM exploits the property that these adaptive orthogonally shaped windowed power spectra are extremely accurate.

These optimal tapers belong to a family of spectral functions termed discrete prolate spheroidal sequences (DPSS). MTM spectral estimation reduces spectral leakage and other inaccuracies compared to the single windowed non-adaptive techniques. sMTM is the area between the MTM power spectrum and the baseline. We set the parameters for MTM at: sampling frequency of 1Hz, time bandwidth for the DPSS is set to 3, FFT length of 256, and Thomson's adaptive nonlinear combination method to combine individual spectral estimates.

**Chaotic Forward Parameter.** The parameter [CFPx 1-7] is referred to as Chaotic Forward Parameter for the functions 1 to 7 below where it is applied to control and musical

auditory stimulation datasets. Since sDFA responds to chaos in the opposite way of the others we subtract its value from unity when applying here. All three chaotic global values have equal weighting. [CFPx 1-7] are defined in the standard way as in Souza [12] and Vanderlei [13].

$$\begin{aligned}
 1[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sEntropy}{\max(sEntropy)} \right] \right)^2 + \left( \left[ \frac{sMTM}{\max(sMTM)} \right] \right)^2 + \left( 1 - \left[ \frac{sDFA}{\max(sDFA)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 2[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sEntropy}{\max(sEntropy)} \right] \right)^2 + \left( 1 - \left[ \frac{sDFA}{\max(sDFA)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 3[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sEntropy}{\max(sEntropy)} \right] \right)^2 + \left( \left[ \frac{sMTM}{\max(sMTM)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 4[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sMTM}{\max(sMTM)} \right] \right)^2 + \left( 1 - \left[ \frac{sDFA}{\max(sDFA)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 5[CFP_x] &= \left[ \left( 1 - \left[ \frac{sDFA}{\max(sDFA)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 6[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sMTM}{\max(sMTM)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 7[CFP_x] &= \left[ \left( \left[ \frac{sEntropy}{\max(sEntropy)} \right] \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}
 \end{aligned}$$

## Results

**Statistical analysis.** Parametric statistics generally assume the data are normally distributed, hence the use of the mean as a measure of central tendency. If we cannot normalize the data we should not compare means. To test our assumptions of normality we apply the Anderson-Darling and Ryan-Joiner tests. The Anderson-Darling test for normality applies an empirical cumulative distribution function, whereas the Ryan-Joiner test is a correlation based test. The results from both tests show equal number of non-normal and normal distributions so we decided we must apply both the Kruskal-Wallis test of significance, non-parametric; in addition to the one-way analysis of variance (ANOVA1) [14]; a parametric test (Tab. 1).

The most significant combinations of chaotic globals are CFP 1 and CFP3. CFP1 is expected to be the case as it was so in the previous studies by Souza, et al. [12] and Vanderlei, et al. [13]. Nevertheless, CFP3 with the sDFA parameter absent is more significant. In both cases the Kruskal-Wallis test outperforms the ANOVA1 function. Other than CFP1 and CFP3, all values were  $p > 0,5$  which implies no statistical significance.

**Principal component analysis.** The multivariate technique principal component analysis (PCA) [14] can be applied here (Tab. 2). We have the values of CFP for seven groups in 27 subjects who underwent auditory stimulation; hence a grid of 7 by 27 to be assessed. The First Principal Component has a variance (eigenvalue) of 4,5282 and accounts for 64,7% of the total variance. The Second Principal Component has an eigenvalue of 2,4631 accounting for 99,9% of total variance. Therefore we can assume that most variance is achieved in the first two components. Thus, a reasonably steep scree plot.

When we observe the results of PCA; and recalling the ANOVA1 & Kruskal-Wallis statistical analysis we only

Table 1

The table shows the mean values and standard deviation of the Chaos Forward Parameters (1-7) for the normal and musically stimulated subjects RR intervals. The number of RR intervals is 500. Kruskal-Wallis and ANOVA1 tests of significance are applied to results giving a p-value

[CFP]	Mean Control (n=27)	Standard Deviation Control	Mean Music (n=27)	Standard Deviation Music	ANOVA1 (p-value)	Kruskal-Wallis (p-value)
CFP 1	0,9074	0,1139	0,8841	0,1137	0,4551	0,2035
CFP 2	0,6286	0,1302	0,6105	0,1083	0,5809	0,7819
CFP 3	0,8301	0,1042	0,8009	0,0984	0,2949	0,1095
CFP 4	0,7177	0,2175	0,7151	0,2085	0,9646	0,9655
CFP 5	0,3300	0,1687	0,3463	0,1556	0,7136	0,7819
CFP 6	0,6307	0,1661	0,6209	0,1596	0,8258	0,8086
CFP 7	0,4697	0,2381	0,4440	0,2128	0,6783	0,7687

Table 2

The table shows the Principal Component Analysis for CFP for seven groups for 27 subjects underwent musical auditory stimulation, PC1 represents the First Principal Component, PC2 the Second; until the seventh component PC7

Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7
CFP1	0,228	-0,557	0,366	0,604	-0,097	0,189	-0,305
CFP2	-0,302	-0,488	0,492	-0,506	-0,122	-0,394	0,049
CFP3	0,012	-0,636	-0,550	-0,207	0,053	0,381	0,320
CFP4	0,465	-0,089	0,038	0,232	0,313	-0,522	0,592
CFP5	0,468	0,052	0,334	-0,444	0,548	0,375	-0,166
CFP6	0,460	-0,130	-0,414	-0,218	-0,173	-0,445	-0,570
CFP7	-0,458	-0,140	-0,192	0,191	0,738	-0,230	-0,316

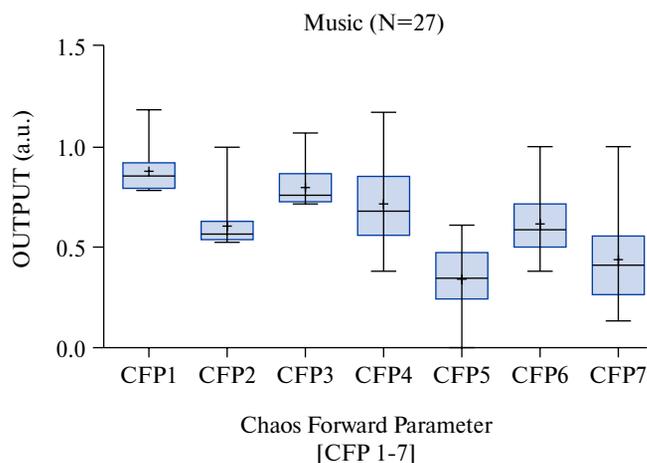
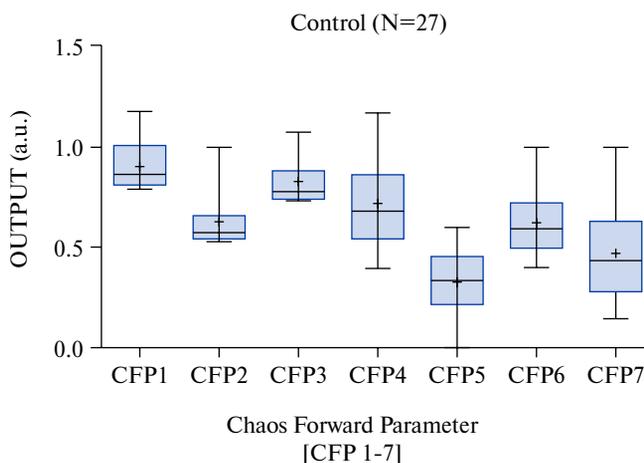


Figure 1. The box plot illustrates the mean values and standard deviation of CFP for control subjects ECG RR intervals. The mean value is indicated by the (+) symbol in the box plot. There are 500 RR intervals across 27 subjects.

Figure 2. The box plot illustrates the mean values and standard deviation of CFP for the ECGs RR intervals of subjects with musical auditory stimulation. Mean values are indicated by the (+) symbol. All 27 subjects have data of length 500 RR intervals.

observe CFP1 and CFP3. CFP3 is very weakly influential with first principal component (PC1) at 0,012; whereas, CFP1 is much more influential with PC1 of 0,2288. In addition to this information the second principal component (PC2) is approximately equal for CFP1 and CFP3 (-0,6 for each). Hence, when comparing statistical significance and multivariate analysis together, CFP1 is the most favorable algorithm, which applies all three chaotic global techniques to HRV. This was expected (Fig. 1 and 2).

**Discussion**

Considering that Bernardi, et al. [15] reported that specific musical phrases, commonly at a rhythm of six cycles per minute, can regulate cardiovascular control by reducing or increasing sympathetic activity — whereas others indicated contradictory data on cardiac autonomic responses elicited by music. This study was undertaken to investigate the acute effects of a selected baroque musical auditory stimulation on the global chaotic parameters of HRV. Significant differences

between control measurements whilst at rest with no music exposure and exposure to music were not observed.

Although we expected significant cardiac autonomic responses induced by music, we found no significant difference between control and music exposure. In contrast, a different style of relaxant music was reported to chronically increase the parasympathetic modulation of the heart [2]. The authors observed that music therapy during eight months with popular Taiwanese songs with moderate, pleasant rhythms and tempos improved HRV of the patients treated with an anti-neoplastic cardiotoxic drug. The therapy proposed by the authors also involved learning how to play musical instruments and featured different instruments in each session. Moreover, Nakamura and colleagues [16] evaluated the effects of a classic relaxant music ("Träumerei" from Kinderszenen Op.15-7, R. Schumann) on the parasympathetic nerve activity of urethane-anesthetized rats and observed increased responses to this song style. The music applied in our study is not entirely relaxant, "Canon in D" from Pachelbel presents some pieces with high and low equivalent sound pressure. We believe that the style of music here was a methodological factor that may explain the absence of significant change.

The equivalent sound level of musical auditory stimulation is an important point to be raised. Noise intensity has been indicated to influence the effect of auditory stimulation on cardiac autonomic regulation [17]. The cardiac autonomic responses induced by auditory stimulation are conducted through some mechanisms, including the startle reflex, a response mediated by a brainstem circuit. It is a familiar effect based on an abrupt response of the heart rate and blood pressure to a sudden loud auditory stimulation. The common intensity used to induce a startle reflex is 110 dB, and this intensity is much louder than environmental noise. Nevertheless, subjects repeatedly exposed to between 60 dB and 110 dB white-noise stimuli were seen to become habituated over time with regard to their cardiac response [1, 2, 16].

## References

1. Valenti VE, Guida HL, Frizzo AC, et al. Auditory stimulation and cardiac autonomic regulation. *Clinics*. 2012; 67: 955-8.
2. Chuang CY, Han WR, Li PC, et al. Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients *Integ.Cancer Therap*. 2011; 10:312-6.
3. Amaral JA, Nogueira ML, Roque AL, et al. Cardiac autonomic regulation during exposure to auditory stimulation with classical baroque or heavy metal music of different intensities. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2014; 42: 139-46.
4. de Castro BC, Guida HL, Roque AL, et al. Auditory stimulation with music influences the geometric indices of heart rate variability in response to the postural change maneuver. *Noise Health* 2014; 16: 57-62.
5. Seely AJ, Macklem P. Fractal variability: an emergent property of complex dissipative systems. *Chaos* 2012; 22: 3108.
6. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am*. 1990; 262: 42-9.
7. Ho MW. (2008) *The rainbow and the worm: The physics of organisms*. Singapore: World scientific. The Open University, UK.
8. Mackey MC, Milton JG. Dynamical diseases. *Ann the New York Acad Sciences* 1987; 504: 16-32.
9. Peng CK, Havlin S, Hausdorff JM, et al. Fractal mechanisms and heart rate dynamics. Long-range correlations and their breakdown with disease. *J. Electrocardiol* 1995; 28: 59-65.
10. Garner DM, Ling BWK. Measuring and locating zones of chaos and irregularities. Complexity. *J Syst Sci Complex* 2014; 27: 494-504.
11. Percival DB, Walden AT. *Spectral Analysis for Physical Applications: Multitaper and Conventional Univariate Techniques*. New York: Cambridge University Press 1993.
12. Souza NM, Vanderlei LC, Garner DM. Risk evaluation of diabetes mellitus by relation of chaotic globals to HRV. *Complexity*. 2015; 20(3): 84-92.
13. Vanderlei FM, Vanderlei LC, Garner DM. Chaotic global parameters correlation with heart rate variability in obese children. *Journal of Human Growth and Development* 2014; 24: 24-30.
14. Jolliffe I. *Principal component analysis* Wiley Online Library, 2005.
15. Bernardi L, Porta C, Casucci G, et al. Dynamic interactions between musical, cardiovascular, and cerebral rhythms in humans. *Circulation* 2009; 119: 3171-80.
16. Nakamura T, Tanida M, Nijima A, et al. Auditory stimulation affects renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Neuroscience letters* 2007; 416: 107-12.
17. Hu XY, Wan L, Xie DY. Effects of Noise on the Approximate Entropy of Fractional Brownian Motion Sequence. *Appl Mech Materials* 2014; 444: 698-702.
18. Kring AM, Gordon AH. Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *J Personal Social Psychol* 1998; 74: 686.
19. Van Leeuwen P, Bettermann H, An der HU, et al. Circadian aspects of apparent correlation dimension in human heart rate dynamics. *Am. J. Physiol* 1995; 269: H130-H134.

In our study we investigated only men in order to avoid sex-dependent effects on cardiac autonomic regulation during exposure to musical auditory stimulation. Studies regarding differences between men and women concerning emotional involvement presented conflicting findings [18]. One investigation reported that women were more stress reactive compared with men in response to musical auditory stimulation. Alternatively, another study observed that sex-based differences in psychophysiological responses to music were strongly influenced by sexual hormones. After extensively reviewing the Medline database we noted that it lacks in the literature studies investigating differences between men and women in relation to the cardiac autonomic responses to music. It is suggested that the length of the time-series be doubled to 1000 RR intervals. This was the case for previous studies by Souza, et al. [12] and Vanderlei, et al. [13]. Only half this recommended length of data was practiced here. This is suggested as the main reason for poor levels of significance by ANOVA and Kruskal-Wallis tests.

Now, when calculating chaotic globals the phase information is lost. Further study could include standard non-linear measures of time-series such as DFA [9], Shannon entropy, approximate entropy [17] and possibly correlation dimension [19] be applied in addition to spectral entropy and sDFA. sMTM would be omitted as it is generally more appropriate to "inverse problems" and optimization.

## Conclusion

Musical auditory stimulation with a specific classic style did not acutely influence the global chaotic parameters of HRV in a small sample of healthy male volunteers.

**Acknowledgements.** The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article. The study received financial support from FAPESP (2012/01366-6).

## СВЯЗЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ ФАКТОРАМИ РИСКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.

**Цель.** Анализ связи потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска на популяции Кемеровской области.

**Материал и методы.** Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области, 1628 участников 25-64 лет. Анализировались данные по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков респондентами, а также распространенность ряда сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. По оригинальным формулам рассчитывался суммарный объем употребляемого алкоголя за год в единицах “безопасной” дозы этанола (24 грамма), с последующей группировкой на “не употребляющих алкоголь” и употребляющих “умеренно”, “средне” и “выраженно”.

**Результаты.** Чрезмерное употребление алкоголя, по сравнению с непьющими, ассоциируется с высоким риском гиперхолестеринемии (ОШ 1,76; 95; ДИ: 1,12-2,75), гипертриглицеридемии (ОШ 2,69; 1,52-4,77), избыточной массы тела (ОШ 1,68; 1,04-2,71), курения (ОШ 2,24; 1,48-3,41). Связь низкой физической активности с потреблением алкоголя отмечается по всем градациям. Увеличение среднечасовой дозы этанола положительно линейно связано с риском артериальной гипертензии (ОШ 1,04; 1,11-2,75), гиперхолестеринемии (ОШ 1,06; 1,01-1,12), повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ОШ 1,09; 1,02-1,16), курения (ОШ 1,17; 1,10-1,24), низкой физической активности (ОШ 1,09; 1,02-1,16). Между психологическими факторами риска (стресс, тревога, депрессия) и объемами потребления алкоголя наблюдается U-образная или перевернутая J-образная связь. По рассматриваемым сердечно-сосудистым заболеваниям можно отметить лишь статистически не значимую тенденцию ( $0,1 > p > 0,05$ ) снижения риска инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе с увеличением объемов потребления алкоголя по сравнению с непьющими.

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о том, что чрезмерное употребление алкоголя, а также увеличение потребляемой среднечасовой дозы этанола ассоциируется с рядом факторов сердечно-сосудистого риска. Между психоэмоциональными факторами риска (стресс, тревога, депрессия) и объемами потребления алкоголя наблюдается U-образная или перевернутая J-образная связь. По рассматриваемым сердечно-сосудистым

заболеваниям статистически значимых зависимостей с уровнем потребления алкоголя не выявлено, однако, можно отметить статистически не значимую тенденцию снижения риска инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе с увеличением объемов потребления алкоголя.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 65–70**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-65-70>

**Ключевые слова:** алкоголь, сердечно-сосудистые заболевания, факторы сердечно-сосудистого риска.

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

Максимов С. А.\* — к.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Данильченко Я. В. — м.н.с. лаборатории моделирования управленческих технологий, Табакаев М. В. — м.н.с. лаборатории моделирования управленческих технологий, Мулерова Т. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, зам. директора по научной работе.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 05.04.2017

Рецензия получена 21.05.2017

Принята к публикации 23.05.2017

## THE RELATION OF ALCOHOL CONSUMPTION WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND RISK FACTORS (ESSE-RF TRIAL IN KEMEROVSKAYA OBLAST)

Maksimov S. A., Danilchenko Ya. V., Tabakaev M. V., Mulerova T. A., Indukaeva E. V., Artamonova G. V.

**Aim.** To analyze the relation of alcohol consumption level with cardiovascular diseases and risk factors in the population of Kemerovskaya Oblast.

**Material and methods.** The study was performed under the framework of multicenter epidemiological trial ESSE-RF in Kemerovskaya Oblast, with 1628 participants with the age 25-64 y.o. The data was analyzed concerning the prevalence, volume and type of alcohol beverages by the respondents, as the prevalence of a range of cardiovascular diseases and risk factors. By original formulae, total volume was calculated of the consumed alcohol in units of the “safe” ethanol dose (24 grams) with further grouping to “non consuming” and consuming “moderately”, “in-between” and “over”.

**Results.** Overconsumption of alcohol, comparing to non-consumers, is associated with high risk of hypercholesterolemia (OR 1,76; 95% CI: 1,12-2,75), hypertriglyceridemia (OR 2,69; 1,52-4,77), body overweight (OR 1,68; 1,04-2,71), smoking (OR 2,24; 1,48-3,41). The relation of low physical activity with alcohol consumption is found in all grades. Increase of the mean daily ethanol dosage is positively linearly related with the risk of arterial hypertension (OR 1,04; 1,11-2,75), hypercholesterolemia (OR 1,06; 1,01-1,12), increased level of low density lipoproteins (OR 1,09; 1,02-1,16), smoking (OR 1,17; 1,10-1,24), low physical activity (OR 1,09; 1,02-1,16). There is U-shaped and upside-down J-shaped relation for the level of psychological risk factors (stress, anxiety, depression) and volumes

of consumed alcohol. By the considered cardiovascular diseases it can be noted only, the existence of statistically non-significant ( $0,1 > p > 0,05$ ) tendency to decrease myocardial infarction risk and stroke in anamnesis, with the increase of the consumed alcohol volumes comparing to non-drinkers.

**Conclusion.** The study shows that overconsumption of alcohol, as the increase of mean daily dosage of ethanol are associated with the range of cardiovascular risk factors. There is U-shaped and upside-down J-shaped relation of psychoemotional risk factors with the volumes of consumed alcohol. By the considered cardiovascular diseases, there are no significant relations for the level of consumed alcohol, however, there is non-significant tendency for myocardial infarction and stroke risk factors diminishing in the anamnesis, with the increase of consumed alcohol volumes.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 65–70**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-65-70>

**Key words:** alcohol, cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors.

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

В настоящее время умеренное употребление спиртных напитков рассматривается в ракурсе положительного влияния на здоровье, в то время как злоупотребление алкоголем расценивается как фактор риска сердечно-сосудистых, онкологических, гепатологических и ряда других заболеваний. По мнению специалистов ВОЗ, злоупотребление алкоголем является причинным фактором смерти, реализующимся в 11% геморрагических инсультов, 8% артериальной гипертензии, 7% ишемической болезни сердца (ИБС), 4% ишемических инсультов [1]. В то же время, исследования в промышленно развитых странах показали положительное влияние умеренного потребления на сердечно-сосудистую систему [2]. До 50% кардиопротективного эффекта умеренного потребления алкоголя связывают с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). Среди других механизмов положительного воздействия алкоголя на сердечно-сосудистый риск с различной степенью доказательности отмечают снижение тромбообразования (деагрегантный эффект), увеличение чувствительности к инсулину и, как следствие, снижение вероятности сахарного диабета 2 типа, снижение концентрации С-реактивного белка (противовоспалительный эффект), антиоксидантный эффект, уменьшение активности фибриногена, снижение психологического стресса [2].

Отмечается, что ситуация может быть другой в странах, где объемы или структура потребления иная, чем в промышленно развитых странах, например, в Центральной и Восточной Европе и странах бывшего СССР [3]. Показательно, что в данных странах связь между алкоголем и сердечно-сосудистым риском не отрицательная, а положительная. В связи с высокими уровнями, а также неправильным типом потребления, не наблюдается кардиопротективный эффект алкоголя на ЛПВП, но отмечаются неблагоприятные эффекты на липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Также отмечаются ассоциации потребления алкоголя с повышением риска тромбоза, гистологическими изменениями в миокарде и проводящей системе, снижением порога фибрилляции желудочков. В России положительную связь между потреблением алкоголя и сердечно-сосудистой смертностью объясняют сочетанием острого и хронического потребления алкоголя, что приводит к связанным с алкоголем сердечным расстройствам, особенно, кардиомиопатии [4].

Целью данного исследования явился анализ связи потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска на популяции Кемеровской области.

### Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

в Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013г. В конечном виде объем выборки составил 1628 человек, из их числа мужчин — 700, женщин — 928. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25-64 года Кемеровской области.

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

В соответствии с протоколом исследования интервьюированием получены данные по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков респондентами, а также об их социально-экономическом положении, табакокурении, уровню физической активности, анамнестические данные по наличию у респондентов в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, нарушений ритма сердца.

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), для определения восприимчивости к стрессу применяли шкалу Perceived Stress Scale. По полученным порядковым рядам рассчитывали 75-й перцентиль, значения выше рассматривались как фактор риска: по шкале тревоги 10 баллов и выше, депрессии — 8 баллов и выше, по уровню стресса — 5 баллов и выше.

Измерение систолического и диастолического артериального давления проводили по стандартной методике. За критерий артериальной гипертензии принимали уровень артериального давления равный или более 140/90 мм рт.ст., либо меньший уровень артериального давления на фоне гипотензивной терапии. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела по формуле: масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м). В соответствии с классификацией ВОЗ, под избыточной массой тела подразумевали значения индекса массы тела свыше 25 кг/м<sup>2</sup>.

Гиперхолестеринемия классифицировалась при концентрации общего холестерина более 5,0 ммоль/л, гипертриглицеридемия — триглицеридов более 1,7 ммоль/л, высокий уровень ЛПНП — при значениях более 3,0 ммоль/л, низкий уровень ЛПВП — при значениях менее 1,0 ммоль/л, гипергликемия натощак — глюкозы более 5,6 ммоль/л.

Оценка наличия ИБС проводилась по сумме трех эпидемиологических критериев: на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опрос-

Таблица 1

**Связь объемов употребления алкоголя с факторами риска  
сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с непьющими, ОШ и 95% ДИ**

Факторы риска	Употребляют мало	Употребляют средне	Употребляют много	Среднедневная доза этанола
Артериальная гипертензия	1,03 (0,73-1,46)	1,01 (0,70-1,48)	1,48 (0,92-2,37)	1,04 (1,11-2,75)
Гиперхолестеринемия	1,16 (0,83-1,62)	1,26 (0,88-1,80)	1,76 (1,12-2,75)	1,06 (1,01-1,12)
Гипертриглицеридемия	0,96 (0,63-1,45)	0,96 (0,61-1,51)	2,69 (1,52-4,77)	1,04 (0,98-1,11)
Высокий уровень ЛПНП	0,96 (0,67-1,37)	1,04 (0,72-1,51)	1,35 (0,85-2,12)	1,09 (1,02-1,16)
Низкий уровень ЛПВП	1,22 (0,35-4,28)	0,92 (0,25-3,48)	0,60 (0,15-2,30)	0,89 (0,70-1,12)
Гипергликоземия	1,01 (0,64-1,62)	1,12 (0,66-1,91)	1,44 (0,76-2,73)	1,03 (0,95-1,11)
Избыточная масса тела	0,98 (0,67-1,43)	0,85 (0,58-1,26)	1,68 (1,04-2,71)	1,06 (1,00-1,13) <sup>3</sup>
Сахарный диабет	1,07 (0,49-2,34)	0,68 (0,26-1,77)	0,87 (0,24-3,10)	0,90 (0,73-1,09)
Курение	0,89 (0,61-1,32)	1,16 (0,79-1,70)	2,24 (1,48-3,41)	1,17 (1,10-1,24)
Низкая физическая активность	2,04 (1,26-3,31)	2,78 (1,70-4,57)	2,52 (1,38-4,59)	1,09 (1,02-1,16)
Высокий уровень стресса	0,78 (0,54-1,13)	0,76 (0,50-1,17)	1,04 (0,60-1,79)	1,02 (0,95-1,10)
Высокий уровень тревоги	0,70 (0,49-1,02) <sup>1</sup>	0,69 (0,45-1,04) <sup>2</sup>	0,76 (0,44-1,30)	0,99 (0,92-1,07)
Высокий уровень депрессии	0,69 (0,47-1,01) <sup>4</sup>	0,64 (0,41-0,99)	1,05 (0,60-1,84)	1,00 (0,92-1,07)

Примечание: <sup>1</sup> —  $p=0,061$ , <sup>2</sup> —  $p=0,076$ , <sup>3</sup> —  $p=0,054$ , <sup>4</sup> —  $p=0,055$ .

ника Rose (стенокардия напряжения) и инфаркта миокарда в анамнезе. При оценке наличия ИБС по критериям Миннесотского кода ЭКГ регистрировалась при помощи электрокардиографа “SCHILLER CARDIOVIT AT-2”, в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/сек.

При оценке потребления алкоголя анализировались следующие типы спиртных напитков: “пиво”, “сухое вино, шампанское”, “крепленое вино”, “домашние крепкие настойки”, “водка, коньяк и другие крепкие напитки”. У респондентов отмечался факт употребления соответствующего алкогольного напитка(ов), частота употребления (количество раз в день, неделю, месяц, год), а также средний объем алкоголя за 1 прием (в мл). Формула расчета объема употребляемого алкоголя за год (оригинальная):

$$W = P * Y * V$$

где:  $W$  — объем употребляемого спиртного напитка за год, мл;  $P$  — кратность употребления алкоголя;  $Y$  — градация частоты: “раз в день” — 365 дней, “раз в неделю” — 52 недели, “раз в месяц” — 12 месяцев, “раз в год” — 1 год;  $V$  — объем разовой дозы алкоголя, мл.

Спиртные напитки содержат алкоголь в разных количествах, что вызывает необходимость стандартизации количества спирта, содержащегося в них. Для унификации объемов потребления разных типов спиртных напитков, отличающихся по содержанию алкоголя, проводился пересчет объема употребляемого алкоголя за год в единицы “безопасной” дозы этанола — 24 г. При этом, исходили из расчета, что 1 единица “безопасной” дозы этанола содержится в 64 мл водки, 500 мл пива, 180 мл сухого вина, 160 мл крепленого вина. Формула пересчета (оригинальная):

$$R = W / K / 365$$

где:  $R$  — объем среднего потребления спиртного напитка в единицах “безопасной” дозы этанола;

$K$  — объем спиртного напитка, содержащего 24 г этанола: для водки — 64 мл, для пива — 500 мл, для сухого вина — 180 мл, для крепленого вина — 160 мл.

Далее значения “безопасных” доз этанола по разным спиртным напиткам суммировались. Рассчитанные суммарные значения среднего потребления “безопасной” дозы этанола категоризовались: 0 — не употребляет алкоголь; 0-0,99 — умеренное; 1,00-2,99 — среднее; 3,00 и выше — выраженное употребление.

Связь потребления алкоголя (мало, средне, много) с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с непьющими оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. При этом, потребление алкоголя рассматривалось как независимая переменная и кодировалось как 1, неупотребление алкоголя — как 0. Для устранения влияния модифицирующих факторов в анализ вводились в качестве независимых переменных возраст, индекс массы тела, пол, наличие работы и семьи, уровень образования, материальная обеспеченность, курение, наличие сахарного диабета. Возраст и индекс массы тела — количественные переменные, остальные — качественные (0-1). Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05, при  $0,1 > p > 0,05$  отмечалась тенденция к статистической значимости.

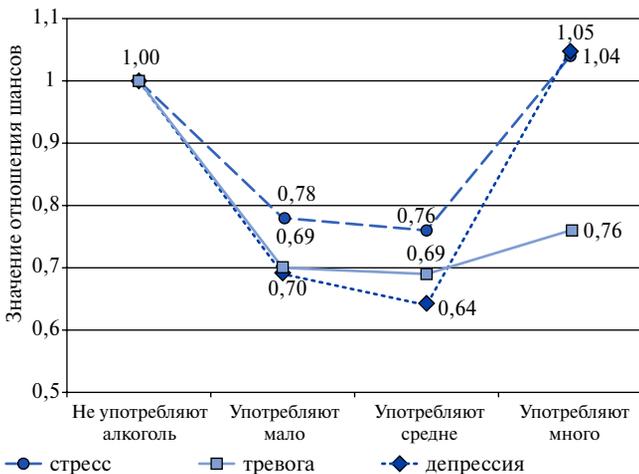
### Результаты

Ассоциации факта употребления и объемов потребляемого алкоголя с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с непьющими представлены в таблице 1. Лица, употребляющие алкоголь в больших количествах, по сравнению

Таблица 2

**Связь объемов употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с непьющими, ОШ и 95% ДИ**

Сердечно-сосудистые заболевания	Употребляют мало	Употребляют средне	Употребляют много	Среднедневная доза этанола
Ишемическая болезнь сердца	0,76 (0,51-1,14)	0,82 (0,52-1,31)	0,89 (0,48-1,66)	0,95 (0,88-1,04)
Инфаркт миокарда	0,85 (0,30-2,36)	0,67 (0,20-2,23)	0,30 (0,04-2,22)	0,84 (0,64-1,11)
Инсульт	0,93 (0,36-2,42)	0,66 (0,22-1,99)	0,25 (0,04-1,54)	0,88 (0,68-1,14)
Стенокардия	0,92 (0,57-1,48)	0,95 (0,55-1,64)	0,88 (0,41-1,87)	0,92 (0,82-1,02)
Нарушение ритма	1,01 (0,69-1,47)	1,10 (0,70-1,71)	1,01 (0,57-1,80)	0,99 (0,92-1,07)



**Рис. 1.** Связи значений отношения шансов стресса, депрессии, тревоги с употреблением алкоголя.

с непьющими, характеризуются высоким риском гиперхолестеринемии (ОШ =1,76 при 95% ДИ 1,12-2,75), гипертриглицеридемии (ОШ =2,69 при 95% ДИ 1,52-4,77), избыточной массы тела (ОШ =1,68 при 95% ДИ 1,04-2,71), курения (ОШ =2,24 при 95% ДИ 1,48-3,41). Связь низкой физической активности с потреблением алкоголя отмечается по всем градациям: при незначительном употреблении ОШ =2,04 (95% ДИ 1,26-3,31), при среднем употреблении ОШ =2,78 (95% ДИ 1,70-4,57), при выраженном употреблении ОШ =2,52 (95% ДИ 1,38-4,59).

Кроме этого, можно отметить статистически незначимые высокие вероятности артериальной гипертензии (ШО =1,48 при 95% ДИ 0,92-2,37), повышенного уровня ЛПНП (ОШ =1,35 при 95% ДИ 0,85-2,12) и гипергликемии (ОШ =1,44 при 95% ДИ 0,76-2,73) у лиц, употребляющих алкоголь в больших количествах, по сравнению с непьющими. Наблюдается статистически незначимая тенденция снижения вероятности низкого уровня ЛПВП с увеличением объемов потребления алкоголя, значение ОШ снижается с 1,22 до 0,92 и до 0,60.

Увеличение значений потребляемой среднедневной дозы этанола положительно линейно связано с риском артериальной гипертензии (ОШ =1,04 при 95% ДИ 1,11-2,75), гиперхолестеринемии (ОШ =1,06

при 95% ДИ 1,01-1,12), повышенного уровня ЛПНП (ОШ =1,09 при 95% ДИ 1,02-1,16), курения (ОШ =1,17 при 95% ДИ 1,10-1,24), низкой физической активности (ОШ =1,09 при 95% ДИ 1,02-1,16). По вероятности гипертриглицеридемии и избыточной массы тела отмечаются ассоциации, приближающиеся к статистически значимым (то есть  $0,1 > p > 0,05$ ), соответственно, ОШ =1,04 при 95% ДИ 0,98-1,11 и ОШ =1,06 при 95% ДИ 1,00-1,13.

Обратные тенденции, то есть снижение вероятности фактора риска у лиц, употребляющих алкоголь, по сравнению с непьющими, отмечаются по стрессу, тревоге и депрессии. При этом, статистически значимо по сравнению с непьющими снижается риск депрессии у потребляющих алкоголь в средних количествах (ОШ =0,64 при 95% ДИ 0,41-0,99). Приближается к статистически значимой низкая вероятность тревоги у мало употребляющих (ОШ =0,70 при 95% ДИ 0,49-1,02) и средне употребляющих (ОШ =0,69 при 95% ДИ 0,45-1,04), а также депрессии у мало употребляющих (ОШ =0,69 при 95% ДИ 0,47-1,01). Характерно, что между психологическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и объемами потребления алкоголя связь не линейная, а U-образная со стрессом и депрессией, перевернутая J-образная с тревогой (рис. 1). То есть, высокий риск стресса, тревоги и депрессии характерен для лиц, не употребляющих алкоголь и много пьющих, а низкий риск — для употребляющих алкоголь в малых и средних количествах.

По рассматриваемым сердечно-сосудистым заболеваниям статистически значимых зависимостей с уровнем потребления алкоголя не выявлено (табл. 2). Можно отметить лишь статистически незначимую тенденцию снижения риска инфаркта миокарда (снижение ОШ с 0,85 до 0,67 и до 0,30) и инсульта (снижение ОШ с 0,93 до 0,66 и до 0,25) в анамнезе с увеличением объемов потребления алкоголя по сравнению с непьющими. Для ИБС характерна слабая тенденция увеличения риска при увеличении объемов потребления по сравнению с непьющими.

**Обсуждение**

Значительное количество исследований посвящено связи потребления этанола с риском артериаль-

ной гипертензии, с долей вклада от 5% до 15% от всех случаев заболеваний [5]. У мужчин чрезмерное употребление алкоголя связано с повышенным риском развития гипертонии, и в то же время отмечается лишь тенденция к повышенному риску гипертонии при низком и умеренном потреблении алкоголя. Потребление алкоголя может вызывать развитие транзиторной гипертензии, пограничной гипертензии и способствовать возникновению “истинной” артериальной гипертензии. При существующей спорности вопросов о том или ином типе связи между алкоголизацией и артериальным давлением, о влиянии стилей потребления, вида напитка, пола, возраста, национальности на эту связь, нет сомнений в роли алкоголя как этиологического фактора в формировании артериальной гипертензии. Остается нерешенным вопрос о характере действия этанола: является ли он первичным патогенетическим фактором или существуют группы “алкоголь-чувствительных” и “алкоголь-нечувствительных” лиц (по аналогии с “соль-чувствительными” субъектами), а потребление алкоголя накладывается на уже существующие механизмы, ведущие к гипертензии [5].

Настоящее исследование продемонстрировало высокий, однако, статистически незначимый риск развития артериальной гипертензии при чрезмерном употреблении алкоголя. Кроме того, увеличение значений потребляемой среднесуточной дозы этанола положительно линейно связано с риском артериальной гипертензии. Следовательно, результаты настоящего исследования лишь частично соответствуют данным других исследований.

Увеличение вероятности развития факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия), продемонстрированные в настоящем исследовании, соответствует результатам других работ. Так, по данным Комарова Н. А. и Калев О. Ф. у больных артериальной гипертензией, употребляющих алкоголь, выше частота гипертриглицеридемии, высоких концентраций ЛПНП [6]. Показанная в других работах [7] обратная или перевернутая J-образная связь употребления алкоголя с вероятностью низкого уровня ЛПВП на статистически значимом уровне не подтверждается. Но, в то же время, наблюдается снижение значений ОШ низкого уровня ЛПВП при увеличении потребления алкоголя, по сравнению с непьющими.

Полученные в настоящем исследовании доказательства связи избыточной массы тела и курения с употреблением алкоголя соответствуют результатам других работ. Так, исследования свидетельствуют о том, что риск избыточной массы тела и ожирения выше у сильно пьющих (особенно при значительном разовом потреблении) по сравнению с непьющими или умеренно употребляющими алкоголь [8].

Литературные данные свидетельствуют, что курение и употребление алкоголя представляют собой два типа аддиктивного поведения, синергично связанные в общей популяции: курящие употребляют чаще и большие объемы алкоголя, чем некурящие; в свою очередь, среди лиц, употребляющих алкоголь, курящих больше, и они характеризуются более высокой интенсивностью курения [9]. Среди курящих лишь 20,1% не употребляют алкоголь, 70,1% употребляют умеренно, 9,8% — чрезмерно. Среди бывших курильщиков аналогичные показатели составляют 41,8%, 38,4% и 4,7%, среди никогда не курящих — 85,9%, 9,8% и 0,3%, соответственно [10].

Полученные в настоящем исследовании связи недостаточной физической активности и употребления алкоголя лишь отчасти соответствуют другим результатам. В общей популяции более высокий уровень потребления алкоголя выявляется у лиц, характеризующихся низкой физической активностью [11]. В то же время, по другим данным, употребление алкоголя увеличивает физическую активность [12]. Противоречивость в получаемых результатах вероятно объясняется тем, что характер взаимосвязи между уровнем физической активности и употреблением алкоголя может значительно зависеть от конкретных социально-демографических характеристик исследуемых популяций (пол, возраст, социальная группа) [13].

Связи психоэмоциональных факторов с потреблением алкоголя посвящено значительное количество исследований. Показано, что алкоголизм и депрессия нередко являются коморбидными заболеваниями, каждое из которых повышает риск развития другого, и оказывает неблагоприятное взаимное влияние [14]. Сниженная адаптация при стрессах и депрессии создает предрасположенность к использованию широкого спектра психоактивных веществ, что является предпосылкой, в том числе, к употреблению спиртных напитков для избавления от тревожно-депрессивных проявлений [15].

Связь между потреблением алкоголя и стрессом опосредована также другими, преимущественно социально-экономическими, предикторами: возраст, пол, уровень образования и др. [16]. Например, потребление алкоголя повышено у лиц, подвергающихся воздействию высоких уровней профессиональных стрессовых факторов. Кроме того, профессиональный стресс более тесно связан с потреблением алкоголя, чем социальный или связанный со здоровьем, причем низкий уровень дохода усиливает связь профессионального стресса и потребления алкоголя [16]. В целом, подавляющее большинство исследований свидетельствуют об U-образной зависимости между уровнем потребления алкоголя и тревогой/депрессией/стрессом [17], что соответствует и нашим результатам.

Хотя наши результаты не продемонстрировали статистически значимых зависимостей вероятности сер-

дечно-сосудистых заболеваний от уровня потребления алкоголя, тем не менее, полученные тенденции частично соответствуют общемировым результатам. Так, проспективное 12-летнее шведское исследование с участием более 70 тысяч человек показало обратную связь потребления алкоголя с инфарктом миокарда: ОШ =0,70 при 95% ДИ 0,56-0,87 у мужчин при потреблении более 28 доз (“дринков”) в неделю и ОШ =0,32 при 95% ДИ 0,15-0,67 у женщин — более 15-21 “дринков” в неделю, по сравнению с малопьющими [18].

В свою очередь, норвежское проспективное исследование около 60 тысяч человек показало, что легкое и умеренное потребление алкоголя связано со снижением риска инфаркта миокарда в популяции: относительный риск для 1 “дринка” ежедневного потребления алкоголя составляет 0,72 (95% ДИ 0,62-0,86) [19].

Мета-анализ работ по изучению развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показал следующие значения обобщенного скорректированного риска пьющих по сравнению с непьющими [20]:

— смерть от сердечно-сосудистого заболевания 0,75 (95% ДИ 0,70-0,80) на основании 21 исследования;

— ИБС 0,71 (95% ДИ 0,66-0,77) на основании 29 исследований;

— инфаркт миокарда 0,75 (95% ДИ 0,68-0,81) на основании 31 исследований;

— инсульт 0,98 (95% ДИ 0,91-1,06) на основании 17 исследований;

— смерть от инсульта 1,06 (95% ДИ 0,91-1,23) на основании 10 исследований.

В настоящем исследовании по всем сердечно-сосудистым заболеваниям, кроме нарушения ритма, наблюдается линейная нисходящая, J- или U-образ-

ная зависимость (статистически не значимая) от объемов употребления алкоголя, что соответствует и другим исследованиям.

### Заключение

1. Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает вероятность ряда факторов сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, курения. Увеличение вероятности низкой физической активности отмечается по всем градациям объемов потребления алкоголя.

2. Количественное увеличение потребляемой среднесуточной дозы этанола положительно линейно связано с риском артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, повышенного уровня ЛПНП, курения, низкой физической активности. По вероятности гипертриглицеридемии и избыточной массы тела отмечаются прямые ассоциации, приближающиеся к статистически значимым (то есть  $0,1 > p > 0,05$ ).

3. Вероятность стресса, тревоги и депрессии снижается у лиц, употребляющих алкоголь по сравнению с непьющими. При этом, между данными психологическими факторами риска и объемами потребления алкоголя наблюдается U-образная связь со стрессом и депрессией, перевернутая J-образная связь с тревогой.

4. По рассматриваемым сердечно-сосудистым заболеваниям статистически значимых зависимостей с уровнем потребления алкоголя не выявлено. Однако, можно отметить статистически не значимую тенденцию снижения риска инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе с увеличением объемов потребления алкоголя, что соответствует литературным данным.

### Литература

1. Global status report on alcohol and health. WHO, 2014. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/) (04 April 2017)
2. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? *J Epidemiol Community Health* 2008; 62 (7): 615-9.
3. Rehm J, Shield KD, Roerecke M, et al. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease for comparative risk assessments: an overview. *BMC Public Health* 2016; 16: 363.
4. 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: 1279-90.
5. Hong SW, Linton JA, Shim JY, et al. Association of alcohol consumption pattern with risk of hypertension in Korean adults based on the 2010-2012 KNHANES. *Alcohol* 2016; 54: 17-22.
6. Комарова НА, Калев ОФ. The relationship between hypertension, the status of alcohol consumption and depression as a result of epidemiological research. *Problemy upravleniya zdorov'em* 2007; 1: 61-4. Russian (Комарова Н.А., Калев О.Ф. Взаимосвязь между артериальной гипертензией, статусом потребления алкоголя и депрессией по результатам эпидемиологического исследования. *Проблемы управления здоровьем* 2007; 1: 61-4).
7. Wakabayashi I. Alcohol intake and triglycerides/High-Density Lipoprotein Cholesterol ratio in men with hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26: 888-95.
8. Bolormaa N, Igtatieva LP, Sodgerel B. Assessment of alcohol consumption and its' relation to overweight among the adult population of Mongolia. *Siberian Med J (Irkutsk)* 2015; 5: 111-5. Russian (Болормаа Н., Игнатиева Л.П., Энхтуяа П. Оценка взаимосвязи избыточной массы тела и потребления алкоголя среди взрослого населения Монголии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2015; 5: 111-5).
9. Hurley LL, Taylor RE, Tizabi Y. Positive and negative effect of alcohol and nicotine and their interaction: a mechanistic review. *Neurotox Res* 2012; 21 (1): 57-69.
10. Katulanda P, Ranasinghe C, Rathnapala A, et al. Prevalence, patterns and correlates of alcohol consumption and its' association with tobacco smoking among Sri Lankan adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014; 14: 612.
11. Kopp M, Burtscher M, Kopp-Wiffling P, et al. Is there a link between physical activity and alcohol use? *Subst Use Misuse* 2015; 50 (5): 546-51.
12. Leasure JL, Neighbors C. Impulsivity moderates the association between physical activity and alcohol consumption. *Alcohol* 2014; 48 (4): 361-6.
13. Lisha NE, Martens M, Leventhal AM. Age and gender as moderators of the relationship between physical activity and alcohol use. *Addict Behav* 2011; 36 (9): 933-6.
14. Sivolap YP, Savchenkov VA. Alcohol abuse and depression. *Narcology* 2012; 5: 79-82. Russian (Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление алкоголем и депрессия. *Наркология* 2012; 5: 79-82).
15. DeMartini KS, Carey KB. The role of anxiety sensitivity and drinking motives in predicting alcohol use: a critical review. *Clin Psychol Rev* 2011; 31 (1): 169-77.
16. Dawson DA, Grant BF, Ruan WJ. The association between stress and drinking: modifying effects of gender and vulnerability. *Alcohol Alcohol* 2005; 40 (5): 453-60.
17. Rodgers B, Korten AE, Jorm AF et al. Non-linear relationships in associations of depression and anxiety with alcohol use. *Psychol Med* 2000; 30 (2): 421-32.
18. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Contrasting association between alcohol consumption and risk of myocardial infarction and heart failure: Two prospective cohorts. *Int J Cardiol* 2017; 231: 207-10.
19. Gêmes K, Janszky I, Laugsand LE, et al. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med* 2016; 279 (4): 365-75.
20. Ronskley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.

## СОЦИАЛЬНЫЙ НЕВРОЗ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Таратухин Е. О.

В статье предлагается оригинальное наполнение понятия “социальный невроз”, разработанное в ходе трансдисциплинарного исследования. В анализ вошла современная литература, посвящённая психосоматическим связям в патогенезе инфаркта миокарда, а также вошли данные эмпирического исследования (интервью, опросники) больных инфарктом миокарда. В качестве социального невроза следует понимать психосоматическое состояние, обусловленное индуцированным особенностями переживания социальной и культурной среды изменением протекания нейрогуморальных реакций, находящихся в двунаправленной связи с феноменальным Я человека. Под феноменальным понимается собственно переживание человеком себя как осознанным, имеющим самоидентификацию, мыслящим и испытывающим эмоции субъектом. Как концепт для практического применения в оказании помощи больным “социальный невроз”, будучи обобщающим понятием, может быть полезен при описании тех влияний культуры и общества, которые ведут к неполноценному совладанию, хроническому переживанию негативных социально-направленных эмоций, деструктивному поведению. Также выделено понятие “соматизированный социальный невроз”, описывающее биомедицинскую часть проблемы.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 71–74**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-71-74>

## SOCIAL NEUROSIS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

Taratukhin E. O.

In the article, an original meaning is proposed for the term “social neurosis”, developed during transdisciplinary research. In the analysis, recent literature was included, on psychosomatic relations in pathogenesis of myocardial infarction, and the results of empirical study (interviews, questionnaires) in myocardial infarction setting. As “social neurosis”, psychosomatic condition should be meant, that is determined by experiencing of social and cultural life with following shifts in neurohumoral reactions that are bidirectionally linked to the phenomenal Self. As the phenomenal, the living through is understood, of the human as conscious, self-identifying, thinking and emotioning subject. Practically oriented concept, “social neurosis”, being a generalizing term, might be useful for description of the cultural and social influences that lead to undercoping, chronic experiencing of negative

Роль психосоциальных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений [1, 2]. Сложность работы с ними заключается в том, что их влияние на человека сугубо индивидуально и зависит от особенностей личности, опыта, социального положения, культурного контекста и других факторов. Психосоматическая природа сердечно-сосудистой патологии состоит в соматизации психологических явлений, индуцируемых социальной и культурной жизнью. Негативные аффективные состояния (депрессия, тревога, гнев, обида, вина), стресс и дистресс связаны с переживанием людьми своего положения относительно общества с его экономическими, социальными запросами, угрозами, рисками, несоответствием желаний и возможностей. Несмотря на сугубую индивидуальность переживания себя относительно социума каждым индивидом,

**Ключевые слова:** пациент-центрированная медицина, биопсихосоциальный, биопсихокультуральный, психосоматика, трансдисциплинарный, междисциплинарный.

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

Таратухин Е. О. — к. м. н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — факторы риска, АГ — артериальная гипертензия.

Рукопись получена 20.07.2017

Рецензия получена 18.08.2017

Принята к публикации 25.08.2017

socially oriented emotions, self-destructive behavior. Also, the meaning “somatized social neurosis” is presented that is related to the biomedical part of the problem.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 71–74**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-71-74>

**Key words:** patient-centered medicine, biopsychosocial, biopsychocultural, psychosomatics, transdisciplinary, interdisciplinary.

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

имеется много закономерностей, которые успешно демонстрируются эпидемиологическими исследованиями. Соотношение общего и индивидуального требует в практической работе понимания и осознанного воздействия на психосоциальные факторы, природа которых состоит в соматическом ответе на запросы общества и культуры.

Предлагаемая далее концепция является результатом междисциплинарного (трансдисциплинарного) исследования современной литературы и эмпирического материала больных, перенёсших инфаркт миокарда. Одной из задач исследования было формулирование биопсихосоциальных взаимосвязей между процессами на уровне биологического тела человека и его социальной позицией, или самоидентификацией.

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе была проанализирована современная литера-

тура, преимущественно оригинальные исследования взаимосвязей нейрогуморальных процессов — факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца, с социально-направленными эмоциями, типами личности и стрессом. На эмпирическом этапе при помощи качественных методов и стандартных опросников была проведена работа с больными инфарктом миокарда (n=354) в период госпитализации и после выписки (по материалу — см. также статью “Иерархия факторов риска” в этом номере Российского кардиологического журнала). Результаты отдельных исследований опубликованы. В ходе работы с литературой были получены данные о взаимосвязи психологических процессов с соматической (сердечно-сосудистой) патологией, реализующиеся посредством механизмов воспаления, дисфункции эндотелия, дизгликемии, дислипидемии, нейрогуморальных сдвигов. При этом, аффективные состояния, являющиеся движущим механизмом соматических изменений, можно обозначить как “социально-направленные” эмоции, или *эмоции самосознания* (self-conscious emotions) [3]. Среди таковых вина, обида, сожаление, тревога, страх, зависть, гнев, ненависть, стыд, смущение. Они имеют большой исследовательский интерес, будучи предметом изучения в психонейроиммунологии и других междисциплинарных направлениях [4-7]. Эти эмоции возникают в ситуациях оценки человека окружающими или его самооценивания относительно какой-либо социальной меры. Когда Я человека (the self) оказывается подвергнутым “повреждению”, угрозе (threat) целостности Я (самоидентификации), запускаются процессы аффективного ряда, а также может развиться стрессовая реакция, в случае если такое “повреждение” несёт угрозу. В экспериментальных условиях подобные эмоции исследуются путём индукции в различных заданиях, самое известное из которых Трирский тест социальной оценочности. На соматическую — “воплощённую” (embodied) — реакцию стыда, гнева и вины, к примеру, указывают Pivetti, et al. (2016) [8]. Данные исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи между позицией личности в социуме и реакцией тела, “воплощающего” эту личность.

Исследовательский материал, посвящённый связям социально-индуцированных эмоций и аффективных состояний с соматическими процессами, являющимися ФР сердечно-сосудистой патологии, позволяет соединить в единый континуум психосоциальные и биологические процессы. При этом, ведущая роль оказывается за социальным контекстом, чьё влияние на функционирование личности в нём и результируется в сдвиги нейрогуморальной регуляции, в формирование порочных кругов. На основании анализа литературы и эмпирического исследования можно сформулировать представление

о *социальном неврозе*: психосоматическое состояние, обусловленное индуцированным особенностями переживания социальной и культурной среды изменением протекания нейрогуморальных реакций, находящихся в двунаправленной связи с феноменальным Я человека. Под феноменальным понимается собственно переживание человеком себя как осознанным, имеющим самоидентификацию, мыслящим и испытывающим эмоции субъектом.

Такое представление, в контексте рассмотренных данных литературы и эмпирических данных, может быть полезным для клинического описания процессов, происходящих у больных инфарктом миокарда в части психосоциальной обусловленности этого заболевания. Отдельно следует обозначить *соматизированный социальный невроз* — более точное понятие, указывающее на соматические изменения, к которым привели особенности помещённости пациента в социокультурную среду.

### Обсуждение

Понятие “социального невроза” как таковое используется в литературе редко. В основном, оно относится к психоанализу, его можно встретить в работах Фрейда и последователей. Социальные влияния на психологическое здоровье рассматриваются в медицине с древности. В Новейшее время, с накоплением экспериментальных психологических данных, появились концепции социального невроза как состояния, индуцированного социальной средой, проявляющегося рядом феноменологических характеристик и сопровождающегося нарушением вегетативной регуляции тела. По Краснушкину Е. К., Гиляровскому В. А., невроз является психогенной реакцией высших социальных частей функционирования личности вследствие социальных конфликтов. Невроз характеризуется психогенным характером возникновения, наличием личностных особенностей, вегетативных и соматических расстройств, стремлением к преодолению болезни. Ключевой фактор невроза — конфликт, под которым подразумевается несоответствие между или наличие несовместимых друг с другом ожиданий, восприятий, настроения, целей (unvereinbare erwartungen, wahrnehmungen, einstellungen oder ziele) [9]. Классификация неврозов разнообразна.

Понятие “психосоциального” в науке, на стыке психологии и социологии, появилось в 1890-е годы. Оно использовалось такими фигурами, как Фрейд, Вундт, Хаксли, Селье, Дюркгейм [10]. О социальном неврозе и “неприспособленности” пишет Devereux в 1939г [11]. Карен Хорни сформулировала представление о “невротической личности нашего времени”, то есть изменениях, вызванных определённым набором особенностей социального устройства в период между мировыми войнами. В качестве культурной

индукции невроза Хорни называет три противоречия. Первое состоит в том, что общество требует от человека быть успешным через соревновательность, борьбу, но, с другой стороны, христианские идеалы культуры предполагают любовь к ближнему, скромность, жертвенность. Соединение двух противоположных установок порождает напряжение, преуменьшая оба или выделяя только одно в ущерб другому. Вторым противоречием Хорни называет растущие потребности, стимулируемые извне, и невозможность их удовлетворения. Результатом является продолжающееся напряжение между желаниями и их реализацией. Третье противоречие состоит в формальном наличии свободы и её реальном отсутствии. Фактически, социум говорит индивиду о том, что он может действовать в соответствии со своими желаниями, добиться всего, что пожелает. В реальности ограничений оказывается слишком много. Возникает чувство беспомощности, и если нормальный человек в состоянии справиться со противоречиями, то невротик не способен ([12], с. 288). К идеям Хорни обращаются современные исследователи (Соколова, 2016; Егоров и Пятилетова, 2017), показывая их актуальность сегодня [13, 14].

В практической работе кардиолог сталкивается с последствиями патологических процессов — результатов действия ФР. Соотношение ФР сложно и многопланово, однако данные многочисленных исследований (например, INTERHEART, MONICA, PURE) позволяют стратифицировать различные влияния. Проводя немедикаментозную часть реабилитации, профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии пациента, врач сталкивается с массивом соматических, психологических и психосоциальных проблем. Если соматические и отчасти психологические (депрессия, тревога) проблемы можно решить назначением фармакологических средств (с оговоркой на комплайнс), то модификация образа жизни практически полностью зависит от воли, интенций, представлений самого пациента. Феномен “провала” между посылом и действием (intention-behavior gap) известен в медицинской психологии и является предметом интенсивной исследовательской работы (например, см. [15]). Значительное количество интервенций (мотивационное интервью, когнитивно-бихевиоральная терапия, фитнес-устройства и приложения для смартфонов) разработано для привлечения и удержания пациентов на их пути к здоровому образу жизни.

В таком контексте социальный невроз — интегральный, “зонтичный” термин, объединяющий предпосылки и следствия, а именно, социокультурные процессы, их влияние на психологическое состояние и соматический результат. Это понятие следует в большей степени относить к психосоциальной части работы с больным, но стоит отметить и восходящие

(bottom-up) взаимодействия, когда соматические процессы влияют на социального человека (воспалительная природа депрессии, психоорганический синдром).

Практическая работа кардиолога с психосоциальной частью ФР (а также с комплайнсом как аспектом воли пациента) в контексте социального невроза может быть поделена на несколько компонентов. Во-первых, переживание своего положения в социуме зависит от маломодифицируемых факторов (образование, классовость), роль которых показана эпидемиологическими исследованиями. Во-вторых, эмоциональные состояния и эмоции являются ответом психики человека на воспринимаемый им материал — информацию, приобретающую тот или иной смысл уже в сознании самого человека. Другими словами, от самого человека во многом зависит результат его интерпретации поступающей информации. В-третьих, соматический ответ, будучи отчасти interoцептивным — “соматическими маркерами”, имеет прямое отношение к нейрогуморальным процессам, которые ведут к метаболическим сдвигам и с течением времени приводят к морфологическим изменениям. В-четвёртых, длительное поддержание того или иного патофизиологического состояния в значительной степени связано с психосоциальными процессами. Эти компоненты объединяются в общую практическую проблему реабилитации и профилактики инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых (и шире — неинфекционных) заболеваний. Социальный невроз как понятие позволяет стратифицировать и оптимизировать воздействия врача, ориентированные соматически, психологически и социально.

### Заключение

Междисциплинарные исследования человека создают обобщённую картину патологических процессов в соединении соматического заболевания с влиянием культуры и общества. Представление о социальном неврозе — понятии давно применяемом, но не конкретном — может быть полезно в качестве интегрирующего разные по дисциплинарности понятия в единое целое. Это отвечает задачам собственно медицины — важнейшей культурной практики, ведущей человека к здоровью и развитию, в противовес биомедицине, предполагающей лишь естественнонаучный взгляд. Трудность интегральной работы с человеком в медицине обусловлена неустойчивостью многих процессов феноменального, символического (т.е., гуманитарного) поля, чего нет в биомедицине, подчиняющейся законам естественных наук. Тем не менее, социальная важность применения знания о человеке за пределами строгой естественнонаучной парадигмы заставляет двигаться по такому сложному и подвижному пути к здоровью и высокому качеству жизни.

## Литература

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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). *Eur Heart J*, 2016; 37 (29): 2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015; 22 (10): 1290-306. DOI: 10.1177/2047487314543075
3. Dickerson SS. Physiological Correlates of Self-Conscious Emotions. In: Segerström, S, editor. *The Oxford Handbook of Psychoneuroimmunology*. UK: Oxford University Press; 2012.
4. Davies C, Redmond C, Toole SO, et al. Has bioscience reconciled mind and body? *Journal of Clinical Nursing*, 2016; 25 (17-18): 2713-22. DOI: 10.1111/jocn.12979
5. Gianaros PJ, Wager TD. Brain-Body Pathways Linking Psychological Stress and Physical Health. *Current Directions in Psychological Science*, 2015; 24 (4): 313-21. DOI: 10.1177/0963721415581476
6. Gilam G, Hendler T. With love, from me to you: Embedding social interactions in affective neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016; 68:590-601. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.027
7. Wu Y, Liang QM, Li B. Development and Validation of the Self-Conscious Emotion Regulatory Efficacy Scale (SCERES). *Sage Open*, 2016; 6 (3):1-5. DOI: 10.1177/2158244016664771
8. Pivetti M, Camodeca M, Rapino M. Shame, Guilt, and Anger: Their Cognitive, Physiological, and Behavioral Correlates. *Current Psychology*, 2016; 35 (4): 690-9. DOI: 10.1007/s12144-015-9339-5
9. Jordan S, Wendt G. *Lexikon Psychologie. Hundert Grundbegriffe*. Deutschland: Reclam; 2005; 380 p.
10. Hayward R. The invention of the psychosocial: An introduction. *History of the Human Sciences*, 2012; 25 (5): 3-12. DOI: 10.1177/0952695112471658
11. Devereux G. Maladjustment and Social Neurosis. *American Sociological Review*, 1939; 4 (6): 844-51.
12. Horney H. *The Neurotic Personality of Our Time*. USA: WW Norton&C; 1937(reprint), 300 p.
13. Egorov SV, Pyatiletova LV. Dichotomy of the "public" and the "private" under the light of culture-related neurosis symptoms. *Gumanitarnye nauchnye issledovaniya*, 2017; 67 (3): 405-7. Russian (Егоров С. В., Пятилетова Л. В. Дихотомия "публичного" и "частного" в свете симптоматики невроза культурного генеза. Гуманитарные научные исследования, 2017; 67 (3): 405-7).
14. Sokolova EA. The exposed psychological problems in characterology of Karen Horney analysis. *Vestnik Kemerovskogo universiteta*, 2016; (4): 193-8. Russian (Соколова Э. А. Представленность психологических проблем в характерологическом анализе Карен Хорни. Вестник Кемеровского государственного университета, 2016; (4): 193-8).
15. Di Domenico SI, Ryan RM. The Emerging Neuroscience of Intrinsic Motivation: A New Frontier in Self-Determination Research. *Front Hum Neurosci*, 2017; 11:145. doi: 10.3389/fnhum.2017.00145

## НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ (НИКЕЯ): ДИЗАЙН, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Марцевич С. Ю.<sup>1</sup>, Лукина Ю. В.<sup>1</sup>, Кутишенко Н. П.<sup>1</sup>, Акимова А. В.<sup>1</sup>, Воронина В. П.<sup>1</sup>, Лерман О. В.<sup>1</sup>, Гайсенко О. В.<sup>2</sup>, Гомова Т. А.<sup>3</sup>, Ежов А. В.<sup>4</sup>, Куимов А. Д.<sup>5</sup>, Либис Р. А.<sup>6</sup>, Матюшин Г. В.<sup>7</sup>, Митрошина Т. Н.<sup>8</sup>, Нечаева Г. И.<sup>9</sup>, Резник И. И.<sup>10</sup>, Скибицкий В. В.<sup>11</sup>, Соколова Л. А.<sup>12</sup>, Чесникова А. И.<sup>13</sup>, Добрынина Н. В.<sup>14</sup>, Якушин С. С.<sup>14</sup>

**Цель.** Изучить влияние добавления никорандила на клиническое течение и отдаленные исходы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), а также оценить качество жизни и приверженность к лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную терапию по поводу ХИБС. В настоящей статье приводятся описание дизайна исследования НИКЕЯ и результаты по антиангинальной эффективности рекомендованного препарата.

**Материал и методы.** Дизайн исследования — проспективное наблюдательное многоцентровое. В исследовании приняли участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ. Всего в исследование было включено 590 пациентов: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов составил 65,1±9,6 лет. У всех пациентов имелись критерии включения в исследование и не было критериев исключения. Всем пациентам исследования в дополнение к стандартной антиангинальной терапии был рекомендован прием никорандила (Н) в дозе 20 мг/сут. с титрацией до 40 мг/сут. через 1 мес. наблюдения. По протоколу исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу (визит включения, визит 1 мес. и 3 мес. от включения): В0, В1 и В3. Во время визитов проводился физикальный осмотр, измерение антропометрических и гемодинамических параметров. Антиангинальная эффективность препарата оценивалась с помощью дневников самоконтроля по учету приступов стенокардии и требующемуся количеству короткодействующих нитратов (КДН) для их купирования. Во время В0 и В3 пациенты заполняли Сизтлский опросник по оценке качества жизни у больных ИБС, во время В0 также заполнялся оригинальный опросник по оценке приверженности.

**Результаты.** Из 590 человек, включенных в программу НИКЕЯ, 582 пациента (98,6%) подтвердили свое намерение принимать Н, 8 человек — сразу отказались от приобретения дополнительных медикаментов. На запланированные визиты В1 и В3 пришли 552 пациента: из них 402 больных начали прием Н, через 1 месяц продолжили прием препарата 383 человека, а через 3 мес. от включения — 327 пациентов. Во время визитов В1 и В3 отмечено статистически значимое урежение приступов стенокардии и уменьшение потребности в препаратах КДН ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе динамики этих показателей у больных, принимавших Н по рекомендованной схеме, и у пациентов, прекративших или изначально отказавшихся от приема препарата (группа контроля), было выявлено, что данные показатели снижались в обеих группах, однако в группе Н — более выражено, и к 3 мес. наблюдения различия между исследуемыми группами стали статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). В течение первых 3 мес. наблюдательной программы отмечалось почти трехкратное увеличение числа больных, страдающих стенокардией напряжения I ФК: с 4% до 11,6%, и уменьшение числа пациентов со стенокардией III ФК в 1,5 раза: с 32% до 20%.

**Заключение.** Результаты наблюдательной программы продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность дополнительно назначенного Н — антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения и уменьшение — с III ФК, соответственно.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 75–82  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-75-82>

**Ключевые слова:** наблюдательное исследование, никорандил, стабильная стенокардия напряжения, антиангинальная эффективность, функциональный класс стенокардии.

<sup>1</sup> ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup> ФГБУ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

<sup>3</sup> Государственное учреждение здравоохранения Тульской области Тульская областная клиническая больница, Тула; <sup>4</sup> ФГБОУ высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; <sup>5</sup> ФГБОУ высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>6</sup> ФГБОУ высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург; <sup>7</sup> ФГБОУ высшего образования Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>8</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области Поликлиника № 3, Орел; <sup>9</sup> ФГБОУ высшего образования Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; <sup>10</sup> ФГБОУ высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; <sup>11</sup> ФГБОУ высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; <sup>12</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>13</sup> ФГБОУ высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>14</sup> ФГБОУ высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Марцевич С. Ю.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Акимова А. В. — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Гайсенко О. В. — к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, Гомова Т. А. — к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Ежов А. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры Врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, Митрошина Т. Н. — врач-кардиолог, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Резник И. И. — профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Соколова Л. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. НИЛ профилактической кардиологии, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Добрынина Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии.

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

**Рабочая группа исследования НИКЕЯ:** Акулина Е. Н. (Екатеринбург), Шинкарева С. Е. (Ижевск), Гребнев С. А. (Ижевск), Кудряшов Е. А. (Краснодар), Фендрикова А. В. (Краснодар), Скибицкий А. В. (Краснодар), Немик Д. Б. (Красноярск), Питаев Р. Р. (Красноярск), Алтаев В. Д. (Красноярск), Самохвалов Е. В. (Красноярск), Столбиков Ю. Ю. (Красноярск), Дмитриева Н. А. (Москва), Загребельный А. В. (Москва), Захарова А. В. (Москва), Балашов И. С. (Москва), Леонов А. С. (Москва), Сладкова Т. А. (Москва), Зеленова Т. И. (Москва), Шестакова Г. Н. (Москва), Колганова Е. В. (Москва), Максимова М. А. (Москва), Москаленко И. В. (Новосибирск), Шуркевич А. А. (Новосибирск), Логинова Е. Н. (Омск), Гудилин В. А. (Омск), Журавлева Л. Л. (Орел), Лоба-

нова Г.Н. (Орел), Лулева М.М. (Орел), Кондратенко В.Ю. (Оренбург), Калачева Н.М. (Ростов-на-Дону), Коломацкая О.Е. (Ростов-на-Дону), Дубищева Н.Ф. (Ростов-на-Дону), Ромадина Г.В. (Ростов-на-Дону), Чугунова И.Б. (Ростов-на-Дону), Скаржинская Н.С. (Ростов-на-Дону), Буланов А.В. (Рязань), Трофимова Я.М. (Рязань), Николаева А.С. (Рязань), Савинова Е.Б. (Санкт-Петербург), Иевская Е.В. (Санкт-Петербург), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Зубарева Л.А. (Тула), Берберфиш Л.Д. (Тула), Горина Г.И. (Тула), Надежкина К.Н. (Тула), Юнусова К.Н. (Тула), Никитина В.Ф. (Тула), Дабиза В.Г. (Тула), Ренко И.Е. (Тула), Соин И.А. (Тула).

АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину, ББ — бета-адреноблокаторы, В0, В1, В3 — визит 0 (включение), визит 1 (1 мес. наблюдения), визит 3 (3 мес. наблюдения), ВР — врачебные рекомендации, НИКЕЯ — Наблюдательного Исследования по обобщению и анализу обезличенных статистических данных о группе пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями показания к проведению терапии препаратом никорандила — “КОРДИНИК”, Н — никорандил, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КАГ — коронароангиография, КДН — короткодействующие нитраты, мм рт.ст. — миллиметр ртутного столба, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.09.2017  
Рецензия получена 04.09.2017  
Принята к публикации 08.09.2017

Рукопись получена 01.09.2017  
Рецензия получена 04.09.2017  
Принята к публикации 08.09.2017

## OBSERVATIONAL MULTICENTER TRIAL OF NICORANDIL USE IN STABLE CORONARY HEART DISEASE HIGH RISK PATIENTS (NIKEA): DESIGN AND FIRST RESULTS

Martsevich S.Yu.<sup>1</sup>, Lukina Yu. V.<sup>1</sup>, Kutishenko N.P.<sup>1</sup>, Akimova A. V.<sup>1</sup>, Voronina V.P.<sup>1</sup>, Lerman O. V.<sup>1</sup>, Gaisenok O. V.<sup>2</sup>, Gomova T.A.<sup>3</sup>, Ezhov A. V.<sup>4</sup>, Kuimov A. D.<sup>5</sup>, Libis R. A.<sup>6</sup>, Matyushin G. V.<sup>7</sup>, Mitroshina T. N.<sup>8</sup>, Nechaeva G. I.<sup>9</sup>, Reznik I. I.<sup>10</sup>, Skibitsky V. V.<sup>11</sup>, Sokolova L. A.<sup>12</sup>, Chesnikova A. I.<sup>13</sup>, Dobrynina N. V.<sup>14</sup>, Yakushin S. S.<sup>14</sup>

**Aim.** To assess the results of addition of nicorandil to the treatment of ischemic heart disease: clinical course and long-term outcomes, and to evaluate life quality and treatment adherence in stable angina patients. The article provides data on the NIKEA study design and results of antianginal efficacy of the drug.

**Material and methods.** The design is prospective multicenter observational study. Totally, 14 institutions participated, from different Russia regions. Included 590 patients: 261 women (44,2%) and 329 men (55,8%). Mean age 65,1±9,6 y.o. All patients had inclusion criteria and no exclusion criteria. All participants, in addition to standard antianginal therapy, were recommended to take nicorandil dosage 20 mg daily with titration up to 40 mg daily in 1 month of the observation. By the protocol, three office visits were set (inclusion, in 1 month and in 3 months): V0, V1, V3. During the visits, physical examination was done, anthropometry, hemodynamics measurement. Antianginal efficacy was assessed with patients diaries on angina attacks and demand of short-acting nitrates (SAN). At the visits V0 and V3 patients completed Seattle life quality questionnaire in CHD, and at V0 also an original questionnaire was completed for adherence evaluation.

**Results.** Among 590 patients included in NIKEA, 582 (98,6%) confirmed their intention to take nicorandil and 6 refused to buy additional medication. On the planned visits V1 and V3 552 patients came: of them 402 started taking nicorandil, and in 1 month 383 continued; in 3 months — 327 patients continued. During the visits V1 and V3 a statistically significant decrease in angina attacks frequency and in demand of SAN was noted ( $p < 0,05$ ). In comparison analysis of dynamics of these parameters with those refused or having stopped taking the medication (controls) it was found that these parameters declined in both groups, and in nicorandil group — more seriously; in 3 months the difference between groups became significant ( $p < 0,05$ ). During the first 3 months of the observation there was almost triple increase of those having 1st functional class of angina: from 4% to 11,6%, and decrease of the 3rd class angina patients almost 1,5 times: from 32% to 20%.

**Conclusion.** The results of observational program demonstrated good antianginal efficacy of the added nicorandil — antianginal medication with proven positive prognostic influence: decrease of angina attacks, decrease of the demand in SAN, increase of the 1st functional class patients and decrease — of the 3rd, respectively.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 75–82**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-75-82>

**Key words:** observational study, nicorandil, stable angina, antianginal efficacy, angina functional class.

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Joint Hospital and Polyclinics of the President Administration, Moscow; <sup>3</sup>Tul'skaya Oblast Clinical Hospital, Tula; <sup>4</sup>Izhevskaya State Medical Academy, Izhevsk; <sup>5</sup>Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; <sup>6</sup>Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg; <sup>7</sup>V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>8</sup>BHI of Orlovskaya Oblast, Polyclinics № 3, Orel; <sup>9</sup>Omskiy State Medical University, Omsk; <sup>10</sup>Uralskiy State Medical University, Ekaterinburg; <sup>11</sup>Kubanskiy State Medical University, Krasnodar; <sup>12</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; <sup>13</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu; <sup>14</sup>I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University, Ryazan, Russia.

**Workgroup of the study NIKEA:** Akulina E. N. (Ekaterinburg), Shinkareva S. E., Grebnev S. A. (Izhevsk), Kudryashov E. A., Fendrikova A. V., Skibitskiy A. V. (Krasnodar), Nemik D. B., Pitaev R. R., Altayev V. D., Samokhvalov E. V., Stolbikov Yu. Yu. (Krasnoyarsk), Dmitrieva N. A., Zagrebelnyi A. V., Zakharova A. V., Balashov I. S., Leonov A. S., Sladkova T. A., Zelenova T. I., Shestakova G. N., Kolganova E. V., Maksimova M. A. (Moscow), Moskalenko I. V., Shurkevich A. A. (Novosibirsk), Loginova E. N., Gudilin V. A. (Omsk), Zhuravleva L. L., Lobanova G. N., Luneva M. M. (Orel), Kondratenko V. Yu. (Orenburg), Kalacheva N. M., Kolomatskaya O. E., Dubishcheva N. F., Romadina G. V., Chugunova I. B., Skarzhinskaya N. S. (Rostov-na-Donu), Bulanov A. V., Trofimova Ya. M., Nikolaeva A. S. (Ryazan), Savinova E. B., Ievskaya E. V., Vasilyeva L. B. (St. Petersburg), Zubareva L. A., Berberfish L. D., Gorina G. I., Nadezhkina K. N., Yunusova K. N., Nikitina V. F., Dabizha V. G., Renko I. E., Soyn I. A. (Tula).

Несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику инвазивных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), проблема хронического симптомного течения данного заболевания — стенокардии напряжения — остается весьма актуальной. Помимо обязательного назначения пре-

паратов, улучшающих прогноз при ИБС, среди которых есть как не обладающие антиангинальной активностью (статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ), так и оказывающие такой эффект (бета-адреноблокаторы, ББ), нередко ситуация, когда для устранения приступов стенокардии пациентам требуется допол-

нительное назначение антиангинальных препаратов. Кроме того, антиангинальные препараты первой линии (согласно современным клиническим рекомендациям (КР) — ББ и антагонисты кальция (АК) — не всегда обладают хорошей переносимостью [1]. На фоне традиционной терапии антиангинальными препаратами приступы стенокардии могут сохраняться, что часто приводит к рекомендации проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) таким пациентам [2]. Таким образом, в реальной клинической практике нередки случаи направления больных ИБС: стенокардией напряжения на оперативные вмешательства, в то время как возможности лекарственной терапии остаются далеко не исчерпанными. О значительных возможностях медикаментозного лечения, порой не уступающего, а иногда превосходящего по эффективности даже современные инвазивные методы лечения, упоминается еще в работе корифеев отечественной кардиологии и клинической фармакологии Л.А. Мясникова и В.И. Метелицы [3], изданной более четырех десятилетий назад, однако проблема недостаточного использования возможностей лекарственной терапии у больных хронической ИБС (ХИБС) остается актуальной и в наши дни.

Согласно современным КР по лечению стабильной ИБС препараты второй линии могут быть добавлены к терапии стабильной стенокардии с учетом частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД) и переносимости (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [4]. В ряде случаев, в зависимости от наличия ряда сопутствующих заболеваний и проблем переносимости, препараты второй линии могут выступать и в качестве средств первой линии (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [5].

Особым преимуществом в описанных ситуациях пользуются препараты, не только уменьшающие число и интенсивность приступов стенокардии, и тем самым повышающие качество жизни пациентов со стенокардией напряжения, но и благоприятно влияющие на прогноз жизни таких больных. В этом аспекте значительный интерес представляет активатор калиевых каналов никорандил, механизм действия которого обусловлен способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы. Особенностью этого препарата является то, что он способен улучшить не только качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, но и прогноз заболевания и жизни у них. Эти эффекты никорандила были подтверждены результатами исследований IONA, JCAD, OACIS [6-8]. Также было показано, что максимальное снижение риска смерти среди принимавших препарат пациентов регистрировалось у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных с артериальной гипертензией.

Никорандил был включен в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского Общества Кардиологов (2006г), позиции препарата

не изменились и в обновленных рекомендациях (2013г), в которых предлагается его использование (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости ББ и АК или их низкой эффективности (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [9].

В России никорандил был зарегистрирован только в 2009г (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), в связи с этим, опыт применения данного препарата у российских врачей относительно невелик. В настоящее время продолжают исследования никорандила в клинической практике. Недавно в России было завершено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) “КВАЗАР” по изучению эффективности препарата с помощью проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле. Результаты этого РКИ продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность [10]. Однако проведенные ранее исследования не были лишены ряда ограничений, таких как отсутствие подробной информации о дозах, продолжительности и приверженности терапии никорандилу в условиях реальной клинической практики. В связи с этим, актуальными остаются вопросы продолжения изучения различных аспектов, связанных с назначением никорандила пациентам со стабильной стенокардией напряжения. Решить многие из этих вопросов позволяют грамотно спланированные наблюдательные исследования, не предполагающие активного вмешательства в процесс лечения пациентов.

Целью исследования НИКЕЯ было изучение влияния добавления никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) на клиническое течение и отдаленные исходы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), оценка качества жизни и приверженности к лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную терапию по поводу ХИБС. В настоящей статье приводятся описание дизайна исследования НИКЕЯ и результаты по антиангинальной эффективности рекомендованного препарата.

### Материал и методы

Дизайн — проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Координация исследования проводилась АНО “Национальное общество доказательной фармакологии”. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в программе. В исследовании принимали участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва (2 центра), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Тула, Рязань, Ростов-на-Дону, Ижевск, Красноярск, Краснодар, Новосибирск, Омск, Оренбург, Орел. Количество больных,

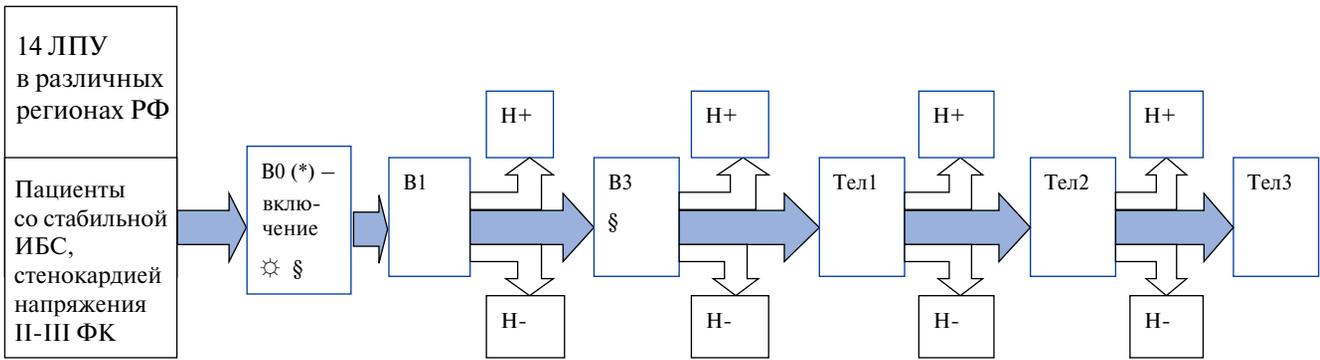


Рис. 1. Схема исследования НИКЕЯ.

**Примечания:** \*V1 — рекомендовано добавить никорандил к получаемой терапии V2 — визит через 1 мес., V3 — визит через 3 мес., Тел1 — тел. контакт через 9 мес., Тел2 — тел. контакт через 15 мес., Тел3 — тел. контакт через 21 мес., ☀ — опросник по приверженности, § — Сиэтлский опросник для больных ИБС. H+ — принимают никорандил, H- — не принимают: отказ или (НЯ) или др. причины.

На каждом визите и телефонном контакте проводятся: опрос пациента о соблюдении рекомендаций и назначений врача; уточнение информации о базовой антиангинальной терапии и сопутствующей терапии; опрос пациента/родственников о всех нежелательных явлениях (НЯ), в том числе госпитализаций. На визитах V1 и V3 самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом Сиэтлского опросника для больных с ИБС — SAQ. На визите V1 самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом оригинальной анкеты по оценке приверженности к терапии.

включенных в исследование в каждом лечебном учреждении, было ограничено общим количеством пациентов в программе (конкурентный набор).

Всего в исследование было включено 590 пациентов: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов 65,1±9,6 лет. У всех пациентов имелись критерии включения в исследование: доказанная перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ), операциями по восстановлению проходимости коронарного русла, инструментальными методами диагностики (коронароангиография, стресс-эхокардиография, скintiграфия, пробы с физической нагрузкой) ИБС и стабильная стенокардия напряжения, и не было критериев исключения: ОИМ давностью менее 3 мес., тяжелых нарушений ритма и проводимости, выраженных артериальной гипотонии, анемии, гиперкалиемии, хронической сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA, был запрещен прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Схема исследования приведена на рисунке 1.

Продолжительность участия в программе каждого пациента была не более 21 мес. Программа включала проведение трех визитов в лечебные учреждения в течение первых трех месяцев от начала исследования (визит включения, визиты через 1 и 3 мес.): V0, V1, V3, а также 3 телефонных контакта (каждые полгода) с пациентами: через 9, 15 и 21 мес. наблюдения, соответственно.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, на первом визите (V0) и через 12 недель (V3) в лечебно-профилактическом учреждении предлагалось заполнить опросники по оценке качества жизни (Сиэтлский опросник для больных с ИБС — SAQ), однократно на первом визите заполнялся опросник по оценке приверженности к лечению (разработанный в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России), включавший 4-вопросный тест Мориски-Грина [11].

Критерием эффективности являлось антиангинальное действие рекомендованного лечения никорандилом, определяемое как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в КДН на основании результатов заполнения пациентами дневника самоконтроля за период в 12 недель (3 мес.) в сравнении с исходными показателями.

Следует подчеркнуть, что при выполнении сравнительного анализа данных группы пациентов формировались в зависимости от показателя приверженности врачевым рекомендациям (ВР): 1) пациенты, принимавшие никорандил на протяжении, как минимум, 3 первых мес. наблюдения; 2) больные, отказавшиеся от приема препарата и 3) пациенты, начавшие принимать никорандил, но прекратившие прием препарата по разным причинам на различных этапах наблюдения (в ряде случаев две последние группы объединялись в одну — группу контроля).

В данной статье будут рассмотрены результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ по оценке антиангинальной эффективности никорандила.

**Статистический анализ.** Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных. Результаты описательной статистики представлены в виде  $M \pm \sigma$  ( $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде  $Me$  (25%;75%) ( $Me$  — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили) — для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (процентов) — для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы t-критерий Стьюдента, тест Манна-

Таблица 1

**Антропометрические и гемодинамические показатели: общие данные, сравнение групп мужчин и женщин (M±σ)**

	Общие данные	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет	65,1±9,6	62,9±9,0	67,9±7,5	<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9±4,9	29,2±4,4	30,9±5,3	<0,05
ОТ, см	96,9±14,1	98,8±13,4	94,4±14,6	н.п.
САД, мм рт.ст.	134,9±16,0	132,0±14,3	138,5±17,2	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	81,5±10,2	80,3±8,9	83,0±11,5	<0,05
ЧСС, уд./мин	70,2±7,9	69,7±8,2	70,9±7,5	н.зн.

**Сокращения:** н.п. — не применимо, н.зн. — не значимо (p>0,05), ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД и ДАД — систолическое АД и диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Уитни (для количественных переменных), критерий независимости  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2x2), z-критерий для сравнения пропорций. В связи с распределением, отличным от нормального, сравнение результатов лечения (число приступов стенокардии, число таблеток/доз КДН) проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение пациентов двух групп, отличавшихся приверженностью к выполнению ВР, применялся метод Краскала-Уоллисса (для независимых выборок). Сравнение данных по всем трем визитам (В0, В1 и В3) выполнялось с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок.

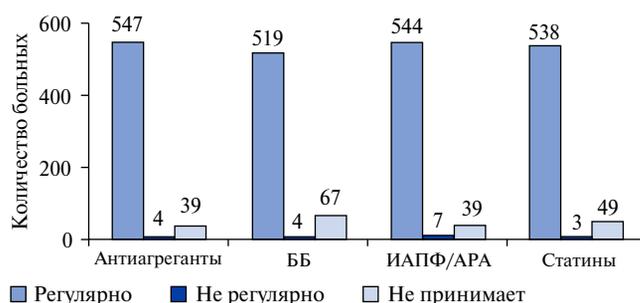
Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты**

Из 590 пациентов большинство (427 человек, 72,4%) никогда не курили, 87 (14,7%) человек были курильщиками, 76 человек (12,9%) отказались от курения. У 240 пациентов (40,7%) наследственность по ССЗ была отягощена, у каждого пятого (21,5%) — сведений о наследственности не было. Больше половины больных (63,4%) отмечали, что для них характерен низкий уровень физической активности.

Оцениваемые антропометрические и гемодинамические параметры приведены в таблице 1.

По условиям включения в наблюдательную программу все пациенты имели в диагнозе верифицированную ИБС с наличием стабильной стенокардии напряжения. Стенокардия 1 ФК была диагностирована у 26 пациентов (4,4%), 3 ФК — у 189 человек (32%), большинство больных — 375 человек (63,6%) — страдали стенокардией напряжения 2 ФК. 374 человека перенесли ОИМ в анамнезе, у 234 пациентов ИБС была верифицирована результатами КАГ, из них 125 больным было выполнено чрескожное вмешательство по восстановлению проходимости коронарного русла (ЧКВ), а 54 человека перенесли операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Положительные результаты стресс-эхокардиографии и пробы с физической нагрузкой подтвердили диагноз ИБС



**Рис. 2.** Прием препаратов, рекомендованных больным ИБС согласно КР.

у 66 и 188 пациентов, соответственно, троем больным была выполнена скintiграфия, верифицировавшая наличие ишемии миокарда. Почти у половины участников исследования (44,7%) были зарегистрированы ЭКГ-признаки (патологические зубцы Q) перенесенного инфаркта миокарда.

Из 590 включенных в программу НИКЕЯ человек 582 пациента (98,6%) подтвердили свое намерение покупать рекомендованный препарат никорандил, 8 человек — сразу отказались от приобретения дополнительных медикаментов. На запланированные визиты через 1 и 3 мес. пришли 552 пациента. Из них 402 больных начали прием никорандила, через 1 мес. продолжили прием 383 человека, а через 3 мес. от включения — 327 пациентов. На визите 3 мес. только 81 человек из 327 принимал никорандил в дозе 40 мг/сут., 244 пациента принимали препарат в дозе 20 мг/сут. (при двукратном приеме), у 2 человек доза препарата не была указана.

На рисунке 2 приведены сведения по приему пациентами, участвовавшими в исследовании, обязательных к применению у больных ИБС (в соответствии с современными КР по лечению больных ХИБС [9]) лекарственных средств: антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов (ББ) и ингибиторов АПФ (ИАПФ) или антагонистов к рецепторам ангиотензина (АРА). Следует отметить, что эти препараты были назначены больным, принимавшим участие в программе, в среднем, в 90% случаев.

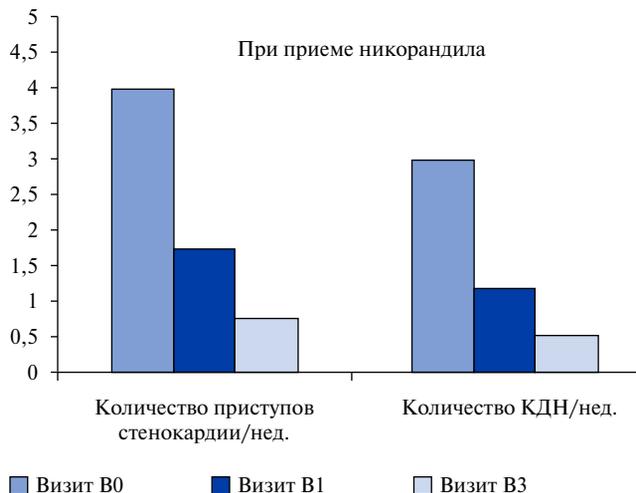
Во время визита В0 у пациентов регистрировалось в среднем 5,6 приступов стенокардии в день (медиана

**Таблица 2**  
**Сравнительная оценка динамики приступов стенокардии и потребности в КДН в группах Н и контроля во время визитов В0-В1-В3**

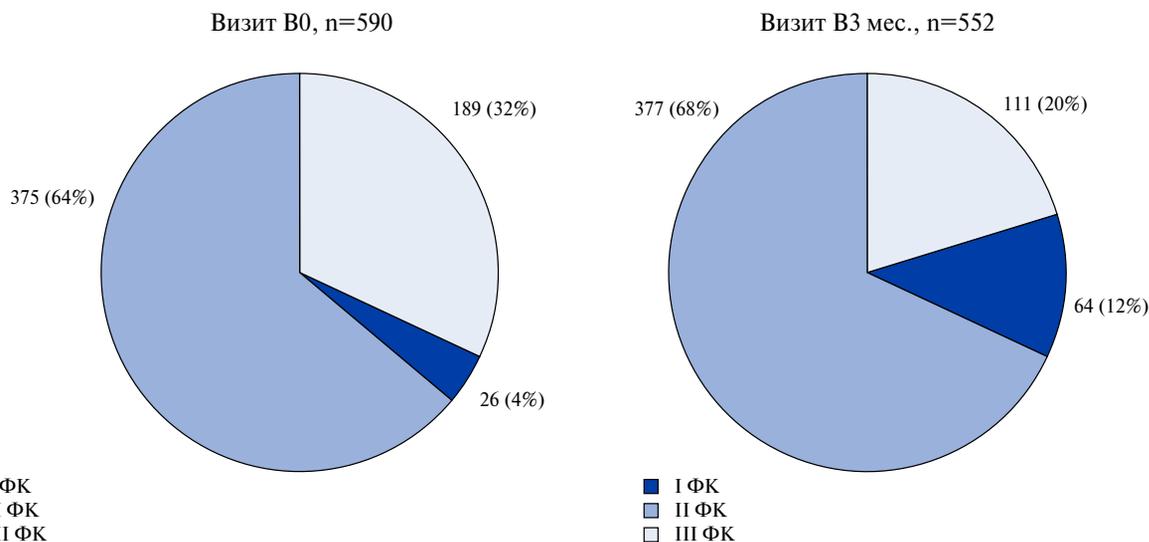
Количество приступов стенокардии/нед.	В0	В1	В3
Группа Н	4 (2;7)	1,8 (0,8;3,5)	0,7 (0,2;1,5)
Группа контроля	7 (3;7)	2,4 (1,1;4,2)	1,4 (0,5;3,7)
p	>0,05	0,337	0,001
Количество таблеток/доз КДН в нед.	В0	В1	В3
Группа Н	3 (1;6)	1,2 (0,2;2,7)	0,5 (0;1,2)
Группа контроля	2 (0,5;3)	1,4 (0;2,8)	0,9 (0;3,3)
p	>0,05	0,646	0,035

**Примечание:** данные представлены в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили).

**Сокращение:** Н — никорандил.



**Рис. 3.** Динамика показателей эффективности антиангинальной терапии на фоне приема никорандила.



**Рис. 4.** Распределение пациентов по ФК стенокардии во время визитов включения (В0), n=590 и через 3 месяца наблюдения (В3), n=552.

и квартили 4 (2;7)), купирующихся приемом в среднем 4,6 (медиана и квартили 3 (1;6)) таблеток или доз (для спреев) КДН. Согласно протоколу исследования всем пациентам, включенным в программу, был рекомендован прием никорандила в дозе 10 мг 2 раза в день, во время визита В1 доза препарата при хорошей переносимости должна была быть удвоена.

Через 1 мес. наблюдения (В1) отмечено статистически значимое урежение приступов стенокардии ( $p < 0,05$ ) и уменьшение потребности в препаратах КДН ( $p < 0,05$ ) при приеме никорандила (рис. 3).

При анализе динамики приступов стенокардии и количества таблеток/доз КДН, выполненном в двух группах: больных, принимавших никорандил по рекомендованной схеме, и пациентов, прекративших или изначально отказавшихся от приема препа-

рата (группа контроля), по методу Краскала-Уоллисса (для независимых выборок), было выявлено, что данные показатели снижались в обеих группах, однако в группе никорандила — более выражено, и к 3 мес. наблюдения различия между исследуемыми группами стали статистически значимыми, даже несмотря на то, что 75% (246 из 327) пациентов принимали препарат в дозе 20 мг/сут., а не 40 мг/сут. согласно ВР во время визита В1 (табл. 2).

При анализе по методу Краскала-Уоллисса различий между группами пациентов, принимавших никорандил и прекративших прием, было выявлено статистически значимо меньшее число зарегистрированных приступов стенокардии в неделю в группе никорандила через 1 мес. наблюдения ( $p < 0,0001$ ) и через 3 мес. наблюдения ( $p = 0,046$ ). Однако стоит отметить, что между группами



**Кординик®**  
никорандил

*Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство*

больных, не принимавших никорандил, прекративших прием препарата на разных этапах наблюдения и принимавших данный препарат в течение первых 12 недель наблюдения, изначально существовали статистически значимые отличия: наименьшие число приступов стенокардии и потребность в КДН были зарегистрированы в группе, не принимавших никорандил пациентов, наибольшие показатели в начале исследования были в группе больных, в дальнейшем принимавших препарат. Вероятно, это обусловлено лучшей приверженностью к лечению пациентов с более тяжелым клиническим течением заболевания (частота приступов стенокардии и потребность в приеме КДН).

В течение первых 3 мес. наблюдательной программы отмечалось почти трехкратное увеличение числа больных, страдающих стенокардией напряжения I ФК: с 4% до 11,6%, и уменьшение числа пациентов со стенокардией III ФК в 1,5 раза: с 32% до 20% (рис. 4), что подчеркивает клинически значимую эффективность проводимого антиангинального лечения.

#### Обсуждение

Наблюдательные (неинтервенционные) исследования и регистры наиболее полно отражают данные реальной клинической практики, в том числе, в отношении вопросов приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций и лечению.

Полученные результаты наблюдательной программы НИКЕЯ явно демонстрируют те проблемы терапии, которые, как правило, ускользают из поля зрения исследователей в условиях рандомизированных клинических испытаний (РКИ): так, в РКИ обычно включают пациентов, приверженность которых к приему исследуемого препарата составляет не менее 80%; РКИ не позволяют в полной мере отследить переносимость препарата, в то время как наблюдательные исследования или регистры позволяют выявить дополнительные свойства препарата, получить более полную информацию о нежелательных явлениях, исследовать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами при назначении более широкому контингенту населения [12]. Результаты выполненного исследования показывают существенные расхождения показателей потенциальной и фактической приверженности пациентов [13]: согласно результатам опроса, практически все пациенты исследования (582, 98,6%) высказали намерение начать лечение рекомендованным препаратом, однако начали принимать рекомендованный препарат около 70% больных, а к третьему месяцу наблюдения фактически приверженными оказались немногим более половины пациентов (56%). Это согласуется с данными крупного наблюдательного исследования Fischer MA, et al., выявившего, что пациенты реализуют лишь 78% выданных первично рецептов, а для новых лекар-



**Европейский  
стандарт  
здоровья**

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)



ПИК-ФАРМА

[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

#### Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

ственных препаратов этот показатель еще ниже и составляет 72% [14].

Достоинством и несомненным преимуществом дизайна исследования НИКЕЯ является дополнение используемых методов дневниками самоконтроля для больных, что позволило получить больше объективных данных об эффективности и безопасности принимаемого пациентами препарата в условиях реальной клинической практики. По данным ряда работ и обзоров, введение таких методов самоконтроля больным своего самочувствия способствует вовлечению пациента в процесс лечения, повышает доверие больного к лечащему врачу и приверженность к выполнению ВР [15, 16]. Этим, вероятно, можно объяснить наличие положительного эффекта лечения и у пациентов, отказавшихся или прекративших прием никорандила на каком-то этапе программы, но по-видимому приверженных другой антиангинальной терапии, рекомендованной ранее.

Важными выводами, вытекающими из представленных результатов исследования, являются следующие: 1) наиболее выраженный антиангинальный эффект был получен у тех больных, которые принимали рекомендованный препарат никорандил в течение всех 3 мес. наблюдения (фактически приверженные пациенты); 2) для этих же пациентов было характерно наиболее тяжелое течение заболевания с частыми приступами стенокардии, требующими приема препаратов КДН. Тем самым, результаты наблюдательной программы позволяют наиболее четко определить “портрет” пациента, с потенциально высокой фактической

приверженностью к приему рекомендованного никорандила, у которого он способен проявить свою максимальную эффективность.

### Заключение

Таким образом, результаты наблюдательной программы НИКЕЯ продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность дополнительно назначенного никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) — антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения и уменьшение — с III ФК, соответственно. Максимальное проявление эффектов исследуемого препарата было достигнуто в группе больных с наиболее тяжелым течением стенокардии напряжения, оказавшихся наиболее приверженными рекомендованному антиангинальному лечению никорандилом. В дальнейших публикациях планируется представление результатов программы НИКЕЯ по анализу приверженности пациентов к выполнению ВР, изучению параметров качества жизни больных ХИБС и другим задачам исследования, в том числе, оценке отдаленного прогноза заболевания и жизни у таких пациентов.

**Конфликт интересов:** наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА. Это никак не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

### Литература

- Secco GG, Parisi R, Mirabella F, et al. Old and New Drugs for Treatment of Stable Angina: New Anti-Anginal Drugs and Coronary Revascularization. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015; 13 (1): 21-4.
- Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 749-74.
- Myasnikov LA, Metelitsa VI. Differential treatment of chronic ischemic heart disease. "Medicine" M., 1974, 118 pp. (Russian) Мясников Л.А., Метелица В.И. Дифференцированное лечение хронической ишемической болезни сердца. "Медицина" М., 1974, 118 с.
- Chaitman BR. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidence from clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004; 9, Suppl 1: S47-64.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002 13; 359 (9314): 1269-75.
- Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J*. 2010; 74 (3): 503-9.
- Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*, 2012, 59 (1): 14-21.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013, 34: 2949-3003.
- Voronina VP, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Evaluation of antiischemic and antianginal effects of nicorandil using load tests on treadmill in the framework of the QUASAR study. *Russian Cardiology Journal*, 2017, 2 (142): 91-7. Russian (Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и соавт. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. Российский кардиологический журнал, 2017, 2 (142): 91-7).
- Lukina YV, Gynzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Clinicist*. 2012; 2: 41-9. Russian (Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и соавт. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012; 2: 41-9).
- Lauer MS, D'Agostino RB (Sr.). The randomized registry trial — the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med*. 2013; 369 (17): 1579-81.
- Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova AV. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. РФК, 2014, 10 (6): 625-30).
- Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010; 25 (4): 284-90.
- Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Increased adherence to therapy: "a matter of technology"? *Heart failure*, 2011, 12 (4): 66. Russian (Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Повышение приверженности к терапии: "дело техники"? Сердечная недостаточность, 2011, 12 (4): 66).
- Gilyarevsky SR, Orlov VA, Seredenina EM. Self-monitoring and self-treatment of patients with chronic heart failure: the boundaries of efficiency and safety. *Journal of heart failure*. 2002; 3 (5): 237-44. Russian (Гиляревский С. Р., Орлов В. А., Середенина Е. М. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: границы эффективности и безопасности. Журнал сердечная недостаточность. 2002; 3 (5): 237-44).

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОЗИЦИИ

Обрезан А. Г., Куликов Н. В.

В статье рассматриваются современные представления о нейрогормональном дисбалансе при хронической сердечной недостаточности, в том числе компенсаторной гиперактивации симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной системы, системы эндопептидов, а также снижении эффективности системы натрийуретических пептидов (предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида, эндотелиального натрийуретического пептида). В обзоре показано, что хроническая сердечная недостаточность как клинический синдром характеризуется тесным взаимодействием между гемодинамической дисфункцией миокарда и компенсаторными нейрогуморальными механизмами. Все нейрогуморальные механизмы неразрывно участвуют в компенсации и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, при этом многие из них имеют как компенсаторное, так и патологическое значение.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 83–92**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальная дисбаланс, нейрогуморальные механизмы.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Обрезан А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, главный врач Международного медицинского центра “СОГАЗ”, Куликов Н. В.\* — ординатор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 kulikov.med@yandex.ru

A-I — ангиотензин I, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДНУП — дигиталисоподобный натрийуретический пептид, МР — минералокортикоидный рецептор альдостерона, НУП — натрийуретический пептид, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЭНУП — эндотелиальный натрийуретический пептид, CSAR — кардиальный симпатический афферентный рефлекс, EDRFs — эндотелиальные факторы релаксации, EDCFs — эндотелиальные факторы констрикции.

Рукопись получена 01.09.2017

Рецензия получена 04.09.2017

Принята к публикации 08.09.2017

## NEURO-HUMORAL DISBALANCE IN CHRONIC HEART FAILURE: CLASSIC AND MODERN PERSPECTIVES

Obrezan A. G., Kulikov N. V.

In the article, recent data is reviewed, on neuro-humoral disbalance in chronic heart failure, including compensatory hyperactivation of sympathetic system, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial system, endopeptides, and decrease of efficacy of the system of natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, endothelial natriuretic peptide). In the review, it is shown that chronic heart failure as clinical syndrome is characterized by close interaction of hemodynamical dysfunction of myocardium and compensatory neuro-humoral mechanisms. All neuro-humoral mechanisms closely bound together acting in compensation of chronic heart failure progression, and many of them show compensatory role, as pathologic.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 83–92**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>

**Key words:** chronic heart failure, neuro-humoral disbalance, neuro-humoral mechanisms.

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) играют роль как традиционные кардиальные факторы, так и чрезмерная активация нейрогуморальных систем, которая может приводить к гипертрофии миокарда, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию гипертрофии миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. В литературе имеются данные об изменении при ХСН концентрации норадреналина, адреналина, ангиотензина II (А-II), натрийуретических пептидов, вазопрессина, эндотелиальных факторов релаксации (NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простациклина, брадикинина) и констрикции (эндотелины 1,2,3; эндопероксид, тромбоксан-A2; супероксид-анион); опухолевого некротизирующего фактор и т.д.

Современные представления о нейрогуморальной активации при ХСН позволяют выделить изменения следующих систем:

- Симпатической нервной системы (СНС).
- Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Системы натрийуретических пептидов: предсердный натрийуретический пептид (ПНУП или ANP), мозговой натрийуретический пептид (МНУП или BNP), эндотелиальный натрийуретический пептид (ЭНУП или CNP), дигиталисоподобный натрийуретический пептид (ДНУП), уродилатин и др.
- Эндотелиальной системы: эндотелиальные факторы релаксации — (Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRFs); эндотелиальный гиперполяризирующий фактор (Endothelium Derived Hyperpolarizing

Factor, NO-EDHF); простаглицлин-брадикинин; эндотелиальные факторы констрикции (Endothelium Derived Constricting Factor. EDCFs).

— Системы эндопептидов: антидиуретический гормон (АДГ); эндотелины 1, 2, и 3 —  $E_{1,2,3}$ , лептин [1].

Действуя в совокупности, прессорные системы приводят к избыточной периферической (в т.ч. коронарной) вазоконстрикции, снижению экскреции натрия и воды, нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов, усилению фиброза миокарда и к прямому кардиотоксическому эффекту. На первом этапе гиперактивация нейрогормонов, сопровождающаяся наклоном равновесия в сторону СНС и РААС, эндотелина и вазопрессина, стимулирует защитные механизмы. Развиваются так называемая компенсаторная или “тоногенная” дилатация левого желудочка (ЛЖ), компенсаторная гипертрофия его миокарда и компенсаторная тахикардия. Происходит усиление выработки натрийуретических пептидов, что положительно сказывается на сократимости миокарда и увеличении экскреции натрия. Однако, уже через некоторое время происходит истощение этих компенсаторных механизмов. Сегодня мы говорим не просто о гиперактивации прессорных систем, а об их дисбалансе с компенсаторными антиконстрикторными системами, в частности, СНС/РААС, с одной стороны, и натрийуретической/брадикининовой, с другой.

Так как гормональные сдвиги происходят локально практически во всех жизненно важных органах большого, ХСН с самого начала (еще до развития застойных изменений) является генерализованным заболеванием с поражением сердца, почек, периферических сосудов, центральной нервной системы, скелетной мускулатуры и других органов и систем. Таким образом, основой структурного и функционального ремоделирования эффекторных органов при ХСН является нейрогуморальная система, различные звенья которой несут определенный потенциал компенсации и декомпенсации.

#### **Симпатическая нервная система**

Постоянная чрезмерная симпатическая активация в значительной степени способствует патогенезу ХСН и гипертонии. Свою патогенетическую активность СНС осуществляет через рефлекторное и непосредственно гормональное звенья.

Кардиальный симпатический афферентный рефлекс (cardiac sympathetic afferent reflex, CSAR) — симпатический возбуждающий рефлекс с положительными характеристиками обратной связи. Гуморальные факторы, такие как брадикинин, аденозин и активные формы кислорода, продуцируемые в миокарде вследствие миокардиальной ишемии, стимулируют сердечные симпатические эффекты и рефлекторно увеличивают симпатическую активность и артериальное

давление. Ядро одиночного тракта (nucleus of the solitary tract, NTS), гипоталамическое паравентрикулярное ядро (hypothalamic paraventricular nucleus, PVN) и ростральное вентролатеральное мозговое вещество являются наиболее важными центральными сайтами, участвующими в модуляции и интеграции сердечного симпатического афферентного рефлюкса (ССАР). Рецепторы ангиотензина II, АТ1 и НАДФН оксидазы, в основном, ответственны за усиление ССАР при ХСН и гипертонии. Центральный регулятор ангиотензин-(1-7), оксид азота, эндотелин, интермедины, пероксид водорода и некоторые другие сигнальные молекулы участвуют в регуляции ССАР. Блокада ССАР показывает положительные эффекты при ХСН и гипертонии [2].

Все эффекты СНС (в том числе рефлекторные) определяются двумя основными нейрогормонами: норадреналином и адреналином. Нейрогормоны не проникают непосредственно в клетку. Их эффекты реализуются через взаимодействие с  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренергическими рецепторами клеточных мембран органов и тканей. Биологические эффекты, опосредуемые различными типами адренергических рецепторов в сердце: рост кардиомиоцитов —  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ -; положительный инотропный эффект —  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ - (минимально); положительный хронотропный эффект и кардиотоксичность —  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -. Соотношение рецепторов  $\beta_1/\beta_2$  в сердце определяет стимуляцию или торможение апоптоза кардиомиоцитов. Связываясь с  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторами, норадреналин и адреналин активизируют аденилатциклазу через G-протеины, результатом чего является рост в клетке уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что активирует протеинкиназы, и приводит к изменению скорости биохимических процессов, запуску каскада фосфорилирования протеинов в саркоплазматическом ретикулуме, сократительном аппарате миоцита и в каналах рецепторного действия сарколеммы [1].

При действии адреналина и в меньшей степени норадреналина на  $\alpha$ -адренорецепторы происходит активация фосфолипидного пути (Ca/протеинкиназа-C), что приводит к вазоконстрикции за счет влияния на мышечный слой сосудов. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов также сопровождается положительным инотропным эффектом и приводит к развитию патологической гипертрофии кардиомиоцитов. В результате стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов происходит снижение концентрации цАМФ, что обуславливает такие биологические эффекты, как увеличение агрегации тромбоцитов, снижение пресинаптического высвобождения норадреналина и ацетилхолина [1].

Чрезмерная симпатическая активность может привести к некрозу кардиомиоцитов вследствие кардиотоксического действия гиперактивированных бета-адренорецепторов сердца. Сопутствующая акти-

вация РААС может вызывать дальнейшее повышение симпатической активности.

Kokoz YM, et al. (2016) обнаружили экспрессию  $\alpha 2$ -адренорецепторов ( $\alpha 2$ -AR,  $\alpha 2$ -adrenergic receptor) в сарколемме кардиомиоцитов и показали, что в изолированных кардиомиоцитах крысы активация подавленного рецептора  $\text{Ca}^{2+}$  L-типа (ICaL) путем стимуляции синтеза NO и активации протеинкиназы G- (protein kinase G, PKG) зависимой фосфатазной реакции противодействует индуцированной изопроterenолом  $\beta$ -адренергической активации [3]. В дополнение к  $\alpha 2$ -AR-опосредованному подавлению обратной связи выделения симпатического и надпочечникового катехоламина,  $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах могут регулировать ранее непризнанный локализованный по кардиомиоцитам стресс-реактивный сигнальный путь. Такая aberrантная передача сигналов  $\alpha 2$ -AR может способствовать развитию кардиомиопатии. Действительно, в кардиомиоцитах спонтанно гипертензивных крыс, установленной модели сердечной гипертрофии, передача сигналов  $\alpha 2$ -AR была значительно снижена, несмотря на увеличение уровней мРНК  $\alpha 2$ -AR по сравнению с нормальными кардиомиоцитами. Таким образом, нацеливание механизмов передачи сигналов  $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах может найти применение в медицинских стратегиях против неадаптивного кардиального ремоделирования, связанного с хронической симпатoadреналовой стимуляцией [3].

СНС тесно связана с другими системами организма. Так, повышение ее активности приводит к увеличению выработки ренина, а в дальнейшем и ангиотензина II в результате стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов юктагломерулярных клеток. Нейрогормоны СНС оказывают влияние на синтез серотонина и мелатонина в эпифизе, на выработку окиси азота (NO) — эндотелиального фактора расслабления. В некоторых клетках катехоламины, увеличивая содержание цАМФ, имитируют действие основного для этих клеток стимулятора (имитация действия тиреотропного гормона на фолликулярные клетки щитовидной железы; стимуляция секреции кальцитонина; паратгормона; ренина и эритропоэтина) [1].

При ХСН значительно изменяется (снижается) плотность и чувствительность адренорецепторных полей миокарда. Именно таким охранительным образом организм реагирует на избыточную симпатическую стимуляцию, имеющую в том числе прямой кардиотоксический эффект. На начальных этапах ХСН наблюдается своеобразное регулирующее влияние СНС на сердечно-сосудистую систему и почки. При декомпенсации этой деятельности отмечаются: кардиотоксичность, увеличение работы сердца, вазоспазм — ухудшение периферического кровотока, “десенситизация” адренорецепторов кардиомиоци-

тов, стимуляция РААС, стимуляция развития фиброза миокарда, усиление реабсорбции натрия и воды [1].

Таким образом, при ХСН отмечается чрезмерная симпатическая активация, увеличение выработки ренина и ангиотензина II, катехоламинов, при этом снижается плотность и чувствительность адренорецепторных полей миокарда.

Еще одним важным компонентом НГА при ХСН считается РААС.

#### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система**

Хроническая гиперактивность РААС играет ключевую роль в гипертонии и патофизиологии ХСН. РААС является основополагающим в общей регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза благодаря действию гормонов, которые регулируют сосудистый тонус и, в частности, кровяное давление посредством вазоконстрикции и почечного выведения натрия и воды [4]. Ренин превращает ангиотензиноген, образующийся, главным образом, в печени, в ангиотензин I (А-I). Образовавшийся А-I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), синтезирующегося, в основном, в легких, превращается в А-II. АПФ участвует также в расщеплении брадикинина до неактивных пептидов и влияет на ряд других пептидов. А-II быстро разрушается под влиянием неспецифических ферментов — ангиотенгиназ до менее активных ангиотензинов III, IV, V, обладающих, тем не менее, значительными трофическими и гемодинамическими эффектами [4].

А-II играет центральную роль в РААС. В экспериментальной модели на крысах (2017) было показано, что активация РААС в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса усиливает симпато-возбуждение при застойной сердечной недостаточности (СН), при этом регистрировалось увеличение ангиотензиногена II в 2,6 раз в паравентрикулярном ядре. Одной из причин симпато-возбуждения при застойной СН является снижение miR-133a, которое может способствовать увеличению А-II в паравентрикулярном ядре. Эти результаты показывают новую и потенциально уникальную роль miR-133a в регуляции А-II [5]. Повышение уровня А-II (циркулирующего, а также локальная концентрация А-II в узлом ганглии) наблюдается очень часто у пациентов с СН или хронической болезнью почек [6], при этом, А-II через рецептор 1 типа вызывает разрушение и апоптоз мышечного белка и ингибирует пролиферацию и регенерацию клеток-сателлитов, что, вероятно, способствует кахексии при ХСН и хронических заболеваниях почек. Напротив, экспрессия рецептора типа 2 (AT2R) индуцируется во время дифференцировки клеток-сателлитов и это потенцирует регенерацию мышц [7].

А-II повышает артериальное давление несколькими способами: выступает как мощный вазоконстриктор, может вызывать задержку натрия и воды, тахикардию, обуславливает гиперплазию комплекса

интима-медиа сосудов, повышает жесткость сосудистой стенки. Эти эффекты прямо или косвенно опосредуются через СНС, антидиуретический гормон, альдостерон или торможение активности блуждающего нерва [1].

Усиление продукции альдостерона, как следствие активации РААС, стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в апоптозе кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс [8]. Было показано, что сердечная экспрессия минералокортикоидного рецептора альдостерона (MR) повышается у пациентов с сердечной недостаточностью. Хроническое воздействие высоких уровней альдостерона и постоянная активация MR могут вызывать повреждение ткани миокарда, формирование фиброза и патологической гипертрофии, хотя механизмы этих пагубных последствий полностью не изучены. В частности, альдостерон может активировать оксидазы НАДФН (NOX2 и 4), увеличивая количество активных форм кислорода (ROS) и вызывая апоптоз и фиброзный ответ. Некоторые эффекты альдостерона могут быть связаны с соединением с G-протеин-связанными рецепторами (GPCR): альдостерон может активировать соединение (cross-talk) между MR15,16,17,18 и А-II 1-го типа рецептором (AT1R), а GPCR участвует как в формировании гипертензии, так и в прогрессировании ХСН [8].

Воздействуя на рецепторы 1 типа в области дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов, альдостерон усиливает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$  и уменьшает реабсорбцию  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  в почечных канальцах, увеличивает всасывание в кровь ионов натрия и воды из кишечника, уменьшает выведение  $\text{Na}^+$  с потом и слюной. Все это способствует повышению АД и увеличивает выведение  $\text{K}^+$  из организма. Механизмы натрий-задерживающего действия альдостерона имеют большое значение в патогенезе АГ и ХСН.

Современные представления о РААС учитывают также наличие нескольких подтипов рецепторов к А-II ( $\text{AT}_1$ ,  $\text{AT}_2$  и т.д.). При фокусировке на стенке сосуда активация рецепторов  $\text{AT}_1$  вызывает вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, рост и ремоделирование, тогда как  $\text{AT}_2$ -рецепторы, как полагают, противодействуют этим эффектам [9].

Однако, при определенных условиях, например, у спонтанно гипертензивной крысы (SHR) рецепторы  $\text{AT}_2$  могут превращаться в  $\text{AT}_1$ -рецепторы. Механизм такого изменения фенотипа не ясен, возможно, связан с различием в положении (эндотелиальная клетка, сосудистая гладкая мышечная клетка) и гетеродимеризацией с рецепторами  $\text{AT}_1$ . Таким образом, остается неизвестно, всегда повышается регуляция рецепторов  $\text{AT}_2$  в патологических состояниях или нет.

Тканевое содержание ренина и А-II является гораздо более важным в определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови. Циркулирующее звено РААС (10% РААС) как система “быстрого реагирования” обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза — гиперактивация РААС при декомпенсации ХСН, как правило, возвращается к исходному уровню по достижении пациентом состояния клинико-гемодинамической компенсации в условиях относительной нормализации почечного перфузионного давления даже при сохранении тяжелого поражения сердца. Тканевые РААС (90% РААС) являются системами исключительно длительного регулирования, обеспечивающего медленное модулирующее действие на структуру и функции органов и тканей (СНС, адреналовая система, почки, сердце, половые железы, легкие). Причем их активность нарастает постепенно, но снижается при устранении симптомов декомпенсации и остается высокой даже в случае нормализации ренина и А-II в плазме периферической крови [1].

Подобно А-II, альдостерон является эффекторным гормоном РААС, главным образом, участвует в регуляции объема и АД [9]. Он может индуцировать воспаление в эндотелии коронарных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, опосредованно участвуя в вазоконстрикции [9]. В когортных исследованиях негипертензивных индивидуумов более высокие уровни циркулирующего альдостерона (даже в пределах физиологического диапазона), являются фактором риска развития гипертензии [10]. Этот компонент РААС играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности.

Считалось, что механизм действия альдостерона ограничивается его почечными геномными эффектами, вызывая задержание натрия и воды. Совсем недавно были получены данные о влиянии альдостерона на эндотелиоциты и сосудистые гладкомышечные клетки [11, 12]. Основными физиологическими эффектами альдостерона, имеющими значение при ХСН, являются 1) задержка натрия и жидкости (активизация почечных рецепторов к альдостерону); 2) активизация альдостерон-зависимой коллагеназы (развитие фиброза миокарда и периваскулярного/интерстициального фиброза, прогрессирование морфологического и функционального ремоделирования сердца и сосудов, в том числе коронарных); 3) усиление экскреции калия и магния; 4) замедленное выведение норадреналина. Каждый из перечисленных механизмов приводит к своим патогенетическим последствиям: отеки и другие клинические признаки ХСН; систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ; повышение аритмогенности миокарда; периферическая вазоконстрикция и т.д.



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

За год в России умирает более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью.  
У половины пациентов после постановки диагноза Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН)  
продолжительность жизни не превышает 5 лет.  
При этом каждый четвертый больной ХСН в России – моложе 60 лет.

**ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ ЭТО ИЗМЕНИТЬ!**

Источники: 1. Ponikowski P., et al. The European Society of Cardiology. [www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf](http://www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf). Accessed July 7, 2014. 2. Gheorghide M., et al. Am J Cardiol. 2005; 96 (6A): 116–176. 3. Levy D., et al. N Engl J Med. 2002; 347 (18): 1397–1402. 4. Hunt S.A., et al. Circulation. 2009; 119 (14): e391–e479. 5. Jencks S.F., et al. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1418–1428. 6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 14, № 7 (81), 2013. 7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные «ЭПОХА–ХСН» // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 7, № 3, 2006 (112–115).

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

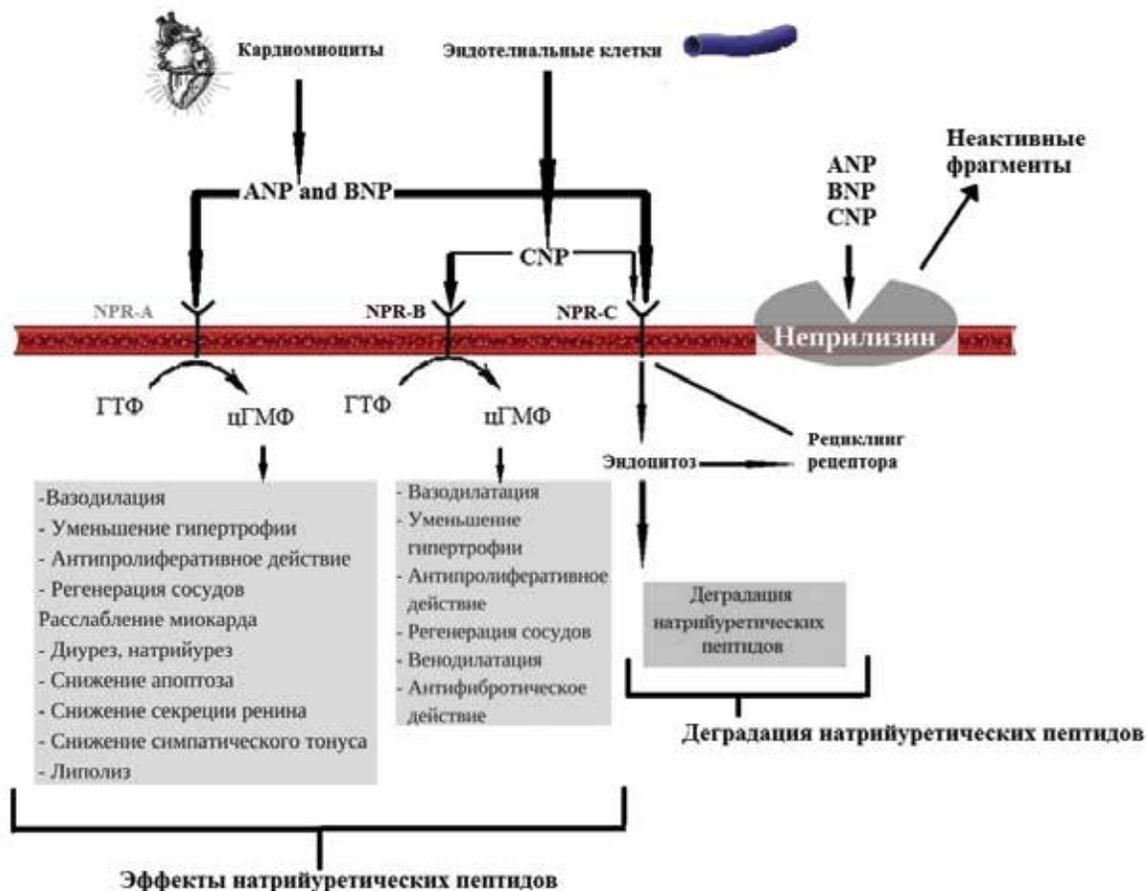


Рис. 1. (адаптировано из Gubareva I, 2016). Механизмы активации и основные эффекты натрийуретического пептида.

**Сокращения:** ANP (atrial natriuretic peptide) — предсердный натрийуретический пептид, GTP (guanosine triphosphate) — гуанозинтрифосфат, BNP (brain natriuretic peptide) — мозговой натрийуретический пептид, NPs (natriuretic peptides) — натрийуретические пептиды, NPR (natriuretic peptide receptors) — натрийуретические пептидные рецепторы (типы А, В, С), CNP — С (C-type natriuretic peptide) — натрийуретический пептид С-типа, PLC (phospholipase C) — фосфолипаза С, AC (adenylyl cyclase) — аденилатциклаза, sGC (soluble guanylate cyclase) — растворимая гуанилатциклаза (тип А, В), PKG (protein kinase G) — протеинкиназа G, cGMP (cyclic guanosine monophosphate) — циклический гуанозинмонофосфат.

Стимулами для высвобождения альдостерона служат А-II, калий, адренокортикотропный гормон, оксид азота (NO), и другие факторы, активизирующиеся при прогрессировании ХСН, длительном приеме ингибиторов АПФ (феномен “ускользания” альдостерона). Антагонистом ренина, ангиотензина II и альдостерона является система натрийуретических пептидов, которые тем самым обеспечивают кардио-васкулопротекцию и ренопротекцию [13, 14].

#### Система натрийуретических пептидов

Усиление биологической активности НУП путем ингибирования их деградации является одной из новых перспективных стратегий лечения ХСН. Семейство НУП включает в себя, в основном, три хорошо охарактеризованных пептида со структурным сходством: ANP, BNP и CNP. Эти пептиды участвуют в поддержании сердечно-рентального гомеостаза, регулируя водно-солевой обмен, снижая гемодинамическую нагрузку на миокард, а также оказывая кардио- и нефропротективные эффекты. ANP и BNP

синтезируются, главным образом, кардиомиоцитами в ответ на растяжение сердца при гемодинамической перегрузке, тогда как CNP, в основном, продуцируется эндотелиальными клетками в ответ на воздействие цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов [4]. НУП играют ключевую роль в регуляции гомеостаза электролитов и водного баланса, АД посредством диуретических, натрийуретических, сосудорасширяющих эффектов, а также способности напрямую ингибировать РААС и СНС. Они модулируют системное сосудистое сопротивление путем ингибирования сокращения клеток гладких мышц сосудов. Кроме гемодинамических функций недавно были обнаружены новые свойства НУП, связанные со взаимодействием с клеточным ростом и пролиферацией на сосудистом уровне. НУП сохраняют сосудистое здоровье в эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках, препятствуя ключевым механизмам атеросклероза (пролиферация, ангиогенез, апоптоз и воспаление), оказывают антигипертрофическое

и антифибротическое действие. BNP также продуцируется кардиофибробластами, где он оказывает антифибротическое действие.

Свои физиологические эффекты НУП осуществляют через специфические мембранные гуанилилциклазные рецепторы: NPR-A, NPR-B, их активация приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, активирует нисходящие киназы. Комплекс эффектов запускается взаимодействиями НУП с их рецепторами, влиянием на почки, кровеносные сосуды, сердце, эндокринные функции, рост клеток и ремоделирование тканей. Рецептор NPR-C контролирует локальные концентрации ANP и BNP, путем рецептор-опосредованного связывания и последующего разрушения он удаляет ANP и BNP из циркуляции. Тем не менее, основным способом деградации НУП является ферментативное расщепление нейтральной эндопептидазой неприлизин (NEP), изучению которого в настоящее время отводится большое внимание (рис. 1).

С развитием СН сердце увеличивает производство и высвобождение ANP и BNP, чтобы компенсировать избыточную задержку воды. Несмотря на определение повышенных концентраций НУП у больных с ХСН, что считается критерием ухудшения состояния и плохого прогноза, данная патология в настоящее время рассматривается как состояние дефицита биологически активных форм НУП. Недавние исследования показали, что у пациентов с застойной СН и высокими уровнями BNP в плазме на самом деле отсутствуют зрелые формы НУП, определяется большое количество их обломков, что в совокупности с повышенным ферментативным разрушением, сниженной активностью рецепторов в органах и тканях, а также гиперактивацией противорегулирующих гормонов РААС, СНС и эндотелина-1 приводит к недостаточной эффективности всей системы [15]. Также известно, что дефицит биоактивного BNP может присутствовать на ранних стадиях гипертонии, что благоприятствует ее прогрессированию. Было обнаружено, что система BNP не активирована, и система ANP была ниже при пре-гипертензии, чем у нормотензивных субъектов [4].

Показано, что НУП участвуют в формировании суточного ритма артериального давления, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и нагрузки давлением [16].

При ХСН НУП способствуют уменьшению преднагрузки на сердце за счет усиления диуреза и венодилатации. На уровне микроциркуляторного русла легкого действие НУП опосредовано изменением фильтрации и реабсорбции воды, что оказывает противоотечный эффект. НУП снижают симпатический тонус сосудов, подавляя симпатическую вегетативную регуляцию в головном мозге, снижая активность

барорецепторов и уменьшая высвобождение катехоламинов из пресинаптических щелей, а также активируя парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В результате, на фоне снижения ОЦК и АД создаются благоприятные условия для снижения постнагрузки на миокард. Известно угнетающее влияние НУП на РААС путем подавления секреции альдостерона, ренина и А-II, что приводит к уменьшению задержки жидкости в организме [15]. Современные тенденции в диагностике ХСН предусматривают определение концентрации основных НУП, наиболее часто это BNP и концевой участок молекулы-предшественника NT-proBNP. Уровень BNP в плазме крови у больных ХСН строго коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. В клинических исследованиях уровень BNP используется в прогностических целях: его снижение коррелирует с лучшим прогнозом [17, 18]. Также ANP используется для определения степени тяжести сердечной недостаточности, для дифференциальной диагностики одышки легочного и сердечного происхождения, для выявления признаков фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом [19]. В экспериментальном исследовании японских ученых (2017г) показано, что ANP оказывает защитное действие на блеомицин-индуцированный легочный фиброз через сосудистые эндотелиальные клетки, снижая фиброзные изменения и накопление воспалительных клеток: отмечено снижение уровней экспрессии IL-6, MCP-1, TIMP1 и IL-1, коллагена 1A. Авторы предполагают, что ANP ослабляет сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad2 в эндотелиальных клетках [20].

По современным представлениям, ANP и BNP обеспечивают кардиоваскулопротекцию и ренопротекцию, снижая артериальное давление и усиливая венозный отток, обеспечивая баланс электролитного гомеостаза, инактивируя ренин и альдостерон, ангиотензин II. Они противодействуют ремоделированию сердца и сосудов за счет ингибирования воспалительных и пролиферативных процессов в эндотелии, гладкомышечных клетках, в миокарде, а также уменьшая активность РААС, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеаз, катехоламинов [15]. В почках они вызывают вазодилатацию афферентных артерий с увеличенной клубочковой фильтрацией и снижением трубчатой реабсорбции натриевых и водных эффектов, которые не только способствуют уробиозу, но также защищают почки метаболически, способствуя доставке кислорода при снижении потребления кислорода. В сосудах НУП стимулируют расширение кровеносных сосудов за счет усиления релаксации гладкой мускулатуры cGMP и увеличения проницаемости капилляров. В сердце все три НУП оказывают антиремоделирующее действие в миокарде через локальную регуляцию синтеза кол-

лагена и гипертрофию клеток. Наконец, НУП подавляют все констрикторные системы, гиперактивация которых при ХСН способствует ее неуклонному прогрессированию [1, 16, 21].

НУП С-типа (CNP) представляет собой пептид, продуцируемый сосудистым эндотелием с сосудорасширяющими свойствами. Он обладает структурными и физиологическими свойствами ANP и BNP), центральная роль которых в патофизиологии ХСН прочно установлена. Роль CNP, впервые выделенного из мозга свиньи, еще не определена полностью. Транскрипция гена, который у человека находится на 2 хромосоме, регулируется фактором некроза опухоли и интерлейкином-1. Существует две зрелые формы пептида: CNP-53, который преобладает в тканях, и CNP-22, обнаруженный, главным образом, в плазме. Недавно обнаружено, что CNP продуцируется непосредственно в миокарде, и повышение уровня этого пептида в плазме и его предшественника наблюдалось при СН [21]. При ХСН этот пептид имеет свойства аналогичные свойствам, имеющимся у представителей этого семейства: увеличение натрий- и диуреза, однако ему приписывают в основном региональные (тканевые), а не циркуляторные (системные) эффекты.

Таким образом, система НУП играет преимущественно компенсаторно-приспособительную роль в патогенезе ХСН, тесно ассоциирована с иными нейрогормональными системами и, по современным представлениям, является одной из основных целей терапевтической коррекции. На основе вазодилатационных и диуретических свойств и способности ингибировать патологически активированные системы (РААС, СНС), натрийуретические пептиды способны обеспечить эффективную технику и механизм действия в патофизиологических рамках лечения.

Недавние клинические исследования показали, что уларитид, синтетическая форма уродилатина, выделяемая почками, может быть эффективной при лечении декомпенсированной сердечной недостаточности. В частности, рекомбинантный натрийуретический пептид, как было доказано, уменьшал одышку и улучшал гемодинамические параметры у пациентов с сердечной недостаточностью [22].

Многие годы шли поиски возможностей воздействия на собственную систему НУП путем увеличения ее активности при ХСН. Открытие фермента неприлизина подтолкнуло ряд исследований по поиску молекулы, ингибирующей быстрое разрушение НУП. Но так как неприлизин, нейтральная эндопептидаза, участвует в деградации многих вазоактивных молекул, в том числе А-II, брадикинина, для избежания активации А-II ингибирование неприлизина должно сочетаться с блокадой РААС. Единственный на сегодняшний день препарат в реальной клинической практике, влияющий на систему НУП — саку-

битрил/валсартан, который одновременно блокирует неприлизин, способствуя увеличению зрелых активных форм НУП, и рецепторы к А-II, препятствуя чрезмерной активации РААС. Таким образом, достигается равновесие между ключевыми нейрогормональными системами патогенеза ХСН, что позволяет ключевым образом изменить прогноз и качество жизни пациента. Системное воздействие сакубитрил/валсартана способствует снижению пред- и постнагрузки на миокард, путем естественной регуляции натрий- и диуреза, а также подавления патологического влияния гиперактивированной РААС. В масштабном исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан продемонстрировал значимое преимущество над изолированным воздействием на РААС путем ингибирования АПФ в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН, а также в улучшении клинической симптоматики пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [23]. Применение основных патогенетических препаратов для лечения ХСН до настоящего времени было направлено на одностороннюю блокаду констрикторных нейрогормональных систем и не могло влиять на эндогенные защитные механизмы. Применение современного подхода восстановления нейрогормонального баланса при ХСН позволяет качественно улучшить общий прогноз и самочувствие пациента, приводя к уменьшению одышки, отеков, слабости за счет потенцирования благоприятных естественных эффектов системы НУП и подавления неблагоприятных эффектов РААС [24].

Близким по отношению к системе НУП является физиологическое действие АДГ.

#### **Антидиуретический гормон**

Антидиуретический гормон относится к системе эндопептидов. Секреция АДГ регулируется комплексом факторов, среди которых ведущее значение имеют осмолярность крови, объем циркулирующей жидкости, электролитный состав, ангиотензин II [25]. При сердечной недостаточности секреция АДГ в меньшей степени, чем у здоровых людей, зависит от изменений осмолярности крови. Очень высокое содержание АДГ часто обнаруживают у больных с сердечной недостаточностью, леченных диуретиками; это и является причиной гипонатриемии. В эксперименте было показано, что концентрация АДГ при СН была в 1,5 раза выше, чем у здоровых [26]. Интересно, что, уменьшая образование А-II с помощью ингибиторов АПФ, можно добиться снижения уровня АДГ. Секреция АДГ является своеобразным конечным звеном, замыкающим патогенетический круг образования отеков при ХСН.

Все вышеперечисленные системы, будь то СНС, РААС, АДГ или система НУП, реализуют свои эффекты на клеточном уровне через систему эндотелиальных факторов.

### Система эндотелий-зависимых факторов

Основная функция эндотелия состоит в поддержании равновесия множества противоположных процессов, происходящих на клеточном уровне. Для осуществления этих функций вырабатываются специфические эндотелиальные факторы, которые условно подразделяются на эндотелиальные факторы релаксации (endothelium-derived relaxation factors или EDRFs) и эндотелиальные факторы констрикции (endothelium-derived constriction factors или EDCFs), имеющие и другие биоактивные свойства — регуляция гемостаза, воспалительных реакций, пролиферации тканей [1].

Молекула NO (оксид азота) в наибольшей степени обладает свойствами эндотелиального фактора релаксации, к эндотелиальным релаксирующим факторам относят также эндотелиальный фактор гиперполяризации (endothelium-derived hyperpolarisation factor или EDHF), простагландин и брадикинин. В последнее время описан еще один релаксирующий фактор — адреномедуллин, вырабатываемый как эндотелиальными, так и гладкомышечными клетками.

К эндотелиальным факторам констрикции (EDCFs) принято относить: эндотелины 1, 2, и 3; тромбоксан  $A_2$ ; супероксид-анион ( $O_2^-$ ); эндопероксид. Эндотелин, секретирующийся эндотелием, является мощным вазоконстриктором и способствует задержке соли в организме. При сердечной недостаточности уровень эндотелина в плазме крови повышен и коррелирует с уровнем А-II. Последний может стимулировать секрецию эндотелина. Влияние лекарственных средств различных групп (антагонисты эндотелина, ИАПФ и др.) на уровень эндотелина при сердечной недостаточности активно изучается.

Эндотелиальная дисфункция при ХСН может развиваться на основе прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, патологической регенерации эндотелия (апоптоза). Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что дисфункция эндотелия (ДЭ) микрососудов является одним из механизмов прогрессирования ХСН [27].

Потенциальные механизмы эндотелиальной дисфункции при ХСН включают целый комплекс факторов и процессов: активация РААС, отмечающаяся при ХСН, реализует свое патогенное действие на эндотелий несколькими путями. Вследствие того, что основная часть АПФ расположена на поверхности эндотелия стимуляция тканевой (эндотелиальной) РААС, активация синтеза ангиотензина I и образование А-II происходит в  $AT_1$  рецепторов к А-II, находящихся на поверхности гладкомышечных клеток. Результатом этого является повышение сократимости ГМК и модуляция функции эндотелия. Второй компонент, изменяющий эндотелиальную функцию, образован стимулирующим воздействием А-II на эндотелиальные структуры с последующей выра-

боткой различных EDCFs, наиболее значимым из которых является эндотелин-1. Третий механизм взаимодействия эндотелия и РААС заключается в катализе распада кининов и развитии относительного дефицита брадикинина вследствие активации АПФ. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых  $B_2$  рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-EDRF и повышению тонуса ГМК сосудов, что оказывает дополнительное сопротивление кровотоку при сниженной сократительной функции сердца. СНС также оказывает модулирующее патогенное действие на эндотелий у пациентов с ХСН. Так, избыток катехоламинов, циркулирующих в крови у этих больных, стимулирует выработку эндотелием констрикторных факторов (эндотелинов 1, 2, и 3; тромбоксана  $A_2$ ; супероксид-аниона ( $O_2^-$ ); эндопероксида), что повышает контрактильность ГМК и создает дополнительные нарушения регионарной (в особенности, почечной) и системной гемодинамики [1, 28].

Одним из важнейших компонентов физиологического действия ЭФ является альдостерон.

Наиболее значимые механизмы эндотелиальной дисфункции при ХСН можно охарактеризовать следующим образом:

1. Повышение активности СНС и РААС, сопряженное со стимуляцией определенных структур эндотелия, и нарушение равновесия в синтезе EDRFs и EDCFs.
2. Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в плазме эндотелинов (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), обладающих собственным вазоконстрикторным и пролиферативным действием.
3. Увеличение активности эндотелиального АПФ, сопровождающееся увеличением синтеза А-II и ускорением распада (ослаблением влияния) брадикинина.
4. Инактивация/подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO вследствие: а) хронического снижения кровотока и извращения реакции сосудов на «напряжение сдвига»; б) увеличения уровня провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли ( $ФНО\alpha_2$ ), подавляющих синтез NO; в) увеличения концентрации свободных радикалов R(-), инактивирующих EDRFs; г) увеличения уровня циклооксигеназа-зависимых ЭФК, компенсирующих дилатирующее влияние EDRFs; д) снижения чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов.
5. Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (оксид азота) и снижение чувствительности к оксиду азота.
6. Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия (угнетение фибринолиза, увеличение уровня тромбомодулина поверхности клеток эндотелия, нарушение гликозилирования фибрина).
7. Увеличение экспрессии и продукции ингибитора активатора плазминогена.

8. Уменьшение высвобождения простаглицлина.
9. Стимуляция высвобождения супероксидных радикалов.

Таким образом, при развитии и прогрессировании ХСН система эндотелий-зависимых факторов тесно ассоциирована со всеми иными НГС и практически составляет их эффекторное звено.

На основании представленного обзора литературы можно заключить, что ХСН как клинический синдром характеризуется тесным взаимодействием между гемодинамической дисфункцией миокарда и нейрогуморальным дисбалансом. Эти механизмы

представляют собой каскад непрерывной эскалации уровней напряжённости СНС, РААС, эндотелиальной систем, а также системы НУП, составляющие в совокупности сложную нейрогуморальную систему. На современном уровне развития знаний есть понимание, что все нейрогуморальные механизмы тесно переплетены между собой и неразрывно участвуют в компенсации и прогрессировании ХСН. Особое внимание привлекает тот факт, что многие из перечисленных систем могут иметь как компенсаторное, так и патологическое значение в эволюции симптомов ХСН.

### Литература

1. Akimov AG. Treatment of chronic heart failure: contemporary Russian and international recommendations. Spb: Info-Med. 2010; 360 p. (Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации, СПб: "ИнформМед" 2010; 360 с.).
2. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, et al. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213 (4): 778-94. doi: 10.1111/apha.12447
3. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV, et al. Sarcolemmal  $\alpha$ 2-adrenoceptors control protective cardiomyocyte-delimited sympathoadrenal response. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; Nov; 100: 9-20. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.006.
4. Kobalava Z. SP 04-1 the role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2016; Sep; 34 Suppl 1 — ISH 2016 Abstract Book: e377. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500966.38541.37
5. Sharma NM, Nandi SS, Zheng H, et al. A novel role for mir-133a in centrally mediated activation of the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; Mar 10: ajpheart.00721.2016. doi: 10.1152/ajpheart.00721.2016.
6. Zhang D, Muelleman RL, Li YL. Angiotensin II-superoxide-NF B signaling and aortic baroreceptor dysfunction in chronic heart failure. *Front Neurosci*. 2015; Oct 16; 9: 382. doi: 10.3389/fnins.2015.00382.
7. Yoshida T, Delafontaine P. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure. *J Biol Chem*. 2016; Dec 2; 291 (49): 25578-25590. DOI: 10.1074/jbc.M116.752501
8. Cannavo A, Liccardo D, Eguchi A, et al. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases. *Nat Commun*. 2016 Mar 2; 7: 10877. doi: 10.1038/ncomms10877.
9. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015; Mar 13; 116(6):960-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
10. Vasani RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004; 351: 33-41. doi: 10.1056/NEJMoa033263.
11. Koenig JB, Jaffe IZ. Direct role for smooth muscle cell mineralocorticoid receptors in vascular remodeling: novel mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16: 427. doi: 10.1007/s11906-014-0427-y.
12. Kusche-Vihrog K, Jeggle P, Oberleitner H. The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflugers Arch*. 2014; 466: 851-9. doi: 10.1007/s00424-013-1356-3.
13. Colleen MD, Kathryn M, Spitzer JM, et al. Cardiac-Secreted Factors as Peripheral Metabolic Regulators and Potential Disease Biomarkers *J Am Heart Assoc*. 2016; Jun; 5 (6): e003101. doi: 10.1161/JAHA.115.003101
14. Islam MA, Bari MS, Islam MN, et al. B-type Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting with Dyspnea. *Mymensingh Med J*. 2016; Jul; 25 (3): 470-6.
15. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy *Eur J Heart Fail*. 2017; Feb; 19 (2): 167-76. doi: 10.1002/ehfj.656.
16. Gubareva IV. Arterial hypertension and chronic heart failure: neurohumoral, hemodynamic predictors of cardiac remodeling and the formation of diastolic dysfunction. *Автореф. диссер. д.м.н.*, 2016; 47 с.). (Губарева И.В. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: нейрогуморальные, гемодинамические предикторы ремоделирования сердца и формирования диастолической дисфункции. Автореф. диссер. д.м.н. 2016; 47 с.).
17. Fukui M, Tsujino T, Hirotsu S, et al. Changes in brain natriuretic peptide in chronic heart failure patients treated with long-acting versus short-acting loop diuretics: J-MELODIC subanalysis. *Heart Vessels*. 2017; Jan 19. doi: 10.1007/s00380-017-0945-z.
18. Fukuda H, Suwa H, Nakano A, et al. Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Sci Rep*. 2016 Nov 15; 6: 37073. doi: 10.1038/srep37073.
19. Shiroto H, Tomita H, Hagii J, et al. Impact of Atrial Natriuretic Peptide Value for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov 18. pii: S1052-3057(16)30405-0. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.016.
20. Okamoto A, Nojiri T, Konishi K, et al. Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice ANP for pulmonary fibrosis *Respir Res*. 2017; 18: 1. doi: 10.1186/s12931-016-0492-7.
21. Del Ry S, Passino C, Emdin M, Giannessi D. C-type natriuretic peptide and heart failure. *Pharmacol Res*. 2006 Nov; 54 (5): 326-33. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.06.011.
22. Namdari M, Eatemadi A, Negahdari B. Natriuretic peptides and their therapeutic potential in heart failure treatment: An updated review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016; Sep 30; 62 (11): 1-7.
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
24. Kohlmeier J, Bramlage P. Early improvement of symptoms using LCZ696 in a patient with systolic heart failure and a reduced ejection fraction: a case report. *Perfusion*. 2016, Vol. 31 (8) 699-702. DOI: 10.1177/0267659116660608.
25. Scollan KF, Bulmer BJ, Sisson DD. Validation of a commercially available enzyme immunoassay for measurement of plasma antidiuretic hormone concentration in healthy dogs and assessment of plasma antidiuretic hormone concentration in dogs with congestive heart failure. *Am J Vet Res*. 2013; Sep; 74 (9): 1206-11. doi: 10.2460/ajvr.74.9.1206.
26. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, et al. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213 (4): 778-94. doi: 10.1111/apha.12447.
27. Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaâ YuA, et al. Effect of 12-month therapy with perindopril A on the structural and functional state of the microcirculatory bed in patients with chronic heart failure. *Cardiologia* 2015; 12: 5-10. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., и др. Влияние 12-месячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2015; 12: 5-10). DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.5-10.
28. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol*. 2017 Jan; 58 (1): R33-R57. DOI: 10.1530/JME-15-0318.

## ВАЗОСПАЗМ КАК ПРИЧИНА ИНФАРКТА МИОКАРДА 2 ТИПА. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА ЗА РАМКАМИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Лысенко М. А.<sup>1,2</sup>, Ванюков А. Е.<sup>1</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1,2</sup>, Суворов А. Ю.<sup>1,2</sup>, Самсонова И. В.<sup>1</sup>, Ковалевская Е. А.<sup>1,2</sup>

В представленном обзоре представлены современные данные о причинах развития инфаркта миокарда 2 типа и особенностях его диагностики и течения у пациентов с вазоспастической стенокардией. Актуальность данной проблемы в том, что данные о стратегии ведения таких пациентов крайне незначительны и не всегда совпадают с позициями клинических рекомендаций. Отсутствуют общепринятые принципы долгосрочного ведения таких пациентов. Выбор стратегии ведения (медикаментозная терапия и ее характер, реваскуляризация спазмированного участка, профилактика осложнений и повторного инфаркта) представляет большое поле для дискуссии. Приведенный в обзоре клинический случай наглядно иллюстрирует некоторые вышеуказанные вопросы с позиций реальной клинической практики.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 93–98**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-93-98>

**Ключевые слова:** вазоспастическая стенокардия, инфаркт миокарда 2 типа, биоабсорбируемые стенты, молодой возраст, желудочковая тахикардия.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Лысенко М. А. — д.м.н., главный врач, профессор кафедры общей терапии ФДПО, Ванюков А. Е. — зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, рентгенэндоваскулярный хирург, Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО, врач-кардиолог, Суворов А. Ю.\* — к.м.н., ассистент кафедры общей терапии ФДПО, врач отделения функциональной диагностики, Самсонова И. В. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Ковалевская Е. А. — зав. 2-м кардиологическим отделением.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОР — относительный риск, ПНА — передняя нисходящая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.07.2017

Рецензия получена 04.09.2017

Принята к публикации 08.09.2017

## VASOSPASM AS A CAUSE OF TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION. TACTICS OUTSIDE THE GUIDELINES

Lysenko M. A.<sup>1,2</sup>, Vanyukov A. E.<sup>1</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1,2</sup>, Suvorov A. Yu.<sup>1,2</sup>, Samsonova I. V.<sup>1</sup>, Kovalevskaya E. A.<sup>1,2</sup>

The review is focused on the recent data on the causes of type 2 myocardial infarction and specifics of its diagnostics and management in patients with vasospastic angina. Significance of the problem is based upon the fact that strategies of this sort of patients management are lacking and usually do not fit guidelines. There is absence of agreed principals of long term management of such patients. The selection of strategy (medication therapy, revascularization of the spastic region, prevention of complications and another infarction) is disputable. The case provided, illustrating some of the listed issues from a real practice point of view.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 93–98**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-93-98>

**Key words:** vasospastic angina, type 2 myocardial infarction, bioabsorbable stents, young age, ventricular tachycardia.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 52 of the Department of Health, Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Согласно третьему универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ), имеется несколько различных механизмов развития некроза кардиомиоцитов [1]. ИМ 1 типа обусловлен атеротромбозом, типы 4 и 5 связаны с проведением различного рода медицинских манипуляций (чрескожных коронарных вмешательств и коронарного шунтирования). ИМ 3 типа диагностируют у внезапно умерших пациентов при невозможности получения данных о повышении кардиоспецифических ферментов и при наличии предшествующей картины поражения миокарда [1]. Наиболее широким представляется определение ИМ 2 типа, объединившее различные патогенетические механизмы развития некроза кардиомиоцитов, такие как коронарный вазоспазм, эндотелиальная дисфункция, метаболические нарушения и иные причины. Единый механизм, за счет которого все эти

состояния приводят к ИМ 2 типа — критическое снижение перфузии [1, 2].

Какие заболевания наиболее часто приводят к развитию ИМ 2 типа? Данный тип ИМ может быть обусловлен целым рядом различных состояний и заболеваний, таких как сепсис и септический шок, тяжелая дыхательная недостаточность, тахи- и брадиаритмии, коронароспазм, поражение аортального клапана, васкулит и коронарит, миокардит, травма сердца, тяжелая почечная недостаточность, анемия и некоторые другие. В результате течения вышеуказанных заболеваний создается гемодинамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и объемом перфузии [1]. Такой дисбаланс может быть обусловлен механическими причинами, как при вазоспазме, а может носить относительный характер, как, например, при тахикардиях, когда потребность

миокарда в кислороде значительно превышает перфузионный объем.

Диагностические и терапевтические подходы при ИМ 2 типа в значительной степени зависят от причины, которая привела к нему, а также от портрета самого пациента. По данным Stein GY, et al., в израильском исследовании ACSIS среди пациентов с инфарктом миокарда ( $n=2818$ ) частота ИМ 2 типа составила 4,5%, а тремя основными причинами его развития стали анемия (31%), сепсис (24%) и различные аритмии (17%) [3]. Авторы отмечают, что пациенты с ИМ 2 типа являлись преимущественно женщинами (43,3% и 22,3%,  $p<0,0001$ ), были достоверно старше (средний возраст  $75,6\pm 12$  и  $63,8\pm 13$  лет,  $p<0,0001$ ), имели более высокий риск по GRACE (средний балл  $150\pm 32$  и  $110\pm 35$ ,  $p<0,0001$ ), но при этом интервенционные вмешательства в этой группе выполнялись достоверно реже (36% и 89%,  $p<0,0001$ ), а смертность в течение 1 года была значительно выше (23,9% и 8,6%,  $p<0,0001$ ) [3]. По данным Mihatov N, et al., частота ИМ 2 типа в различных ретроспективных исследованиях колебалась от 2 до 30%, пациенты были преимущественно женщинами старше 75 лет и имели более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ) [4].

Несмотря на различную этиологию, основной целью терапии при ИМ 2 типа является восстановление адекватной перфузии [5]. В то же время, в реальной клинической практике выполнение диагностических и терапевтических алгоритмов у пациентов с ИМ 2 типа происходит далеко не всегда. В исследовании López-Suenca A, et al. при сравнении тактики ведения пациентов с ИМ 1 и 2 типов было отмечено, что пациентам с ИМ 2 типа достоверно реже проводилась коронарная ангиография (КАГ) (39% при ИМ 2 типа и 88% при ИМ 1 типа,  $p<0,001$ ), при выписке из стационара пациентам с ИМ 2 типа достоверно реже назначались бета-блокаторы (78% и 93%,  $p<0,001$ ), и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (48% и 66%,  $p<0,001$ ), статины (83% и 96%,  $p<0,001$ ), ацетилсалициловая кислота (65% и 97%,  $p<0,001$ ) [6]. Основными причинами развития ИМ 2 типа в этом исследовании стали тахикардия (36,7%), аортальный стеноз (14,5%) и тяжелая сердечная недостаточность (13,7%) [6].

В то же время, причина снижения перфузии не всегда позволяет оперировать уже готовыми алгоритмами клинических рекомендаций как в плане диагностики, так и при выборе тактики лечения. Одной из ярких иллюстраций такой ситуации является вазоспастическая стенокардия.

Возможные причины развития вазоспастической стенокардии кроются в снижении секреции оксида азота эндотелием, на фоне чего повышается чувствительность клеток мышечной оболочки к катехоламинам и серотонину. Воздействие этих агентов приво-

дит к гиперэргическому ответу в виде повышения сократительной активности актина и миозина [7]. Пациенты, страдающие вазоспастической стенокардией, могут быть более молодого или среднего возраста, без традиционных факторов риска, коронарного анамнеза и с отсутствием стенотического поражения коронарных артерий [8].

Развитие тяжелого спазма может привести к критическому снижению перфузии и развитию необратимого повреждения миокарда с развитием ИМ 2 типа. Matsue Y, et al. из Kameda Medical Center в 2005-2013 гг. провели небольшое исследование с пациентами с вазоспастической стенокардией и развившимся ИМ ( $n=171$ ), при этом ИМ 2 типа диагностирован у 24,6% пациентов [9]. Сравнительный анализ не показал различий у пациентов с 1-м и 2-м типами ИМ по полу, наличию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), факторов их риска и ангиографической картине, однако пациенты с ИМ 2 типа были достоверно моложе (средний возраст  $60,0\pm 14,6$  и  $64,8\pm 12,8$  лет,  $p=0,043$ ). Медиана наблюдения составила 4,4 года, не было отмечено различий по общей смертности от всех причин (логранк,  $p=0,16$ ), но наличие ИМ 2 типа увеличивало риск наступления комбинированной конечной точки (смертность от всех причин и новый нефатальный ИМ), относительный риск (ОР) = 3,36 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,48-7,62,  $p=0,02$ ) [9].

Особенности пациентов с вазоспастической стенокардией были представлены в исследовании Lee DH, et al. [10]. В исследование было включено 986 пациентов, первичной конечной точкой являлись основные нежелательные сердечно-сосудистые события, требующие госпитализации. Медиана возраста пациентов составила 56 лет (49-63 года), большинство (85,0%) являлись мужчинами, обращает внимание низкая распространенность ФР ССЗ, таких как курение (28,3%), сахарный диабет 2 типа (23,3%), наличие артериальной гипертензией (38,8%), 3,2% пациентов ранее переносили ИМ. Большинство пациентов имели сохранную ФВ при эхокардиографии (медиана 65% (60-68%)). У пациентов отмечалась своеобразная ангиографическая картина: у 56,4% пациентов был выявлен изолированный стеноз коронарных артерий до 30%, у 16,0% — значимый стеноз 50-70%. При проведении провокационного теста с эргоновином локальный спазм отмечался у подавляющего большинства пациентов (70,3%), многосудистый спазм — у 8,0%. У 55,2% пациентов во время провокационного теста отмечалась элевация сегмента ST [10]. Сердечно-сосудистые события наблюдались у 19,4% пациентов, из которых у 86,4% развился затяжной ангинозный приступ, потребовавший повторной госпитализации, у 8,4% развился ИМ, еще у 6,8% пациентов состоялась внезапная сердечная смерть. Реваскуляризация потребовалась у 14,1% пациентов [10].

Развитие ИМ у пациентов с вазоспастической стенокардией сопряжено с более высокими сердечно-сосудистыми рисками. Отдаленные исходы ИМ на фоне коронарспазма изучались в исследовании Cho, et al. (n=81). Было отмечено, что у пациентов с развившимся ИМ на фоне вазоспазма достоверно выше риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, ОР =1,75 (95% ДИ 1,11-2,76, p=0,016) и повторного ИМ, ОР =2,43 (95% ДИ 1,09-5,40, p=0,03) по сравнению с пациентами без ИМ.

Каковы же современные подходы в терапии вазоспастической стенокардии? Современные европейские и американские клинические рекомендации рассматривают нитраты и блокаторы кальциевых каналов в качестве препаратов выбора, однако подчеркивают, что около 10% пациентов могут быть рефрактерны к такой терапии [8, 11].

Другой важной проблемой у пациентов с вазоспастической стенокардией является профилактика жизнеугрожающих аритмий. По данным Inamura Y, et al., риск развития таких аритмий относительно невелик и не превышает 10% [12], а одним из способов их профилактики является имплантация кардиовертера-дефибриллятора [13].

Казалось бы, перспективным методом предотвращения локального спазма и снижения риска развития аритмий и ИМ 2 типа у таких пациентов может быть имплантация стента. Однако на сегодня известно об очень небольшом количестве исследований, посвященных данной тематике. Рекомендации не рассматривают реваскуляризацию в качестве метода выбора при рефрактерной вазоспастической стенокардии, ссылаясь на отсутствие крупных продолжительных исследований [8, 11]. Локальные рекомендации в популяциях с более высокой долей пациентов с вазоспастической стенокардией, например, Японии, регламентируют проведение реваскуляризации при наличии сопутствующего тяжелого гемодинамически значимого стеноза (класс рекомендаций IIa) [7].

В то же время, реальная клиническая практика диктует необходимость взвешенного подхода к рискам неблагоприятного исхода у каждого конкретного пациента, когда проведение ангиопластики позволяет спасти пациента, перенесшего ИМ 2 типа и рефрактерного к стандартной терапии вазоспастической стенокардии.

#### Описание клинического случая

Пациент Д., 39 лет, поступил в стационар в связи с возникновением впервые в жизни жгучих болей за грудиной с иррадиацией в ключицы, плечи, локти, и проходящие самостоятельно в течение 3-5 минут. Боли возникали в течение последних 4 дней в ночное время и предутренние часы, а также спустя несколько минут после курения (пациент курит около 20 лет в среднем по пачке сигарет в день, индекс пачка/лет =20). Связи болей с физической нагрузкой не отме-

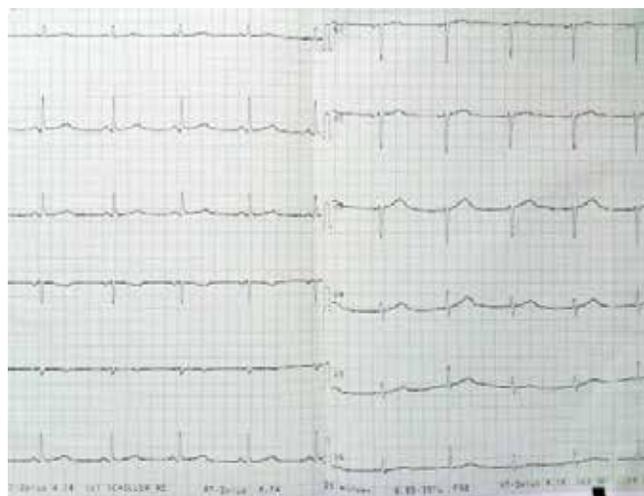


Рис. 1. ЭКГ пациента вне приступа.

чалось. Пациент не имел каких-либо сопутствующих заболеваний, наследственность не отягощена.

На момент госпитализации состояние удовлетворительное, стабильное. Объективно: в сознании, контактен, ориентирован. Кожный покров нормальной окраски и влажности. Индекс массы тела 23,5 кг/м<sup>2</sup>. Аускультативно в легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания около 16 в минуту. Физиологическая акцентуация тонов сохранена, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Артериальное давление 110 на 70 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в пределах 55-65 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

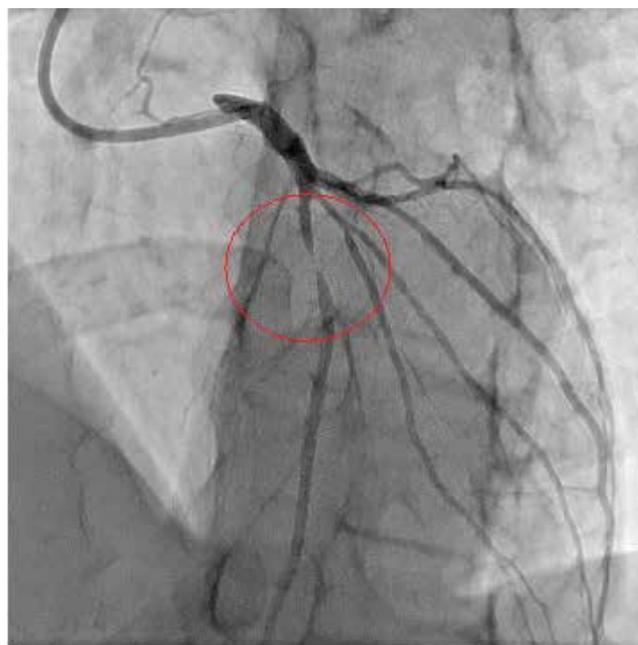
**Данные лабораторных обследований.** Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи — без патологии. Уровень глюкозы 5,44 ммоль/л, общего холестерина 5,2 ммоль/л, триглицеридов 1,1 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности 1,8 ммоль/л. Тропонин I <10 нг/л. Коагулограмма: фибриноген 3,38 г/л, АЧТВ 32,4 сек, D-димер 79,0 нг/мл, МНО 1,05, протромбиновое время 13,7 сек.

**Данные инструментального обследования.** При рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных или очаговых изменений не выявлено. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм, ЧСС 58 в минуту, электрическая ось не отклонена, очаговых изменений не выявлено (рис. 1). При эхокардиографии (Эхо-КГ) фракция выброса (ФВ) составила 59% (Simpson), зон нарушения локальной сократимости не визуализировалось.

Предварительный диагноз пациента — вазоспастическая стенокардия. Проводилось холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ), во время которого пациент обнаружен в состоянии клинической смерти. После успешных реанимационных мероприятий экстренно проведена ангиография. При КАГ выявлен



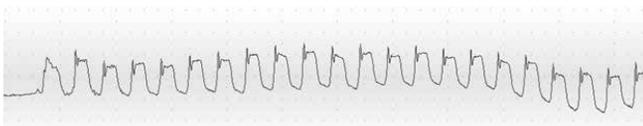
**Рис. 2.** Первая ангиограмма пациента. На границе проксимальной и средней трети передней нисходящей артерии стеноз до 55%.



**Рис. 6.** Ангиограмма пациента во время развития вазоспазма: на границе проксимальной и средней трети ПНА стеноз до 95%.



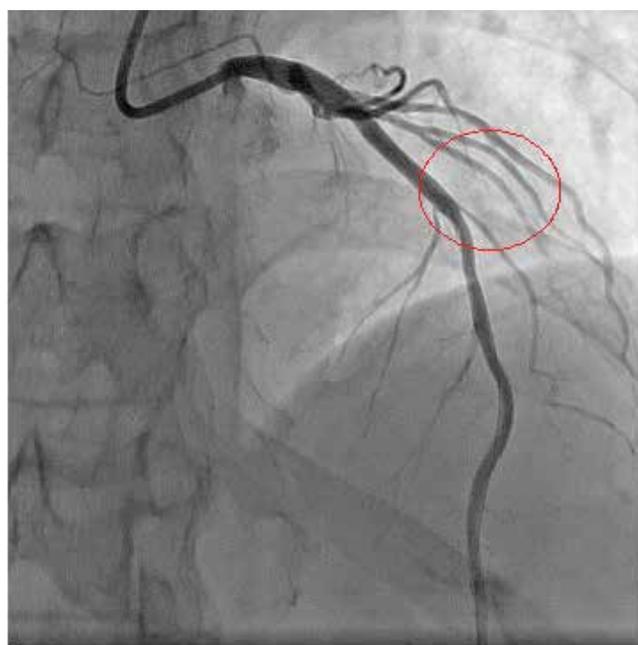
**Рис. 3.** Преходящий подъем ST по ХМ-ЭКГ во время болевого приступа.



**Рис. 4.** Пароксизм желудочковой тахикардии по ХМ-ЭКГ во время болевого приступа.



**Рис. 5.** Развитие фибрилляции желудочков на фоне преходящего подъема сегмента ST.



**Рис. 7.** Ангиограмма пациента после установки стента. Достигнут кровоток TIMI III.

изолированный гемодинамически незначимый стеноз средней трети передней нисходящей артерии (ПНА) 55%, на момент исследования — кровоток TIMI III (рис. 2).

Ретроспективно при расшифровке ХМ-ЭКГ отмечен неоднократный преходящий подъем сегмента ST, в том числе 2 эпизода с исходом в неустойчивую желудочковую тахикардию, по записям дневника

пациента данные эпизоды зафиксированы во время курения, вне физических нагрузок. В момент клинической смерти — аналогичный затянувшийся эпизод элевации ST с исходом в фибрилляцию желудочков (рис. 3-5).

Выявленные по ХМ-ЭКГ эпизоды элевации ST с фибрилляцией желудочков, развитием клинической смерти и подъем уровня тропонина до 1100 нг/л

(норма до 23 нг/л) были расценены, как состоявшийся ИМ 2 типа на фоне преходящего вазоспазма.

Пациенту назначена терапия: амлодипин, амиодарон, ацетилсалициловая кислота. Несмотря на лечение, жалобы сохранялись, при контрольном ХМ-ЭКГ сохранялся преходящий подъем ST с развитием пароксизмов желудочковой тахикардии.

В связи с отсутствием эффекта от терапии, высоким риском развития очередного критического снижения перфузии, сохраняющимися жизнеугрожающими нарушениями ритма было решено выполнить контрольную ангиографию с выполнением провокационного теста с ацетилхолином. Во время проведения ангиографии (до выполнения теста) отмечено развитие спонтанного вазоспазма в месте стенозирования ПНА с сужением средней трети до 95%, при этом по кардиомонитору фиксировался преходящий подъем сегмента ST. Пациенту была экстренно выполнена имплантация биоабсорбируемого стента Absorb в место стенозирования ПНА, отмечено купирование вазоспазма и регресс сегмента ST на изолинию (рис. 6, 7).

За время дальнейшего нахождения в стационаре болевой синдром не рецидивировал, элевации ST и нарушений ритма при контрольных ХМ-ЭКГ не регистрировалось. При контрольной Эхо-КГ в динамике отмечено отсутствие зон локального гипокинеза, сохранная сократительная способность левого желудочка с ФВ 65%.

Реваскуляризация у данного пациента стала попыткой преодоления развития критического снижения перфузии на фоне вазоспазма в суженном участке ПНА. Возможность установки кардиовертера-дефибриллятора у данного пациента обсуждалась в рамках купирования жизнеугрожающих нарушений ритма, однако данная мера не повлияла бы на риск развития очередного вазоспазма и последующего ИМ 2 типа.

Выбор в пользу биоабсорбируемого стента был продиктован, с одной стороны, молодым возрастом пациента, с другой — отсутствием крупных исследований по исходам после реваскуляризации у пациентов с вазоспастической стенокардией.

Пациенту был выставлен диагноз:

**Основной:** ИБС. Вазоспастическая стенокардия. Стеноз передней нисходящей артерии (55%). Коронароангиография от 04.02.2017. Ангиопластика и стентирование средней трети передней нисходящей артерии стентом Absorb от 10.02.2017.

**Осложнения:** Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Эпизод фибрилляции желудочков, купированный ЭИТ от 04.02.2017. Инфаркт миокарда 2 типа на фоне вазоспазма от 04.02.2017. Реанимационные мероприятия, искусственная вентиляция легких от 04.02.2017.

Пациент был выписан с рекомендациями приема амлодипина, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, аторвастатина. Через 1 год рекомендована контрольная ангиография для оценки состояния стента.

### Обсуждение

Понятие об ИМ 2 типа объединило в себе разнообразные заболевания и состояния, в процессе которых нарушается баланс между потребностью миокарда в кислороде и адекватной перфузией. На данный момент основным способом предотвращения развития ИМ 2 типа или снижением риска повторного ИМ является создание условий для адекватной гемодинамики и устранение причин, приводящих к критическому снижению перфузии. ИМ 2 типа не так изучен, как ИМ 1 типа, для которого уже много лет существуют рекомендации по диагностике и терапии, описаны многочисленные факторы риска и профилактические подходы [14, 15].

Терапевтические мероприятия, направленные на снижение риска повторного ИМ 2 типа, далеко не всегда регламентированы клиническими рекомендациями, как видно на примере с вазоспастической стенокардией. В данном примере у молодого пациента, не имеющего предшествующего анамнеза ССЗ, большого количества факторов риска, вазоспазм явился причиной развития ИМ 2 типа с одной стороны, и грозных осложнений в виде желудочковых аритмий с другой.

Диагноз ИМ 2 типа был выставлен на основании развития клинической смерти со значительным подъемом уровня тропонина и с последующим подтвержденным вазоспазмом без наличия тромботической окклюзии коронарного русла. Эти феномены соответствовали механическому перекрытию кровотока коронароспазмом, что удалось наблюдать ангиографически.

Попытка повлиять на вазоспазм с помощью медикаментозной терапии эффекта не оказала, и дальнейшая диагностическая тактика предусматривала проведение провокационного теста с вазопрессором для определения бассейна и характера спазма (локальный, мультифокальный). При повторной ангиографии участок спазмирования до 90% наблюдался как раз в месте гемодинамически незначимого стеноза ПНА даже без введения вазопрессоров.

Имеющиеся рекомендации не комментируют ситуацию относительно пациентов с рефрактерной вазоспастической стенокардией [8, 11]. С учетом отсутствия эффекта от медикаментозной терапии тактическим ходом стало механическое предотвращение спазмирования ПНА в виде стентирования, хотя перспективы данной тактики неизвестны. Выбор биоабсорбируемого стента в большей степени связан с отсутствием гемодинамически значимого стеноза,

с дальнейшей возможностью подбора эффективной медикаментозной терапии и отсутствием результатов крупных исследований по отдаленным исходам у аналогичных пациентов. В то же время, стентирование потребовало долговременного назначения пациенту двойной антитромбоцитарной терапии, наличие атеросклеротической бляшки — статинов.

Таким образом, несмотря на отсутствие четких рекомендаций по ведению пациентов с рефрактерной вазоспастической стенокардией, в данном случае клиническая картина потребовала выбора тактики более “агрессивного” инвазивного вмешательства, что позволило достигнуть положительного результата.

### Литература

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2012; 33 (20): 2551-67.
2. Jaffe AS. Vasospasm and Type 2 AMI? 2015; 128 (4): 329-30.
3. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, et al. Type-II myocardial infarction-patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. Public Library of Science. 2014; 9 (1): e84285.
4. Mihatov N, Januzzi JL, Gaggin HK. Type 2 myocardial infarction due to supply-demand mismatch. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; pii: S1050-1738(17)30042-7.
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267-315.
6. López-Cuenca A, Gómez-Molina M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J Geriatr Cardiol*. Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital; 2016; 13 (1): 15-22.
7. Nagayoshi Y, Kawano H, Kojima S, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. The Japanese Circulation Society; 2014; 78 (11): 2779-801.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 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; 34 (38): 2949-3003.
9. Matsue Y, Yoshida K, Hoshino M, et al. Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Vasospastic Angina. *Am J Med*. 2015; 128 (4): 389-95.
10. Lee DH, Park TK, Seong CS, et al. Gender differences in long-term clinical outcomes and prognostic factors in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*. 2017; pii: S0167-5273(16)34651-4.
11. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (18): 1929-49.
12. Inamura Y, Nishizaki M, Shimizu M, et al. Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*. 2015; 196: 7-13.
13. Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, et al. Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (10): 908-13.
14. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2569-619.
15. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267-315.

## ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Председатели рабочей группы:** Шляхто Е. В., Шестакова М. В.

**Рабочая группа:** Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Гринева Е. Н., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Ежов М. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г.

**Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 99–103**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-99-103>

Принята к публикации 29.09.2017

## THE POSSIBILITY OF REDUCING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

**Chairmen:** Shlyakhto E. V., Shestakova M. V.

**Task Force:** Babenko A. Yu., Barbarash O. L., Grineva E. N., Drapkina O. M., Dupljakov D. V., Ezhov M. V., Karpov Yu. A., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G.

**Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 99–103**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-99-103>

Пандемия неинфекционных заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современного общества и медицины. Возглавляют этот печальный список сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) типа 2 (СД 2) с сотнями миллионов больных, число которых постоянно и неуклонно растет. В 2016г общее число больных СД в мире превысило 422 млн человек [1], т.е. СД 2 болеет каждый 11-й человек. В Российской Федерации (РФ) СД страдают около 4,5 млн человек (около 2,8% населения страны) [2], из которых более 90% имеют СД 2 и 89% избыточную массу тела или ожирение. В реальности эти цифры еще больше так как по данным эпидемиологического исследования NATION проведенного ФГБУ Эндокринологический научный центр за период 2013-2015гг, истинная распространенность СД 2 типа составляет 5,4% [32].

Наличие ССЗ или СД 2 в отдельности значительно снижает качество жизни пациента, приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности, а сочетание ССЗ и СД 2 ставит больного на грань катастрофы. При этом подавляющее большинство пациентов с СД 2 (75-80%) умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3, 4]. СД является независимым фактором риска ССЗ, и самые опасные последствия неконтролируемой гликемии это быстро развивающиеся и стремительно прогрессирующие ССО. Наличие СД 2 повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2-4 раза, острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, мозговых инсультов в 4-7 раз [5-7]. В возрасте старше 40 лет у 40-50% больных СД 2 уже имеется как минимум одно ССЗ. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 уже страдают ИБС, а в популяции больных СД 270-80%

имеют ИБС [8]. ИБС у пациентов с СД 2 развивается одинаково часто у мужчин и у женщин независимо от возраста, часто протекает бессимптомно, характеризуется диффузным поражением коронарных артерий, повышением риска смерти в 2-3 раза при развитии острого коронарного синдрома за счет нарушений ритма сердца и внезапной смерти [7, 9], а после чрескожного коронарного вмешательства имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Поэтому типичным сценарием для больного является развитие СД 2 как нарушения углеводного обмена, а окончание как смерть от ССЗ. ССЗ и СД 2 — это две стороны одной медали, они не отделимы друг от друга. Основная роль в патогенезе раннего развития тяжелых ССО и смерти от них при СД 2 принадлежит гипергликемии и ее метаболическим эффектам. Снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,9% у лиц с впервые выявленным СД 2 приводило к снижению риска фатального инфаркта миокарда на 18% [10]. Поэтому для эффективного лечения пациентов с ССЗ и СД 2, снижения риска ранней инвалидизации и смертности необходим системный подход и совместная работа врачей кардиологов, эндокринологов и терапевтов. В связи с этим, Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2013г объединили усилия в работе над Рекомендациями по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [11].

Лечение пациентов с СД 2 должно преследовать 2 основные цели, неразрывно связанные между собой — достижение адекватного контроля гликемии, липидов крови, артериального давления (АД) и снижение риска ССО. Возможности хорошего контроля гликемии, особенно при использовании

Таблица 1

## Снижение риска ССО в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2

Группа ССП	РКИ	Дизайн	Результат
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	EXAMINE	Алоглиптин против плацебо n=5,400	Нейтральный (2013)
	SAVOR-TIMI 53	Саксаглиптин против плацебо n=16,500	Нейтральный (2013)
	TECOS	Ситаглиптин против плацебо n=14,671	Нейтральный (2015)
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	ELIXA	Ликсисенатид против плацебо n=6,068	Нейтральный (2015)
	LEADER	Лираглутид против плацебо n=9,340	Положительный (2016)
	SUSTAIN 6	Семаглутид против плацебо n=3,297	Положительный (2016)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин против плацебо n=7,300	Положительный (2015)
	CANVAS	Канаглифлозин против плацебо n=4,300	Положительный (2017)
	DECLARE	Дапаглифлозин против плацебо n=17,000	Результаты ожидаются (2019)

“старых” препаратов, у пациентов с СД 2 ограничены ухудшающейся функцией  $\beta$ -клеток с постепенным снижением гликемического контроля, что часто приводит к осложнениям [12-16]. Достижение хорошего гликемического контроля при интенсивном использовании доступных “старых” препаратов вместе с ранним назначением инсулинотерапии, не позволяет достичь снижения риска ССО [17] и связано с большой частотой таких нежелательных побочных эффектов, как увеличение массы тела и риска гипогликемии [14, 15, 18], которые в свою очередь опасны развитием когнитивной дисфункции и провокацией острых сердечно-сосудистых событий. Очевидно, что успешность лечения СД 2 это не просто коррекция гипергликемии, но и обязательное сведение к минимуму риска гипогликемий, снижение массы тела, значимое уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время только в двух больших рандомизированных клинических исследованиях удалось показать снижение риска ССО на фоне сахароснижающей терапии (табл. 1).

Приоритетом при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с СД 2 с учетом максимального снижения риска ССО должна быть эффективность сахароснижающего действия препаратов в сочетании с безопасностью для пациентов (как краткосрочной, так и отдаленной) и способностью снижать риск ССЗ.

Такое решение проблемы лечения пациентов с ССЗ и СД 2 возможно лишь при стимуляции секреции инсулина “по потребности”, т.е. препараты должны стимулировать секрецию инсулина только при гипергликемии и прекращать его стимуляцию при нормогликемии, что позволит избежать гипогли-

кемий и связанных с ними осложнений. Такие препараты были созданы и доказали свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях с большим числом пациентов. Они относятся к группе инкретинов. Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Наиболее важным инкретином человека является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). ГПП-1 оказывает множественное влияние на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Самое важное, что инсулинотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер, т.е. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня (приблизительно до 4,5 ммоль/л), инсулиностимулирующий эффект ГПП-1 исчезает. В исследованиях доказано, что ГПП-1 воздействует на массу  $\beta$ -клеток, стимулируя их пролиферацию и неогенез и блокируя апоптоз, снижает секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, влияет на чувство насыщения, снижает количество потребляемой пищи и скорость опорожнения желудка, уменьшает массу тела, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако нативный ГПП-1 имеет небольшую терапевтическую ценность в связи с его быстрым разрушением ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4). Лираглутид (Виктоза<sup>®</sup>, Ново Нордиск, 1,2 мг и 1,8 мг) стал первым аналогом человеческого ГПП-1, имеющим 97% аминокислотную гомологичность с нативным, т.е. природным человеческим

Таблица 2

**Основные результаты исследования лираглутида 1,2-1,8 мг LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)**

- Лираглутид (Виктоза®, лираглутид 1,2 мг и 1,8 мг) гипогликемическое средство, аналог глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)
- Лечение лираглутидом (препарат Виктоза®) у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском снижает [24]:
  - на **13% риск комбинированного сердечно-сосудистого исхода** (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)
  - на **22% смертность от ССЗ**
  - на **15% общую смертность**
- У пациентов с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ и СД 2:
  - Лечение аГПП-1 Виктоза® приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности
  - Лечение аГПП-1 лираглутидом следует начинать как можно раньше
- Исследования по оценке влияния на сердечно-сосудистый риск других препаратов этого класса не закончены

ГПП-1 и длительностью действия 24 ч при однократном подкожном введении, зарегистрированным в РФ 31 мая 2010г для лечения СД 2. За прошедшее с момента регистрации лираглутида время он стал одним из трех (метформин, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4) препаратов первого выбора уже на старте лечения пациентов с СД 2, т.к. отвечает всем требованиям, предъявляемым в настоящее время к сахароснижающим препаратам, с точки зрения эффективности, безопасности и снижения риска ССО. Виктоза® значительно снижает уровень всех показателей гликемического контроля при одновременном снижении риска развития гипогликемических эпизодов, уменьшает массу тела в основном за счет висцерального жира, вызывает снижение АД.

Адекватный контроль гликемии важен, но недостаточен для снижения риска развития ССО у пациентов с СД 2, поэтому необходимы комплексные патогенетические стратегии лечения [11], использование препаратов, обладающих множественными плеотропными эффектами. Только для лираглутида, помимо эффективного контроля углеводного обмена (снижения уровня  $HbA_{1c}$ , глюкозы крови натощак и постпрандиальной глюкозы), установлены множественные плеотропные эффекты, включающие значимое снижение массы тела в основном за счет висцерального жира, повышенного АД, положительное влияние на липидный спектр крови, и нефропротективное действие [19-24]. С целью оценки долгосрочных эффектов лираглутида в отношении сердечно-сосудистых исходов и прочих клинически значимых событий, согласно требованиям FDA, в 2010г было начато исследование LEADER® (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [24]. Исследование проводилось в 410 центрах, расположенных в 32 странах, включая Россию. Было рандомизировано 9340 пациентов с СД2, более 80% из них уже имели сердечно-сосудистую патологию: инсульт, инфаркт, тромбоэмболию легочной артерии, тяжелый стеноз периферических артерий, реваскуляризацию, хроническую сердечную недостаточность, либо хроническую болезнь почек 3А стадии и выше. Около 20% пациентов были старше 60 лет и имели множественные факторы риска развития ССЗ. Средний возраст пациентов составил 64 года, длительность СД 2 типа около 13 лет. На момент включения пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию. Медиана продолжительности наблюдения составила 3,8 года [24].

В исследовании LEADER® показано, что применение лираглутида в дозе 1,8 мг (препарат Виктоза®) достоверно снижает риск наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 13%, смертность от ССЗ на 22% и общую смертность на 15% у пациен-

тов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [24]. Наибольшее снижение риска развития сердечно-сосудистого события наблюдалось у скомпрометированных пациентов, ранее перенесших сердечно-сосудистое событие, а также у пациентов с хронической болезнью почек 3А стадии и выше. Важно особо отметить, что в исследовании LEADER® по всем основным компонентам комбинированного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) наблюдалась однонаправленная последовательность снижения рисков развития компонентов первичного исхода. Не было повышения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (табл. 2).

Непосредственно с момента опубликования результатов исследования LEADER® ведущие международные медицинские сообщества начали вносить дополнения в свои клинические рекомендации по лечению пациентов с СД 2 с подтвержденными ССЗ. Так, уже в июле 2016г результаты исследования LEADER® были внесены в Итальянские рекомендации по лечению пациентов с СД 2 [25], в сентябре 2016г подобные дополнения были сделаны в национальных рекомендациях Швейцарии [26] и Норвегии [27], в ноябре 2016г диабетические ассоциации Канады [28] и Германии [29] внесли данные по сердечно-сосудистой безопасности и эффективности лираглутида и, наконец, в январе 2017г. Американской диабетологической ассоциацией были опубликованы обновленные рекомендации по лечению пациентов с СД 2: “В исследовании LEADER® доказано снижение риска развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на 13% при терапии лираглутидом, в сравнении с плацебо. Будут ли другие ГПП-1 обладать подобным эффектом на снижение рисков ССЗ, пока не известно. Из всей группы агонистов

рецепторов ГПП-1 только для лираглутида отмечено преимущество в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ” [30].

27 июля 2017г Европейское медицинское агентство (ЕМА) утвердила расширение показаний для препарата Виктоза® (лираглутид), в которых отражается как улучшение показателей углеводного обмена, так и снижение сердечно-сосудистого риска в качестве важнейших целей лечения СД 2. Европейской комиссией отмечается, что препарат Виктоза® (лираглутид) — единственный препарат ГПП-1 с доказанным снижением риска сердечно-сосудистых событий у людей с СД 2, перенесших сердечно-сосудистые события.

25 августа 2017г препарат Виктоза® (лираглутид) был одобрен FDA, получив новое показание — снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ.

В феврале 2017г был проведен Российский национальный Совет Экспертов, включающий экспертов-специалистов в области эндокринологии, кардиологии, клинической фармакологии, и фармакоэкономики, где данные исследования LEADER® были всесторонне рассмотрены, обсуждено их влияние на результаты лечения пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Информация о результатах исследования рекомендована к широкому распространению среди врачебного сообщества.

Согласно принятому на Совете Экспертов решению, информация о снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД 2 и подтвержденными атеросклеротическими ССЗ при применении препарата Виктоза® (лираглутид) была внесена в Национальные эндокринологические клинические рекомендации 2017г “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”, под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова [31].

В I квартале 2018г в инструкции по применению лекарственного препарата Виктоза® ожидается появление нового показания к применению: “Профилактика сердечно-сосудистых осложнений: препарат Виктоза® показан для профилактики серьезных

нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, в качестве дополнения к стандартному лечению”. Следует особо отметить, что препарат лираглутид (Виктоза®) является на настоящий момент единственным аналогом человеческого ГПП-1 (с гомологичностью к человеческому ГПП-197%), в отношении которого доказано снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2 и подтвержденными ССЗ.

Настоящий Консенсус необходим для привлечения внимания врачей всех специальностей к проблемам лечения пациентов с СД 2 и ССЗ. Выбор препаратов для сахароснижающей терапии должен определяться эффективностью, безопасностью и возможностью снижать общую и сердечно-сосудистую смертность и риск ССО с учетом индивидуальных характеристик пациента. Достижение контроля гликемии с помощью препаратов, не позволяющих уменьшить вес пациента, достигнуть целевого уровня АД и доказано снизить риск ССО, принесет определенную пользу. Но конечной целью лечения любого заболевания является снижение риска осложнений и смерти от них, что особенно актуально для пациентов с СД 2 и ССЗ. Современный препарат для лечения СД должен обеспечивать не только контроль гликемии, но и обладать внегликемическими эффектами, среди которых приоритетное значение имеют снижение веса, АД и улучшение липидного спектра. Именно этой, главной цели лечения пациентов СД 2 и ССЗ, позволяет достигнуть лираглутид (Виктоза®), реализуя концепцию лечения многоцелевой монотерапии, когда назначение всего одного препарата позволяет добиться множественных целей лечения. Лираглутид (Виктоза®) у пациентов СД 2 и высоким риском развития ССЗ является выбором, основанным на принципах доказательной медицины, и позволяет специалистам быть уверенными в эффективном контроле гликемии, снижении веса при ожирении, минимальном риске гипогликемий, и уменьшении риска развития ССО.

## Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 20166. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. [www.who.int](http://www.who.int)
3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-7.
4. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493-9.
5. IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34
8. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 464-6.
9. The structure of morbidity and mortality in Russian Federation in 2004. *Klinicheskaia meditsina*. 2005; 1: 3-8. (In Russ.) (Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. Клиническая медицина. 2005; 1: 3-8).
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.

11. Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 3 (107): 7-61. (In Russ.) (Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *EASD/ESC. Российский кардиологический журнал* 2014, 3 (107): 7-61). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al., for the American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustments of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
13. Wajchenberg BL.  $\beta$ -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187-218.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65 (published correction appears in *Lancet* 1998; 352: 1558).
15. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al., for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43 (published correction appears in *N Engl J Med* 2007; 29: 356).
16. Davis TM, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001; 24: 1167-74.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al., for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
18. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-86.
19. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 203-16.
20. Du Q, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2014; 31: 1182-95.
21. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3.
22. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (2): 222-30.
23. Zavattaro M, Caputo M, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine* 2015; 50 (3): 620-6.
24. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
25. [www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmacii-ipoglicemicizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali](http://www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmacii-ipoglicemicizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali)
26. Arbeitsgruppe der SGED/SSED R. Lehmann (Vorsitz), T. Bianda, M. Brändle, A. Czock, M. Egli, J. Philippe, C. Stettler, S. Thalman, T. Weng. Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. [http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6\\_empfehlungen\\_fachpersonen/61\\_richtlinien\\_fachaerzte/SGED\\_Empfehlung\\_BZ-Kontrolle\\_T2DM\\_Finale\\_Version\\_12\\_korr\\_17.10.16.pdf](http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Empfehlung_BZ-Kontrolle_T2DM_Finale_Version_12_korr_17.10.16.pdf)
27. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes Sist oppdatert 20.9.2016. [https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0ahUKEwiFjdXg7IjVAhUoDZoKHRKCAR8QFghVMAc&url=https%3A%2F%2Fmitt.uib.no%2Fcourses%2F1966%2Ffiles%2F213291%2Fdownload%3Fdownload\\_frd%3D1&usq=AFQjCNGKgmUfeZtHrmv41XGmwYnNk7VBw&cad=rjt](https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0ahUKEwiFjdXg7IjVAhUoDZoKHRKCAR8QFghVMAc&url=https%3A%2F%2Fmitt.uib.no%2Fcourses%2F1966%2Ffiles%2F213291%2Fdownload%3Fdownload_frd%3D1&usq=AFQjCNGKgmUfeZtHrmv41XGmwYnNk7VBw&cad=rjt)
28. Policies, Guidelines, and Consensus Statements Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2016; 40: 484-6.
29. Landgraf R, Kellerer M, et al. Deutscher praxisempfehlungen DDg/DGIM Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2016; 11 (Suppl 2): S117-29.
30. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): 1-142.
31. Clinical guidelines. Algorithms of special medical assistance for diabetes patients. Eds. Dedov II, Shestakova MV, Majorova AY. *Sakharny Diabet* 2017; 20 (1S): 1-112. (In Russ.) (Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. *Сахарный диабет* 2017; 20 (1S): 1-112).
32. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016; 115: 90-5.

## ВРАЧ — ЛЕЧИТ, А БОЛЬНОЙ — ЛЕЧИТСЯ? СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шайдюк О. Ю.<sup>1</sup>, Кудинова М. А.<sup>2</sup>, Таратухин Е. О.<sup>1</sup>, Ромашенко О. В.<sup>2</sup>

Обзор литературы включает данные современных исследований приверженности к терапии и немедикаментозному лечению преимущественно у больных ишемической болезнью сердца. Рассматриваются различные способы повышения приверженности, приводятся психологические модели “информация-мотивация-стратегия”, “транстеоретическая модель”. Рассматривается феномен “политаблетки”. Приводятся различия между тремя вариантами приверженности к лечению (compliance, adherence, concordance) в зависимости от активности участия самого пациента.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 104–108  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-104-108>

**Ключевые слова:** пациент-центрированная медицина, ноцебо, политаблетка, информирование, мотивация, комплаентность, инфаркт миокарда.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, Москва, Россия.

Шайдюк О.Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1, Кудинова М.А. — к.м.н., зав. отделением для больных инфарктом миокарда, Таратухин Е.О.\* — к.м.н., магистр психологии, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Ромашенко О.В. — к.м.н., врач отделения для больных инфарктом миокарда.

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

ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ИМ — инфаркт миокарда, ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение.

Рукопись получена 29.06.2017  
 Рецензия получена 18.07.2017  
 Принята к публикации 25.07.2017

## CLINICIAN — TREATS, AND PATIENT — BEING TREATED? RECENT VIEW ON THE TREATMENT ADHERENCE IN CORONARY HEART DISEASE SETTING

Shaydyuk O. Yu.<sup>1</sup>, Kudinova M. A.<sup>2</sup>, Taratukhin E. O.<sup>1</sup>, Romashenko O. V.<sup>2</sup>

The literary review includes data from recent research on the medication and non-medication treatment adherence of coronary heart disease patients. The various approaches considered, of the adherence improvement, and psychological models presented, the “information-motivation-strategy” and “transtheoretical model”. The polypill phenomenon is considered. Also three terms on adherence are commented: compliance, concordance and adherence itself, depending on the part of patient’s active role.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 104–108  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-104-108>

**Key words:** patient-centered medicine, nocebo, polypill, informing, motivation, compliance, myocardial infarction.

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;  
<sup>2</sup>O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russia.

Медицинская наука создала широкий спектр инструментов для предотвращения и лечения заболеваний. Многие из таких инструментов требуют активного участия самого пациента, что предполагает регулярное следование рекомендациям, регулярный приём препаратов. Это получило название приверженности к лечению. В англоязычной литературе ему соответствует два термина: *compliance* и *adherence*. Они имеют разное значение: *compliance* предполагает строгое следование предписаниям — “делать как сказано”, тогда как *adherence* подразумевает реализацию предписания с учётом внешних (социальные условия, среда) и внутренних (характер, психологические состояния, убеждения) факторов. В отличие от “комплаентного” индивида, “адгерентный” может добавлять элемент “творчества” к рекомендациям. Он может модифицировать предписания, следовать больше чем назначено или меньше. О комплаинсе,

следовательно, нужно говорить в отношении приёма препаратов, тогда как немедикаментозное лечение предпочтительно определять через “адгерентность” [1]. Выделено также понятие “конкордантность” (*concordance*). Она определяется как согласованная между пациентом и врачом позиция относительно режима лечения, результатов и соответствующего поведения; отношения в большей степени совместные, чем определяемые комплайнсом [2].

Pardaens S, et al. (2017) изучали причины выхода пациентов из программ кардиореабилитации после ОКС, кардиохирургического вмешательства и при сердечной недостаточности. В исследование вошло 489 пациентов. Факторами, связанными с преждевременным выходом из программы реабилитации (то есть, пропуск более половины занятий; таковых было 20%, n=96), оказались анамнез инсульта (отношение шансов, ОШ =4,18), наличие хронической обструк-

тивной болезни лёгких (ОШ =2,55), редкие сессии (реже 2 раз в неделю) (ОШ =3,76), холостой семейный статус (ОШ =2,89) и зависимость от помощи других, чтобы попасть на программу (ОШ =2,01). При этом, приём бета-блокаторов способствовал приверженности (ОШ =0,47). Наибольшим был шанс выхода из программы реабилитации в случае высокого балла по субшкале тревоги/депрессии (EuroQOL-5D) (ОШ =7,17). Авторы заключают, что не демографические или клинические характеристики влияют на отказ от продолжения кардиореабилитации, но ключевыми являются психосоциальный статус и социальное окружение [3]. К подобным выводам пришли и Park LG, et al. (2017) в отношении пациентов с сердечной недостаточностью [4].

В кардиологии основные проблемы приверженности относятся к приёму статинов, антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств, гипотензивных средств. Эта проблема является одной из ключевых для недостаточно высоких результатов лечения и реабилитации. В мета-анализе Abegaz, et al. (2017), включившем 28 исследований в 15 странах с числом участников 13,7 тыс., показано, что неприверженность предписанной антигипертензивной терапии была выявлена у 45%, причём среди тех, кто не достиг целевых значений АД, она была на уровне 83,7%. Риск быть не приверженным лечению оказался выше у мужчин, с отношением 0,88 [5]. Salari, et al. (2016) сообщают о больных после операции коронарного шунтирования. Они наблюдали 196 больных в течение 5 лет. Показано, что к приёму препаратов не были привержены 10,7%; из бывших курильщиков 63% начали курить вновь уже спустя 6-12 месяцев после операции; не контролируемые показатели АД, глюкозы и липопротеидов низкой плотности в крови были у 48%, 61%, 32%, соответственно [6]. Особенно серьёзна проблема приверженности статинам. По разным данным, 40-75% пациентов прекращают принимать статины уже в течение года после назначения (Vanach, 2016) [7]. Одна из главных причин — мышечные симптомы, которые развиваются у 7-29% пациентов (Krahenbuhl, 2016; Stroes, 2015) [8, 9]. Приверженность статинам может быть связана с полом (Goldstein, 2016). Женщины принимают их реже и труднее достигают целевых показателей липидов крови. Это связано с более высоким шансом развития непереносимости, с меньшим ощущением риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин, а также с нагрузкой по содержанию домашнего хозяйства. Кроме того, женщины в среднем старше мужчин в период, когда начинает требоваться терапия статинами [10]. В крупном исследовании в США, Serban, et al. (2017), которое включало 105 тыс. участников, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), с высокой приверженностью статинам и с низкой (в том числе, ввиду непереносимости), показано, что многофак-

торное отношение рисков (ОР) повторного ИМ было ОР =1,5 (95% ДИ 1,3;1,73) у принимавших регулярно в сравнении с отказавшимися по той или иной причине; ОР для других сердечно-сосудистых событий также было 1,51 (95% ДИ 1,31;1,7); для смерти от всех причин ОР =0,96 (95% ДИ 0,87;1,06) [11]. В другом крупном исследовании, регистре Италии, Maggioni, et al. (2017), включившем данные почти 3 млн. пациентов, показано, что спустя год после назначения статинов по поводу сердечно-сосудистого события 64,7% продолжали их принимать [12]. Следует отметить исследование плейотропного потенциала статинов. Sluyter, et al. (2016) указывают, что влияние статинов на показатели АД и вариабельность ритма сердца имело отрицательную корреляцию с приверженностью приёму этих препаратов [13].

В отличие от статинов, приверженность другим обязательным группам средств после перенесённого ИМ довольно высока, хотя остаётся недостаточной. В исследовании Yu, et al. (2016) пациентов после первичного чрескожного коронарного вмешательства (n=5031) в течение 2 лет наблюдения приём двойной антитромбоцитарной терапии был прекращён ввиду неприверженности (*noncompliance*) 10,9% женщин и 8,5% мужчин. В эти величины не входило прекращение приёма из-за кровотечений. Соответственно, повышался риск ишемических событий [14]. Польские авторы Swieczkowski, et al. (2016) указывают на низкую приверженность антитромбоцитарной терапии после чрескожного вмешательства, связанную с недостаточным обучением пациентов, наличием у них аффективных расстройств или статуса неженатого/незамужнего, а также высокой ценой на препараты [15]. По данным Prami, et al. (2016), практически все пациенты, которым после чрескожного вмешательства были назначены антитромбоцитарные препараты, принимали их и спустя год (98%). Приверженность приёму этих средств сочеталась с приверженностью другим средствам, назначаемым для вторичной профилактики [16].

Проблемы существуют в отношении модификации образа жизни, например, следования средиземноморской диете, которое, по данным Bonaccio, et al. (2016) может быть проблематичным в условиях экономического кризиса. Они показали, что кризис 2007-2008гг оказал сильное отрицательное влияние на степень приверженности жителей Италии средиземноморской диете и более “здоровой” пище [17]. Одними из наиболее трудных паттернов образа жизни считаются потеря лишней и удержание нормальной массы тела (Kwasnicka, et al., 2017), отказ от курения [18-20].

Причины, по которым пациенты нарушают режим лечения или прекращают приём препаратов, многообразны. К ним относят объективные обстоятельства: высокая цена на препарат, развитие побочных эффек-

тов или лекарственного взаимодействия, трудность приёма (инъекции, контроль МНО). К ним относятся и субъективное отношение: отсутствие ожидаемого эффекта, представление о препарате как опасном, отсутствие убеждённости в необходимости приёма, чрезмерное (по мнению пациента) количество принимаемых препаратов, высокая кратность приёма в сутки или неудобное время. Множество исследований посвящено анализу тех или иных факторов, объясняющих снижение приверженности.

Образование в целом не связывается с приверженностью к лечению [21, 22]. На повышение приверженности к терапии при наличии учёной степени указывают Лукина и др. (2017) [23]. В отличие от общего уровня образования, обучение в конкретной ситуации (заболевание, долговременная терапия) повышают приверженность к лечению [24, 25].

Анализируя факторы неприверженности, можно выделить ряд ключевых её предпосылок: отсутствие осознания важности приёма, недостаточная информированность и заблуждения (как о пользе, так и о возможном вреде), отсутствие мотивации как непосредственного посылы к действию. Хотя в регистрах и крупных исследованиях показаны основные параметры неприверженности, в реальной практике пациент может иметь совокупность и способствующих, и препятствующих факторов. Выявление их, создание мотивации к регулярному согласно предписанию приёму медикаментов — задача врача, работающего с больным.

Несколько по-иному оценивается низкая приверженность к немедикаментозным средствам лечения, реабилитации и профилактики. В отличие от приёма таблетки, такие средства требуют деятельности со стороны пациента. Самоконтроль как одна из черт личности влияет на волевое преодоление разрыва между осознанием нужности действия и реальным его совершением (Schondube, et al., 2017) [26]. Показано также, что “ощущение себя моложе” способствует принятию более высокой степени активности, которая, в свою очередь, позволяет чувствовать себя лучше и моложе. Wienert, et al. (2017) предполагают, что подобное подкрепление может стать фактором интервенций образа жизни [27]. Так называемая “транстеоретическая модель” изменения образа жизни включает в себя этапы настраивания, оценки, подготовки, действия, поддержания действия. На этапе поддержания замыкается круг, поскольку человек возвращается на уровень оценки и здесь он может равно выйти из активности либо продолжить её дальше. Нехватка мотивирующих факторов (социальная поддержка, видимость пользы/изменений) или наличие демотивирующих (усилия, неудобство, негативная оценка извне) ведут к возврату на уровень отсутствия данной деятельности [28].

В исследовании Librero, et al. (2016) произведена попытка выделить паттерны низкой приверженности. В Испании была создана когорта больных, выписанных после госпитализации по поводу ишемической болезни сердца ( $n=7462$ ). Затем изучались “траектории” приёма прописанных препаратов с учётом пропусков и отмены. Выделено пять “паттернов”: 1) практически полностью приверженные; 2) провал вначале с последующим восстановлением; 3) короткие перерывы или короткие периоды приёма; 4) постепенное снижение приверженности; 5) быстрое снижение приверженности. Все паттерны имели примерно одинаковую долю. Паттерны с постепенным снижением были более характерны для бета-блокаторов и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, нежели статинов и антитромбоцитарных. Предиктором низкой приверженности был диагноз хронической ИБС или нестабильной стенокардии по сравнению с диагнозом ИМ [29].

Для повышения приверженности лекарственной терапии разрабатывается множество средств. Среди них комбинации лекарственных препаратов: сочетания средств одной группы показаний (гипотензивных, антитромбоцитарных, гиполипидемических) или комбинации целых режимов терапии в так называемых “политаблетках” (polypill). Исследователи Webster, et al. (2016) в своём обзоре методов “политаблетки” называют такой путь существенным вкладом в долгосрочную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение такой формы имеет большое значение для тех, кто не был привержен к терапии достаточно, давая шанс получать адекватное лечение более разумным путём. Меньше преимуществ могут получить пациенты, которые и так принимают препараты, как предписано. Авторы, кроме того, указывают, что существует проблема сочетания адекватных дозировок препаратов в одной таблетке [30]. Это может быть решено для статинов, клопидогрела или ацетилсалициловой кислоты, но для гипотензивных средств, бета-блокаторов или диуретиков подбор подходящей политаблетки может быть затруднён. Тем не менее, как показывают в обзоре посвящённой “политаблетке” литературы Bramlage, et al. (2017), за 1990–2016 гг, подход polypill показал существенную эффективность для роста приверженности пациентов терапии. Авторы добавляют, что пока не ясно, сказывается ли такой прирост приверженности на уменьшении числа сердечно-сосудистых событий [31]. В отношении комбинации средств одной модальности действия также продолжают попытки объединения, несмотря на большое количество уже имеющихся торговых названий. К примеру, в исследовании двойной антитромбоцитарной терапии Koh, et al. (2017) использовался клопидогрел 75 мг с ацетилсалициловой кислотой 100 мг у пациентов после стентирования. Фармакодинамические эффекты не отли-

чались от таковых для раздельного приёма [32]. Lim, et al. (2016) изучали реактивность тромбоцитов при двойной антитромбоцитарной терапии в форме двух таблеток и одной таблетки. Показан эквивалентный результат [33].

Психологическая модель “информация-мотивация-стратегия” (ИМС) предлагается в качестве эффективного средства работы, являясь “простой, но качественной эвристической” моделью, как указывает Martin (2013) в Оксфордском руководстве по клинической коммуникации [34]. Как и приверженность, *неприверженность* есть сама по себе сложный интенциональный и неинтенциональный процесс. Первичная неприверженность предполагает, например, решение пациента не принимать препарат ещё когда он только выписан, “в кабинете врача”, либо как решение прекратить приём ввиду множества причин. Другая категория — неинтенциональная неприверженность, когда у пациента нет как такового посыла прекратить следовать назначением, но он следует им неправильно, нерегулярно.

Не существует одного определённого способа повысить приверженность. Среди наиболее понятных, прямых — максимальное упрощение интервенций и поведенческих моделей, предоставление понятной конкретному пациенту информации, применение напоминаний, поощрение, мониторинг. Модель “ИМС” имеет в своей основе положение о том, что люди не следуют должному образу жизни по трём простым причинам: они не понимают, что они должны делать (включая недостаточное доверие и малую ценность рекомендаций — играет роль фигура врача); они недостаточно мотивированы (могут не верить в эффективность, относиться негативно; их среда может мешать); у них нет чёткой стратегии следования рекомендациям [34]. В соответствии с такой моделью информации-мотивации-стратегии, работа с пациентом строится как эффективное информирование, выработка и поддержание мотивации, предоставление стратегических возможностей. Ключевые компоненты информирования: повышение коммуникационных навыков врача, его умения слушать и подтверждать своё пони-

мание услышанного; невербальная поддержка и одобрение; учёт биопсихосоциальной природы ситуации; совместное принятие решений [35]. Мотивирование включает в себя задачу сделать так, чтобы пациент *захотел* следовать рекомендациям. Это включает в себя действия по раскрытию не высказываемого отношения к препаратам и средствам, опасений, сомнений. Мотивирование должно вовлекать семью и близких, а также строиться с учётом социокультурной среды пациента. Стратегия — возможность преодолевать барьеры на пути следования рекомендациям; понимание конкретных действий. Важна эмоциональная поддержка, а кроме того, очень важна работа с побочными эффектами и другими сложностями при приёме препаратов, включая стоимость, предубеждения. Необходимость применения модели ИМС подтверждается данными мета-анализа Chauhan, et al. (2017), показавшего, что обучение врачей и других медицинских специалистов навыкам обучения, информирования, коллаборации существенно повышало приверженность пациентов в первичной врачебной практике [36].

Отвечая на заглавный вопрос статьи — врач лечит, а больной лечится? — можно сказать: ни то, ни другое. Роль врача в практике оказания помощи состоит не только в объяснении, даче рекомендаций, формулировании назначений согласно доказательным данным и своему опыту. Роль врача также состоит в поиске и коррекции факторов, мешающих пациенту следовать назначениям. Такие факторы всегда сугубо индивидуальны. Для некоторых из них можно дать общие рекомендации: например, при высокой цене препаратов назначать дженерики; при большом числе таблеток назначать комбинации или “политаблетку”; при сложном режиме дозирования назначать средства с долгим полувыведением и применять различные “дневники” и маркированные “коробочки” для таблеток. Но если речь идёт об *отношении* пациента, его сомнениях, проблемах “медицински необъяснимых симптомов” или “ноцебо-эффекте”, работа врача становится более сложной, требующей психологических навыков, одним из которых может быть так называемое человекоцентрированное интервью [37].

### Литература

- McKay CD, Verhagen E. “Compliance” versus “adherence” in sport injury prevention: why definition matters. *British Journal of Sports Medicine*, 2016; 50(7): 382-U1. doi 10.1136/bjsports-2015-095192
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016; 37(39): 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Pardaens S, De Smedt D, De Bacquer D, et al. Comorbidities and Psychosocial Characteristics as Determinants of Dropout in Outpatient Cardiac Rehabilitation. *The Journal of cardiovascular nursing*, 2017; 32(1): 14-21. DOI: 10.1097/jcn.0000000000000296
- Park LG, Schopfer DW, Zhang N, et al. Participation in Cardiac Rehabilitation Among Patients With Heart Failure. *Journal of cardiac failure*, 2017. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.02.003
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2017; 96(4): e5641. DOI: 10.1097/md.00000000000005641
- Salari A, Hasandokht T, Mahdavi-Roshan M, et al. Risk factor control, adherence to medication and follow up visit, five years after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiovascular and thoracic research*, 2016; 8(4): 152-7. DOI: 10.15171/jcvtr.2016.31
- Banach M, Stulc T, Dent R, et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *International Journal of Cardiology*, 2016; 225:184-96. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.075
- Krahenbuhl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*, 2016; 76(12):1175-90. DOI: 10.1007/s40265-016-0613-0
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, 2015; 36(17): 1012-22B. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043

10. Goldstein KM, Zullig LL, Bastian LA, et al. Statin Adherence: Does Gender Matter? *Current Atherosclerosis Reports*, 2016; 18(11): 63. DOI: 10.1007/s11883-016-0619-9
11. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69(11): 1386-95. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.036
12. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, et al. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. *Int J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.108
13. Sluyter JD, Hughes AD, Lowe A, et al. Statin utilisation in a real-world setting: a retrospective analysis in relation to arterial and cardiovascular autonomic function. *Pharmacology research & perspectives*, 2016; 4(6): e00276. DOI: 10.1002/prp2.276
14. Yu J, Baber U, Mastoris I, et al. Sex-Based Differences in Cessation of Dual-Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention With Stents. *JACC Cardiovascular interventions*, 2016; 9(14): 1461-9. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.004
15. Swieczkowski D, Mogielnicki M, Cwalina N, et al. Medication adherence in patients after percutaneous coronary intervention due to acute myocardial infarction: From research to clinical implications. *Cardiology journal*, 2016. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0048
16. Prami T, Khanfir H, Deleskog A, et al. Clinical factors associated with initiation of and persistence with ADP receptor-inhibiting oral antiplatelet treatment after acute coronary syndrome: a nationwide cohort study from Finland. *BMJ Open*, 2016; 6(11): e012604. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012604
17. Bonaccio M, Bes-Rastrollo M, de Gaetano G, et al. Challenges to the Mediterranean diet at a time of economic crisis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2016; 26(12): 1057-63. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.07.005
18. Bakker EC, Nijkamp MD, Sloot C, et al. Intention to Abstain From Smoking Among Cardiac Rehabilitation Patients: The Role of Attitude, Self-efficacy, and Craving. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2015; 30(2): 172-9. DOI: 10.1097/jcn.0000000000000156
19. Kwasnicka D, Dombrowski SU, White M, et al. N-of-1 study of weight loss maintenance assessing predictors of physical activity, adherence to weight loss plan and weight change. *Psychol Health*, 2017; 32(6):686-708. DOI: 10.1080/08870446.2017.1293057
20. Prochaska JJ, Benowitz NL. Smoking cessation and the cardiovascular patient. *Current Opinion in Cardiology*, 2015; 30(5): 506-11. DOI: 10.1097/hco.0000000000000204
21. Davydov EL, Kharkov EI, Shapiro LA. The features of commitment to the treatment of patients with arterial hypertension in the older age groups depending on the level of education. *Siberian Medical Review*, 2012; 75(3): 65-7. Russian (Давыдов Е.Л., Харьков Е.И., Шапиро Л.А. Особенности приверженности к терапии пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в зависимости от уровня образования. *Сибирское медицинское обозрение*, 2012; 75(3): 65-7).
22. Konradi AO, Polunichewa EV. Insufficient adherence to arterial hypertension treatment: causes and approaches for correction. *Arterial Hypertension*, 2004; 10(3): 137-43. Russian (Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*, 2004; 10(3): 137-43).
23. Lukina YuV., Kutishenko NP, Dmitrieva NA, et al. Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE). *Russian Journal of Cardiology*, 2017; 143(3): 14-9. Russian (Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца врачeбным рекомендациям (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Российский кардиологический журнал*, 2017; 143(3): 14-9).
24. Cavicchioli MGS, Guerballi CCL, Ochiai C, et al. The Contribution of Diabetes Education in the Treatment of People with Type 2 Diabetes and Risk of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 2016; 18(7): 44. DOI: 10.1007/s11883-016-0591-4
25. Nord JW, Jr, Berry A, Stults B, et al. Evaluation of the Effectiveness of a Patient-Centered Educational Mailer Designed to Improve Statin Adherence: A Pragmatic Trial. *EGEMS (Washington, DC)*, 2016; 4(1): 1256. DOI: 10.13063/2327-9214.1256
26. Schondube A, Bertrams A, Sudeck G, et al. Self-control strength and physical exercise: An ecological momentary assessment study. *Psychology of Sport and Exercise*, 2017; 29:19-26. DOI: 10.1016/j.psychsport.2016.11.006
27. Wienert J, Gellert P, Lippke S. Physical activity across the life-span: Does feeling physically younger help you to plan physical activities? *Journal of Health Psychology*, 2017; 22(3): 324-35. DOI: 10.1177/1359105315603469
28. Schwarzer J. Health Behavior Change. In: Friedman, H, editor. *The Oxford Handbook of Health Psychology*. UK: OUP; 2011. p. 591-611.
29. Libroero J, Sanfelix-Gimeno G, Peiro S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models. *PLoS One*, 2016; 11(8): e0161381. DOI: 10.1371/journal.pone.0161381
30. Webster R, Rodgers A. Polypill treatments for cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016; 13(1): 1-6. DOI: 10.1517/17425247.2016.1111869
31. Bramlage P, Sims H, Minguet J, et al. The polypill: An effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. *Eur J Prev Cardiol*, 2017; 24(3): 297-310. DOI: 10.1177/2047487316674817
32. Koh JS, Park Y, Tantry US, et al. Pharmacodynamic effects of a new fixed-dose clopidogrel-aspirin combination compared with separate administration of clopidogrel and aspirin in patients treated with coronary stents: The ACCEL-COMBO trial. *Platelets*, 2017; 28(2): 187-93. DOI: 10.1080/09537104.2016.1206197
33. Lim WH, Chae IH, Yoon CH, et al. Comparison of dual antiplatelet therapy prescribed as one-pill versus two-pill regimen. A pooled analysis of individual patient data from the three MR-CAPCIS trials. *Thrombosis and haemostasis*, 2016; 116(1): 78-86. DOI: 10.1160/th15-12-0931
34. Martin Leslie R. Barriers and Keys to Treatment Adherence and Health Behavior Change. In: DiMatteo, MR, Martin, LR, editors. *The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change and Treatment Adherence*. UK: OUP; 2013. p. 10-20.
35. Taratukhin EO. Biopsychosocial approach: a modern demand for interdisciplinarity. *Russ J Cardiol*, 2015; 125(9): 80-3. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-80-83
36. Chauhan BF, Jeyaraman M, Mann AS, et al. Behavior change interventions and policies influencing primary healthcare professionals' practice-an overview of reviews. *Implement Sci*, 2017; 12(1): 3. DOI: 10.1186/s13012-016-0538-8
37. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-Centered Interview as a Tool for Clinical Work in Myocardial Infarction Setting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2017; 16(1): 34-9. Russian (Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю., и соавт. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16(1): 34-9). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-34-39

# ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСК ПАЦИЕНТОВ<sup>1,2</sup>



**Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС<sup>3,4</sup>**

**Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф<sup>5</sup>**

**Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке<sup>6</sup>**

## Плавикс® / Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533] и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получающих стандартную терапию и тромболитик [Sabatine M et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89]. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N015542/01, дата обновления: 15.08.2017. 3. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом, без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. 4. 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>, дата доступа 20.09.2017. 5. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163, дата обновления: 07.06.2017.



**ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ.** Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Предотвращение атеротромботических и тромбозомимических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая почечная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из петливидной язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется приём клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Лечащий врач, исходя из важности приёма препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить приём препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжен приёмом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приёмом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать приём ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистерам по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

**КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ.** Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Предотвращение атеротромботических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая почечная недостаточность; тяжёлая лёгочная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП, мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): приём препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистерам вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

Ордисс®  
кандесартан

36

Кандесартан блокирует AT1-рецепторы более 36 часов<sup>1,2</sup>

Чтобы больше времени  
не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает  
целевое артериальное давление  
дольше других препаратов<sup>1,3,4</sup>

**Ордисс®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**Ордисс Н®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®, МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипотензия, гипокалиемия, гиперкальциемия; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



1. Minatoguchi S, et al. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kuya Y, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H, et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. CAN-RU-00068-DOK-PHARM

teva

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35  
Тел. +7 495 644 22 34, Факс +7 495 644 22 35  
www.teva.ru